

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 317**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/277</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4015</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/402</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4025</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2011** **E 11761005 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015** **EP 2627631**

54 Título: **Pirrolidinonas como inhibidores de MetAP-2**

30 Prioridad:

**13.10.2010 DE 102010048374**

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

**14.03.2016**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HEINRICH, TIMO;  
ZENKE, FRANK;  
CALDERINI, MICHEL y  
MUSIL, DJORDJE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

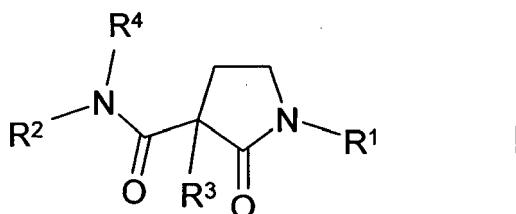
**ES 2 563 317 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Pirrolidinonas como inhibidores de MetAP-2

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



5 en la que

R<sup>1</sup> significa fenilo, bencilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, CN, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>A y/o CONH<sub>2</sub>;

A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,

R<sup>2</sup> significa [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyc, CH[B(OH)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>Het,

10



-C-Ar<sup>2</sup>, CH(C=CH)fenilo, A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,

R<sup>3</sup> significa OH, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o F,

R<sup>4</sup> significa H o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,

R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> significan juntos también alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, pudiendo un grupo CH<sub>2</sub> estar también reemplazado por NH, NA, N-COA, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>3</sup>, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, CH-A, CH-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>3</sup>, N-SO<sub>2</sub>A u O

15

y/o pudiendo estar sustituido con A,

Het significa piridazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, piridilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, indolilo, dihidroindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-ilo, cromanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, purinilo, naftiridinilo, pirimidinilo, indazolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A, OA, COOA, COA, CHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>A, =O y/o Het<sup>1</sup>,

20

Het<sup>1</sup> significa piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrahidropiranilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A y/u OA,

25

Het<sup>2</sup> significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o tiadiazol,

30

A significa alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br, OH, CHO, COA, COOA, CN, CONA<sub>2</sub>, CONHA y/o CONH<sub>2</sub>, y/o en el que uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, N y/o NR<sup>4</sup>,

o Cyc,

35 Ar<sup>2</sup> significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, CN, OH y/u OA,

Ar<sup>3</sup> significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, OH, OA y/o A,

Cyc significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,

- 5 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

La invención se basó en el objetivo de encontrar compuestos nuevos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden utilizarse para la producción de fármacos.

- 10 Se encontró que los compuestos de fórmula I y sus sales presentan propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena compatibilidad.

En particular muestran una acción reguladora, modulador y/o inhibidora sobre metaloproteasas, preferiblemente sobre la metionina aminopeptidasa (MetAP), especialmente sobre el subtipo MetAP-2. Pueden utilizarse como fármacos contra el cáncer, pero también como fármacos que influyen positivamente sobre el metabolismo de las grasas, pero también como fármacos contra inflamaciones.

- 15 Se encontró que el enantiómero S de los compuestos según la invención es claramente más activo contra MetAP-2 que su imagen especular (enantiómero R).

Se conocen otras pirrolidinonas hidroxisustituidas por:

Zeitschrift für Naturforschung, B: Chemical Sciences (1994), 49(11), 1586-95;

Analytica Chimica Acta (1987), 202, 167-74;

- 20 Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry (1988), 239(1-2), 161-73;

Zeitschrift fuer Naturfor. Teil B: Anorg. Chem. Org. Chem (1978), 33B(12), 1540-6;

J. Chem. Soc. (1965), (Oct.), 5556-62;

J. Chem. Soc. (1965), (Oct.), 5551-6.

- 25 En el documento WO 01/79157 se describen N-alcoxiámidas e hidracidas sustituidas, que presentan actividad inhibidora de MetAP-2 y pueden utilizarse para inhibir la angiogénesis, en particular para el tratamiento de enfermedades, como por ejemplo cáncer, cuya evolución depende de la angiogénesis. En el documento WO 02/081415 se describen inhibidores de MetAP-2, que pueden utilizarse para el tratamiento de cáncer, hemangioma, retinopatía proliferativa, artritis reumatoide, neovascularización aterosclerótica, psoriasis, neovascularización ocular y obesidad. En el documento WO 2008/011114 se describen compuestos como inhibidores de la angiogénesis e
- 30 inhibidores de MetAP-2, que pueden utilizarse para el tratamiento de leucemia linfóide y linfoma.

- La acción de los compuestos según la invención contra el cáncer radica especialmente en su acción contra la angiogénesis. La inhibición de la angiogénesis ha demostrado ser útil en más de 70 enfermedades, tal como, por ejemplo, cáncer de ovario (F. Spinella *et al.* J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004, 44, S140), cáncer de mama (A. Morabito *et al.* Crit. Rev. Oncol./Hematol. 2004, 49, 91), cáncer de próstata (B. Nicholson *et al.* Cancer Metastas. Rev. 2001, 20, 297), retinopatía diabética, psoriasis y degeneración macular (E. Ng *et al.* Can. J. Ophthalmol. 2005, 23, 3706).
- 35

- Las proteasas regulan muchos procesos celulares diferentes, especialmente la modulación de péptidos y proteínas, especialmente el metabolismo de proteínas, la maduración de proteínas y el procesamiento de péptidos señal, la degradación de proteínas anómalas así como la inactivación/activación de proteínas reguladoras. Especialmente la
- 40 modificación aminoterminal de polipéptidos nacientes representa la modulación más frecuente. Las aminoproteasas son metaloproteasas que separan aminoácidos del extremo N-terminal desprotegido de péptidos o proteínas, que pueden tener lugar tanto de manera cotraduccional como postraduccional. La metionina aminopeptidasa (MetAP) separa la metionina terminal de péptidos nacientes especialmente cuando el penúltimo aminoácido es pequeño y no tiene carga (por ejemplo Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Pro o Cys).

En muchos procesos patológicos, la angiogénesis se encuentra o bien etiológicamente en el centro de la enfermedad o bien tiene un efecto agravante sobre la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, en la evolución del cáncer, la angiogénesis conduce a que el tumor pueda aumentar y pasar a otros órganos. Otras enfermedades en las que la angiogénesis desempeña un papel importante son psoriasis, artrosis, arteriosclerosis así como enfermedades oculares tales como retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad, rubeosis del iris o glaucoma neovascular, además en inflamaciones. Los compuestos de fórmula I en los que se basa esta invención, las composiciones, que contienen estos compuestos, así como los procedimientos descritos pueden utilizarse por consiguiente para el tratamiento de estas enfermedades.

De manera correspondiente, los compuestos según la invención o una sal farmacéuticamente inocua de los mismos se administran para el tratamiento de cáncer, incluyendo carcinomas sólidos, tales como, por ejemplo, carcinomas de los pulmones, del páncreas, de la tiroides, de la vejiga o del colon, enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo adenoma vellosa de colon). A los tumores pertenecen además la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y pulmonar, entre ellos el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el carcinoma de páncreas y/o de mama.

Por tanto, el objeto de la presente invención son compuestos según la invención como fármacos y/o principios activos farmacológicos en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades y el uso de compuestos según la invención para la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades. También se describe un procedimiento para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan una acción anticancerígena. Los compuestos según la invención se administran a un paciente con una enfermedad, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de un trasplante o daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se utiliza para hacer referencia tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de afecciones existentes. La prevención de la proliferación/vitalidad se consigue mediante la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento tumoral. Como alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se incuba un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para posibilitar que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban la proliferación celular, la vitalidad celular o la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Entonces se determina la cantidad de células viables que quedan tras el tratamiento. La dosis varía en función del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido objetivo, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que existe una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

Se encontró que los compuestos según la invención provocan una inhibición específica de la MetAP-2. Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa, que puede comprobarse en las pruebas descritas en el presente documento, por ejemplo. En tales pruebas, los compuestos según la invención muestran y provocan un efecto inhibitorio, que habitualmente se documenta mediante valores de  $CI_{50}$  en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo micromolar y más preferiblemente en el intervalo nanomolar.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para conseguir efectos aditivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes y/o para restablecer la eficacia de determinadas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes.

Los compuestos según la invención también pueden usarse para el tratamiento de la obesidad. Henri R. Lijnen *et al.*

describen en Obesity, vol. 18 n.º 12, 2241-2246 (2010) el uso de fumagilina, un inhibidor de Met-AP2, en la reducción del tejido adiposo. El uso de inhibidores de Met-AP2 (compuestos de tipo fumagilina) para el tratamiento de la obesidad también se describe en el documento WO 2011/085201 A1.

5 Los compuestos según la invención también pueden usarse para el tratamiento de la malaria. X. Chem *et al.* describen en Chemistry & Biology, vol. 16, 193-202 (2009) el uso de fumagilina, un inhibidor de Met-AP2, para el tratamiento de la malaria.

Los compuestos según la invención también pueden usarse para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna. El uso de inhibidores de Met-AP2 (compuestos de tipo fumagilina) para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna se describe en el documento WO 2011/085198 A1.

10 Por compuestos de fórmula I se entienden también los hidratos y solvatos de estos compuestos. También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), las sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono o dihidratos o alcoholatos. Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención así como los denominados compuestos profármacos.

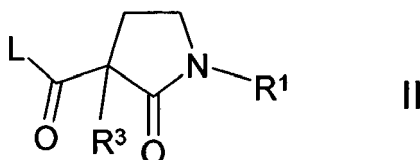
15 Por derivados profármacos se entienden compuestos de fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se desdoblan rápidamente en el organismo para dar los compuestos según la invención eficaces. A estos pertenecen también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, un investigador o médico. Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: 25 tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración. La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

30 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera especialmente preferible se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I y sus sales así como un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque

35 a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L significa Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente que puede reaccionar o libre,

con un compuesto de fórmula III

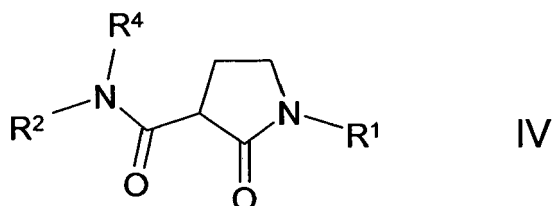
40 
$$R^2-NHR^4 \quad III$$

en la que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que R<sup>3</sup> significa OH,

se oxida un compuesto de fórmula IV



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

- 5 c) se convierte un resto R<sup>3</sup> en otro resto R<sup>3</sup>, intercambiando un grupo OH por un átomo de halógeno o intercambiando un átomo de halógeno por N<sub>3</sub>,

y/o se convierte una base o un ácido de fórmula I en una de sus sales.

Anteriormente y a continuación, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

- 10 A significa alquilo, no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente por ejemplo trifluorometilo. Preferiblemente, A significa alquilo lineal o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br y/u OH, o Cyc. Además, A significa preferiblemente alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br, OH, CHO, COA, COOA, CN, CONA<sub>2</sub>, CONHA y/o CONH<sub>2</sub>, y/o en el que uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, N y/o NR<sup>4</sup>, o Cyc. A significa de manera muy especialmente preferible alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Alquilo cíclico significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R<sup>1</sup> significa preferiblemente fenilo, bencilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, CN, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>A y/o CONH<sub>2</sub>; A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het. R<sup>2</sup> significa preferiblemente [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyc,



- 25 -C-Ar<sup>2</sup>, CH(C≡CH)fenilo, A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het. R<sup>3</sup> significa preferiblemente OH, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o F. R<sup>4</sup> significa preferiblemente H, metilo, etilo o propilo.

- Ar<sup>2</sup> significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m- o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo; además naftilo o bifenilo.

- 35 Ar<sup>2</sup> significa además preferiblemente fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, CN, OH y/u OA.

- Het significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2-o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-

bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]-oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo. Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente

5

Por tanto, Het no sustituido también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidro-benzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

10

15

Het significa además preferiblemente piridazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, piridilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropirano, quinolinilo, isoquinolinilo, isoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, purinilo, naftiridinilo, pirimidinilo, indazolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A, OA, COOA, COA, CHO,  $(CH_2)_nCONH_2$ ,  $SO_2A$ ,  $NHSO_2A$ ,  $=O$  y/o Het<sup>1</sup>.

20

25

Het significa de manera especialmente preferible dihidro-indolilo, benzofuranilo, dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-ilo, cromanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furano, tetrahidropirano, pirazolilo, piridilo, benzotiazolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-ilo, quinolilo, isoquinolilo o pirrolidinilo no sustituido o mono- o disustituido con A, COOA, COA, CHO,  $(CH_2)_nCONH_2$ ,  $(CH_2)_nCONHA$ ,  $(CH_2)_nCONA_2$ ,  $SO_2A$ ,  $NHSO_2A$ ,  $=O$  y/o pirrolidinilo.

30

35

40

Het<sup>1</sup> significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2-o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo. Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados. Por tanto, Het<sup>1</sup> no sustituido también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo o 1-, 2- o 3-piperazinilo.

45

Het<sup>1</sup> significa además preferiblemente piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrahidropirano, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A y/u OA.

Het<sup>1</sup> significa de manera especialmente preferible imidazolilo, tiazolilo o pirrolidinilo no sustituido o monosustituido con A.

Hal significa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera especialmente preferible F o Cl.



50

Para toda la invención es aplicable que todos los restos que aparecen múltiples veces pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y por tanto estar presentes en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

55

De manera correspondiente son objeto de la invención en particular aquellos compuestos de fórmula I en los que al menos uno de los restos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a lf, que corresponden a la fórmula I y en las que los restos no descritos más detalladamente tienen el significado indicado en

la fórmula I, en las que sin embargo

- en la R<sup>1</sup> significa fenilo, bencilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, CN, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>A y/o CONH<sub>2</sub>;  
A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het;
- en lb R<sup>2</sup> significa [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyc, CH[B(OH)<sub>2</sub>]CH<sub>2</sub>Het,  -C-Ar<sup>2</sup>, CH(C≡CH)fenilo, A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het;
- en lc R<sup>3</sup> significa OH, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o F;
- en ld Het significa piridazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, piridilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-ilo, cromanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, purinilo, naftiridinilo, pirimidinilo, indazolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A, OA, COOA, COA, CHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>A, =O y/o Het<sup>1</sup>;
- in le Het<sup>1</sup> significa piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrahidropiranilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A y/u OA;
- en lf R<sup>1</sup> significa fenilo, bencilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, CN, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>A y/o CONH<sub>2</sub>; A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,
- R<sup>2</sup> significa [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar<sup>2</sup>, CH[B(OH)<sub>2</sub>]CH<sub>2</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyc,  -C-Ar<sup>2</sup>, CH(C≡CH)fenilo, A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,
- R<sup>3</sup> significa OH, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o F,
- R<sup>4</sup> significa H o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,
- R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> significan juntos también alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en el que un grupo CH<sub>2</sub> también puede estar reemplazado por NH, NA, NCOA, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>3</sup>, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, CH-A, CH-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>3</sup>, N-SO<sub>2</sub>A u O  
y/o puede estar sustituido con A,
- Het significa piridazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, piridilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-ilo, cromanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, purinilo, naftiridinilo, pirimidinilo, indazolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A, OA, COOA, COA, CHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>A, =O y/o Het<sup>1</sup>,
- Het<sup>1</sup> significa piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrahidropiranilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A y/u



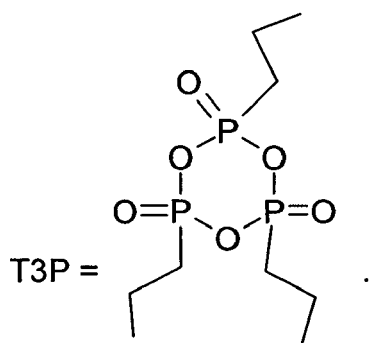
	OA,
Het <sup>2</sup>	significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o tiadiazol,
A	significa alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br, OH, CHO, COA, COOA, CN, CONA <sub>2</sub> , CONHA y/o CONH <sub>2</sub> , y/o en el que uno o dos grupos CH y/o CH <sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, N y/o NR <sup>4</sup> ,
	o Cyc,
Ar <sup>2</sup>	significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, CN, OH y/u OA,
Ar <sup>3</sup>	significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, OH, OA y/o A,
Cyc	significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
Hal	significa F, Cl, Br o I,
n	significa 0, 1, 2, 3 ó 4;

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 Los compuestos de fórmula I y también las sustancias de partida para su producción se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto también pueden emplearse variantes en sí conocidas, no mencionadas en este caso en más detalle.

10 Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. Los compuestos de fórmula II y de fórmula III son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos.

15 En los compuestos de fórmula II, L significa preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o uno modificado que puede reaccionar como por ejemplo un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxilo con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo). La reacción se produce preferiblemente en presencia de un agente de deshidrogenación, como por ejemplo de una carbodiimida, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCCI"), 1,1'-carbonil-diimidazol o N-3-dimetilaminopropil-N'-etil-carbodiimida ("DAPECI"), además anhídrido del ácido propanofosfónico T3P (véase Angew. Chem. 92, 129 (1980)), difenilfosforilazida o 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, dado el caso en presencia de N-hidroxibenzotriazol;



20 La reacción tiene lugar en un disolvente inerte y por regla general tiene lugar en presencia de un agente de unión a ácido preferiblemente de una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilnilina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente  $-15^{\circ}$  y  $150^{\circ}$ , normalmente entre  $40^{\circ}$  y  $130^{\circ}$ , de manera especialmente preferible entre  $60^{\circ}$  y  $110^{\circ}\text{C}$ .

5 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Son especialmente preferibles los éteres de glicol, tales como monometil éter de etilenglicol, THF, diclorometano y/o DMF.

15 Además pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I oxidando compuestos de fórmula IV. La oxidación tiene lugar preferiblemente con hidropéroxido de terc-butilo. El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente  $-15^{\circ}$  y  $150^{\circ}$ , normalmente entre  $40^{\circ}$  y  $130^{\circ}$ , de manera especialmente preferible entre  $60^{\circ}$  y  $110^{\circ}\text{C}$ . Como disolvente se prefiere el agua, prefiriéndose la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de fórmula I contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos de fórmula I pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halogenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Además, se encuentran entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I, que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas evidentemente también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina

(trometamina), lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

5 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

10 Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

15 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

20 Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

25 Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes en cuanto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

30 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

35 En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

40 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto de fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las

formulaciones de este tipo pueden producirse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

10 De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Se producen polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

15 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

20 Además, en caso deseado o necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, como por ejemplo goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla en polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se produce una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla en polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. Puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

45 Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden producirse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden producirse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se producen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

50 Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en microcápsulas. La formulación también puede obtenerse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

55 Los compuestos de fórmula I así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- Los compuestos de fórmula I así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 5
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto más prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por medio de iontoforésis, como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- 15 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como crema o ungüento tópico. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 20
- A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden disoluciones de principio activo en agua o aceite.
- 30
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- 35
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.
- A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las suspensiones producidas según la receta pueden producirse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.
- 40
- 45 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.
- 50 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia la

determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma intestinal o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados anteriormente.

Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto de fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.

Es objeto de la invención también un conjunto (kit), compuesto por envases separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.

El conjunto contiene recipientes adecuados, tales como cajas o cartones, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso hay una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional disuelta o en forma liofilizada.

Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-8, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para el tratamiento de tumores, metástasis tumorales, enfermedades proliferativas de las células mesangiales, hemangioma, retinopatía proliferativa, artritis reumatoide, neovascularización aterosclerótica, psoriasis, neovascularización ocular, osteoporosis, diabetes y obesidad, leucemia linfoide, linfoma, malaria e hipertrofia prostática

### 30 Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de y la lucha contra enfermedades. A estas enfermedades pertenecen la proliferación de células tumorales, la nueva formación patológica de vasos (o angiogénesis), que promueve el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares), así como enfermedades proliferativas de las células mesangiales.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales. La enfermedad tumoral se selecciona preferiblemente del grupo de tumores del epitelio escamoso simple, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe, del pulmón, de la piel, leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de mama, leucemia mieloides aguda, leucemia mieloides crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

También está comprendido el uso de los compuestos según la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento de osteoporosis, diabetes y obesidad.

También está comprendido el uso de los compuestos según la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, en la que está implicada la angiogénesis. Una enfermedad de este tipo, en la que está implicada la angiogénesis, es una enfermedad ocular, tal como vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración

- 5 macular debida a la edad y similares. La enfermedad angiogénica se selecciona preferiblemente del grupo de retinopatía diabética, artritis, cáncer, psoriasis, sarcoma de Kaposi, hemangioma, angiogénesis miocárdica, neovascularización de placas ateroscleróticas, enfermedades oculares angiogénicas, neovascularización coroidea, fibroplasia retrolental, degeneración macular, rechazo de trasplante de córnea, rubeosis del iris, glaucoma neovascular, síndrome de Oster Webber.
- La enfermedad proliferativa de las células mesangiales se selecciona preferiblemente del grupo de glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndrome de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante, glomerulopatía.
- 10 El uso de compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, se encuentra igualmente dentro del alcance de la presente invención. A tales enfermedades inflamatorias pertenecen por ejemplo artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares. La enfermedad inflamatoria se selecciona preferiblemente del grupo de enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, aterosclerosis, asma, alergias, enfermedades inflamatorias renales, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias de la piel, enfermedades periodontales, psoriasis, enfermedad inmunitaria mediada por células T.
- 15 La enfermedad inflamatoria del intestino se selecciona preferiblemente del grupo de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis indeterminada.
- 20 La enfermedad inmunitaria mediada por células T se selecciona preferiblemente del grupo de encefalomiелitis alérgica, neuritis alérgica, rechazo de trasplante, reacción de injerto frente a huésped, miocarditis, tiroiditis, nefritis, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus insulino-dependiente.
- La enfermedad de artritis se selecciona preferiblemente del grupo de artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de Caplan, síndrome de Felty, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still, condrocalcinosis, artritis metabólica, fiebre reumática, enfermedad de Reiter, síndrome de Wissler.
- 25 La enfermedad inflamatoria renal se selecciona preferiblemente del grupo de glomerulonefritis, lesión glomerular, síndrome nefrótico, nefritis intersticial, lupus nefrótico, síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, vasculitis renal, nefropatía por IgA, enfermedad glomerular idiopática.
- La enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona preferiblemente del grupo de psoriasis, dermatitis atópica, sensibilidad de contacto, acné.
- 30 Igualmente está comprendido el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una afección en un mamífero, administrándose en este procedimiento a un mamífero enfermo, que requiere un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el experto sin demasiado esfuerzo. La presente invención comprende también el uso de compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina.
- 35 Igualmente está comprendido el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento de y/o la lucha contra una enfermedad condicionada por tumores en un mamífero, administrándose en este procedimiento a un mamífero enfermo, que requiere un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el experto sin demasiado esfuerzo.
- 40 Los compuestos de fórmula I dados a conocer pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.
- 45 Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos bien conocidos, que se seleccionan debido a su respectiva idoneidad para la afección tratada. Los presentes compuestos también son adecuados para su combinación con agentes anticancerígenos conocidos. Entre estos agentes anticancerígenos conocidos se encuentran los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para su uso conjunto con radioterapia. "Moduladores de receptor de estrógeno" se refiere a
- 50

compuestos que alteran o inhiben la unión de estrógeno al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se encuentran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 2,2-dimetilpropanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenilo, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. "Moduladores de receptor de andrógeno" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de andrógenos al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de andrógeno se encuentran, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona. "Moduladores de receptor de retinoide" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de retinoides al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre tales moduladores de receptor de retinoide se encuentran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilomitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida. "Agentes citotóxicos" se refiere a compuestos que, principalmente mediante acción directa sobre la función celular, conducen a muerte celular o que inhiben o alteran la meiosis celular, entre los que se encuentran los agentes alquilantes, los factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa. Entre los agentes citotóxicos se encuentran, por ejemplo, tirapazimina, Sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilito de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diaminplatino(II)]bis-[diamin(cloro)platino(II)], diarizidinespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032), lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. Entre los inhibidores de microtubulina se encuentran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797. Los inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecán, hiepatamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropil-amino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-il-metil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y Dimesna. Entre los "agentes antiproliferativos" se encuentran oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metiliden-citidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxi-citidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-amino-piridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" incluyen también otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento distintos de los ya indicados entre los "inhibidores de la angiogénesis", tales como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, tales como p53, que pueden proporcionarse a través de transferencia génica mediada por virus recombinantes (véase por ejemplo la patente estadounidense n.º 6.069.134).

#### Determinación de la acción de inhibidores farmacológicos sobre la proliferación/vitalidad de células tumorales *in vitro*

##### 1.0 Antecedentes

En la presente descripción de ensayo se describe la inhibición de la proliferación de células tumorales/vitalidad de células tumorales mediante principios activos.

Se siembran las células con una densidad de células adecuada en placas de microtitulación (formato de 96 pocillos) y se añaden las sustancias de prueba en forma de una serie de concentraciones. Tras cuatro días más de cultivo en



medio que contiene suero puede determinarse la proliferación de células tumorales/vitalidad de células tumorales por medio de un sistema de prueba Alamarblue.

5 2.0 Realización del ensayo

5 2.1 Cultivo celular

Por ejemplo líneas celulares de carcinoma de colon, líneas celulares de ovario, líneas celulares de próstata o líneas celulares de mama, etc. que pueden obtenerse comercialmente.

10 Se cultivan las células en un medio. En intervalos de varios días se separan las células con ayuda de una disolución de tripsina de las placas de cultivo y se siembran con una dilución adecuada en medio nuevo. Se cultivan las células a 37° Celsius y con CO<sub>2</sub> al 10%.

15 2.2. Siembra de las células

Se siembra un número de células definido (por ejemplo 2000 células) por pocillo de cultivo en un volumen de 180 µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo celular de 96 pocillos) con una pipeta multicanal. A continuación se cultivan las células en una incubadora de CO<sub>2</sub> (37°C y CO<sub>2</sub> al 10%).

20 2.3. Adición de las sustancias de prueba

25 Se disuelven las sustancias de prueba por ejemplo en DMSO y a continuación se introducen en una concentración correspondiente (dado el caso de una serie de dilución) en el medio de cultivo celular. Pueden adaptarse los escalones de dilución según la eficacia de los principios activos y la separación deseada de las concentraciones. Las sustancias de prueba se mezclan en concentraciones correspondientes con el medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de prueba a las células puede tener lugar el mismo día que la siembra de las células. Para ello, de la placa de dilución previa se añaden en cada caso 20 µl de disolución de sustancia a los pocillos de cultivo. Se cultivan las células durante 4 días más a 37° Celsius y CO<sub>2</sub> al 10%.

30 2.4. Medición de la reacción colorimétrica

35 Se añaden por pocillo en cada caso 20 µl de reactivo AlamarBlue y se incuban las placas de microtitulación por ejemplo durante siete horas más en una incubadora de CO<sub>2</sub> (a 37°C y CO<sub>2</sub> al 10%). Se miden las placas en un lector con un filtro de fluorescencia a una longitud de onda de 540 nm. Pueden sacudirse ligeramente las placas directamente antes de la medición.

40 3. Evaluación

Se resta el valor de extinción del control de medio (ningún uso de células y sustancias de prueba) de todos los demás valores de extinción. Se establecen los controles (células sin sustancia de prueba) como el 100 por cien y todos los demás valores de extinción se expresan en relación con esto (por ejemplo en % del control):

Cálculo:

$$\frac{100 * (\text{valor con células y sustancia de prueba} - \text{valor del control de medio})}{(\text{valor con células} - \text{valor del control de medio})}$$

50 La determinación de valores de CI<sub>50</sub> (inhibición del 50%) tiene lugar con ayuda de programas estadísticos como por ejemplo RS1. Los datos de CI<sub>50</sub> de los compuestos según la invención se indican en la tabla 1.

Material	N.º de pedido	Productor
Placas de microtitulación para el cultivo celular (placa de 96 pocillos con superficie Nunclon)	167008	Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
Placas de 96 pocillos (polipropileno)	267334	Nunc
AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
Disolución de tripsina/EDTA 10x	L 2153	Biochrom AG
Frascos de cultivo de 75 cm <sup>2</sup>	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC

Determinación de la inhibición de la proliferación mediante inhibidores de la metionina aminopeptidasa 2 en la prueba de proliferación con BrdU (ensayo celular)

Se determina la inhibición de la proliferación mediante la incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU) en células endoteliales humanas del cordón umbilical (HUVEC, PromoCell, C-12200). Se cultivan las HUVEC a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% en medio basal (PromoCell, C-22200) con SupplementMix (PromoCell, C-39225). Tras el desprendimiento de las células por medio de tripsina/EDTA se determina el número de células vivas y se siembran las células a una densidad de 1000 células por cavidad en un volumen total de 175 µl (las cavidades se recubren previamente o bien con medio de cultivo complementado durante 1-2 horas a 37°C o bien con gelatina al 1,5% durante 0,5 - 2 horas a 37°C). Tras cultivar 24 horas se añaden las sustancias de prueba en diferentes concentraciones (por ejemplo concentraciones finales de 30 µM a 0,03 nM en etapas de dilución de 10 veces) y un volumen de 25 µl. La concentración de DMSO se mantiene constante al 0,3%. Tras cultivar en total 48 ó 72 horas se añaden 20 µl de bromodesoxiuridina (Roche, n.º 11647229001 diluida 1:1000 en medio de cultivo, concentración final 10 µM) y se cultiva durante de 20 a 24 horas más. Tras incubación en total 72 ó 96 horas con sustancias de prueba se retira el medio de cultivo y se realiza una comprobación inmunohistoquímica para la detección de la incorporación de BrdU (BrdU ELISA, Roche, n.º 11647229001). Para ello se tratan las células durante 30 min a temperatura ambiente con un fijador y a continuación se incuban con un anticuerpo anti-BrdU marcado con peroxidasa (diluido 1:100 en tampón de dilución de anticuerpo) durante 60 min a temperatura ambiente. Tras lavar tres veces con tampón de DPBS concentrado 1 vez (Gibco, n.º 14200) se inicia la reacción enzimática en disolución de sustrato de TMB. Se detiene el desarrollo de color tras 15 min mediante la adición de 25 µl de una disolución de ácido sulfúrico 1 M. Una determinación de la densidad óptica tiene lugar en el plazo de 5 min mediante medición a una longitud de onda de 450 nm. Como controles sirven las cavidades con células tratadas con DMSO (controles del 100%) o cavidades vacías (valor en blanco). La sensibilidad de esta prueba con respecto a los inhibidores de la metionina aminopeptidasa se comprueba y confirma mediante el uso del inhibidor fumagilina.

Medición de la actividad MetAP-2

Se comprueba la actividad MetAP-2 mediante un acoplamiento de reacciones enzimáticas. Se utiliza como sustrato el tripéptido Met-Arg-Ser (MAS). En primer lugar la metionina liberada se convierte mediante la L-aminooxidasa (AAO) en Met<sub>ox</sub> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En la segunda etapa, la peroxidasa (POD) con ayuda del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> cataliza la oxidación del leucocolorante dianisidina para dar dianisidina<sub>ox</sub>, cuyo aumento se detecta fotométricamente a 450 nm. La actividad MetAP-2 puede registrarse como cinética de manera continua. El esquema de reacción aclara que por mol de metionina se forma un mol de dianisidina<sub>ox</sub>. Por tanto, la actividad enzimática MetAP-2 puede calcularse directamente como Δ absorción por unidad de tiempo. Una calificación de la actividad MetAP-2 (mol de Met/unidad de tiempo) es posible con ayuda del coeficiente de extinción de dianisidina<sub>ox</sub>. La variación por extinción por unidad de tiempo se representa gráficamente y se realiza un cálculo de la pendiente en la región lineal visual de la reacción. Las actividades de los compuestos se resumen en la tabla 1.

Medición de la solubilidad

Determinación según el método "Shake flask solubility measurement" (medición de la solubilidad en matraz con agitación)

Producción de los eluyentes:

Eluyente A:	2 ml de dietilamina, para la síntesis + 1000 ml de metanol, LiChrosolv
Eluyente B:	5 g de acetato de amonio, para el análisis + 5 ml de metanol, LiChrosolv + 995 ml de agua desmineralizada

Disolvente de las muestras:

Tampón: 3,954 g de dihidrogenofosfato de sodio monohidratado + 6,024 g de cloruro de sodio + 950 ml de agua desmineralizada, se ajusta el valor de pH con NaOH 0,1 M o HCl 0,1 M.

Preparación de las muestras:

Se agitan las muestras a 37°C y 450 rpm durante 24 h. Tras aproximadamente 7 h se comprueba el valor de pH de las muestras y dado el caso se ajusta posteriormente. También se controla si la muestra todavía está presente en exceso.

Poco antes del final del tiempo de agitación de 24 h se comprueban de nuevo las muestras en cuanto a su valor de

pH y a un precipitado.

Instalación de agua desmineralizada: MilliQ Gradient, Millipore, aparato: F3PN37462D

Agitador: TiMix control, Bühler

Campana de incubación: TH 15 Bühler

5 pH-metro: aparato 766 Calimatic Knick: pH 1

Electrodo de pH: InLab 423 Mettler

APCI-MS (*atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry*, espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) (M+H)<sup>+</sup>.

10 Los productos finales racémicos de los compuestos según la invención o los productos intermedios racémicos pueden separarse de manera sencilla a través de una columna SFC o HPLC quirál y a escala tanto analítica como preparativa.

§

Espectro de RMN tras la adición de ácido trifluoroacético deuterado

Métodos:

15 %

Condiciones de análisis de HPLC-MS:

1. Columna: Acquity BEH C-18 (2,1 x 100 mm, 1,7 µm)

2. Fase móvil: A – acetato de amonio 5 mM en agua B – acetonitrilo

3. Modo de flujo: gradiente

%	A	%	B
0,0	0,3	90	10
1,0	0,3	90	10
2,0	0,3	85	15
4,5	0,3	45	55
6,0	0,3	10	90
8,0	0,3	10	90
9,0	0,3	90	10
10,0	0,3	90	10

20 4. Flujo: 0,3 ml/min.

5. UV máx.: 254,0 nm

6. Temp. de la columna: 30,0 grados.

7. Preparación de la muestra: acetonitrilo + agua

\*HPLC: Instalación La Chrom

25 Chromolite Performance RP18-e 100-4,6 mm

Gradiente: acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con ácido fórmico al 0,01%

Método: Chromolith/Chromolith (extendido)

Flujo: 3 ml/min

\$

Columna: XBridge C8, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm;

Disolvente A: agua + TFA al 0,1%;

Disolvente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%;

5 Flujo: 2 ml/min;

Gradiente: 0 min: 5% de B, 8 min: 100% de B, 8,1 min: 10%;

Detección a 254 nm

1)

Separación de enantiómeros:

10 Separación en Chiralcel OD-H con n-heptano/etanol = 70/30. Se disuelve la sustancia en 10 ml de n-heptano/EtOH = 1/1 y se separa a través de una columna de 5x25 cm Chiralcel OD con 20 µm de material con un flujo de 100 ml/min de n-heptano/etanol = 70/30.

15 Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se añade agua, en caso necesario, según la constitución del producto final, se ajustan valores de pH entre 2 y 10, se realiza una extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

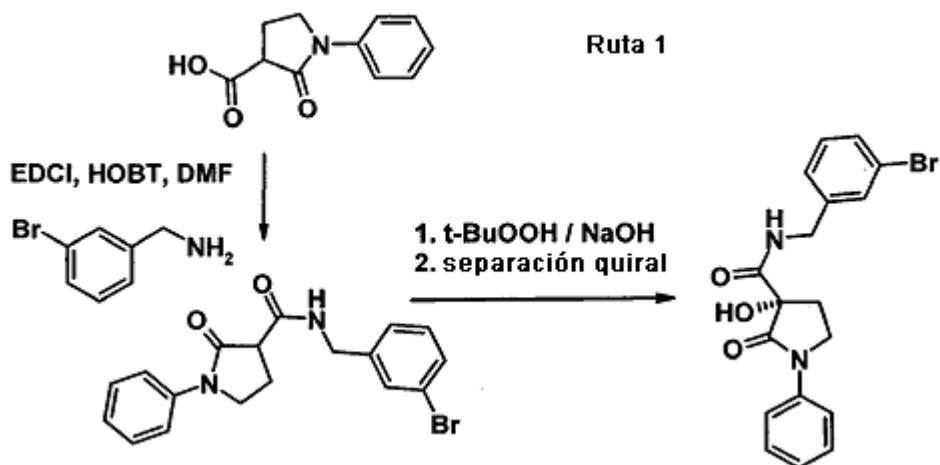
F.: punto de fusión

20 Espectrometría de masas (EM):  
 EI (ionización por bombardeo electrónico) M<sup>+</sup>  
 FAB (*Fast Atom Bombardment*, bombardeo con átomos rápidos) (M+H)<sup>+</sup>  
 ESI (*Electrospray Ionization*, ionización por Electrospray) (M+H)<sup>+</sup>

APCI-MS (*atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry*) (M+H)<sup>+</sup>.

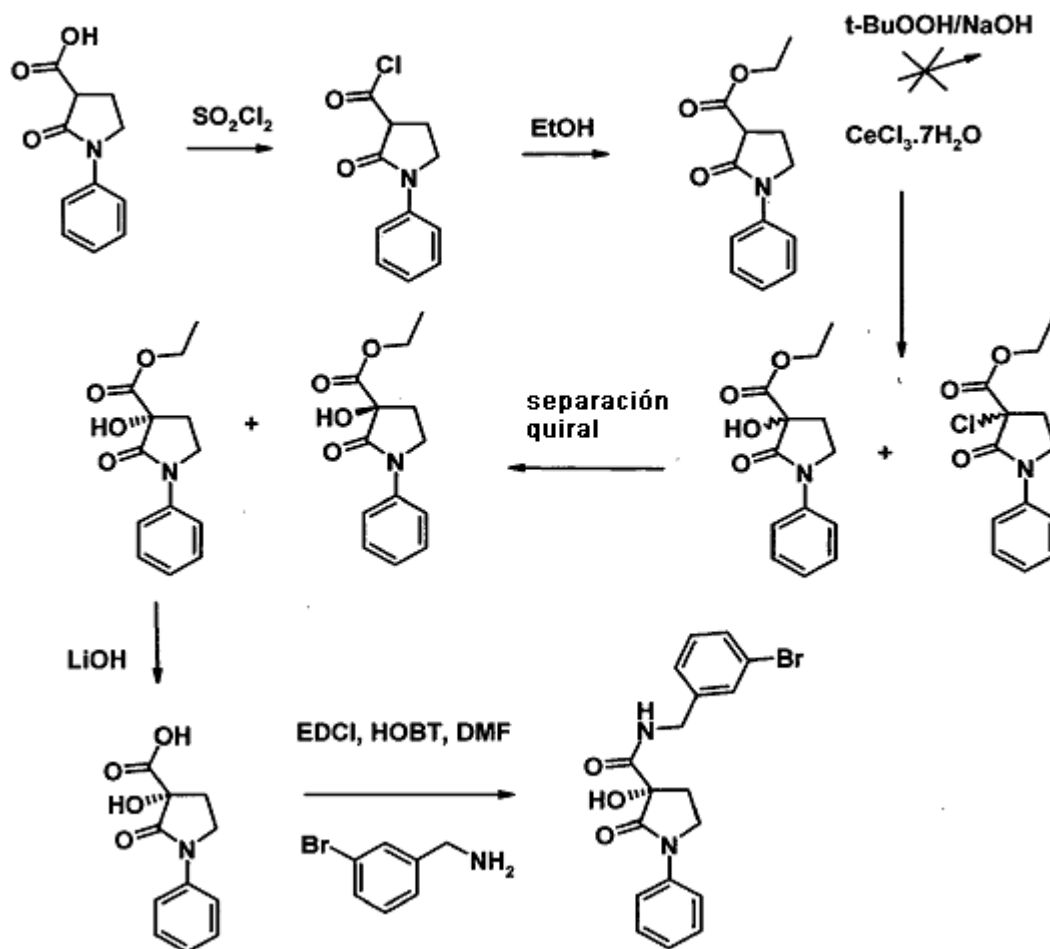
Esquemas de síntesis para la producción de compuestos de fórmula I:

25 a)

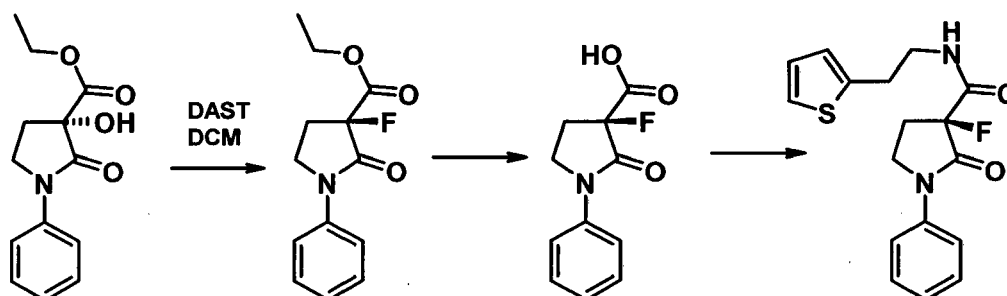


b)

## Ruta 2



c)

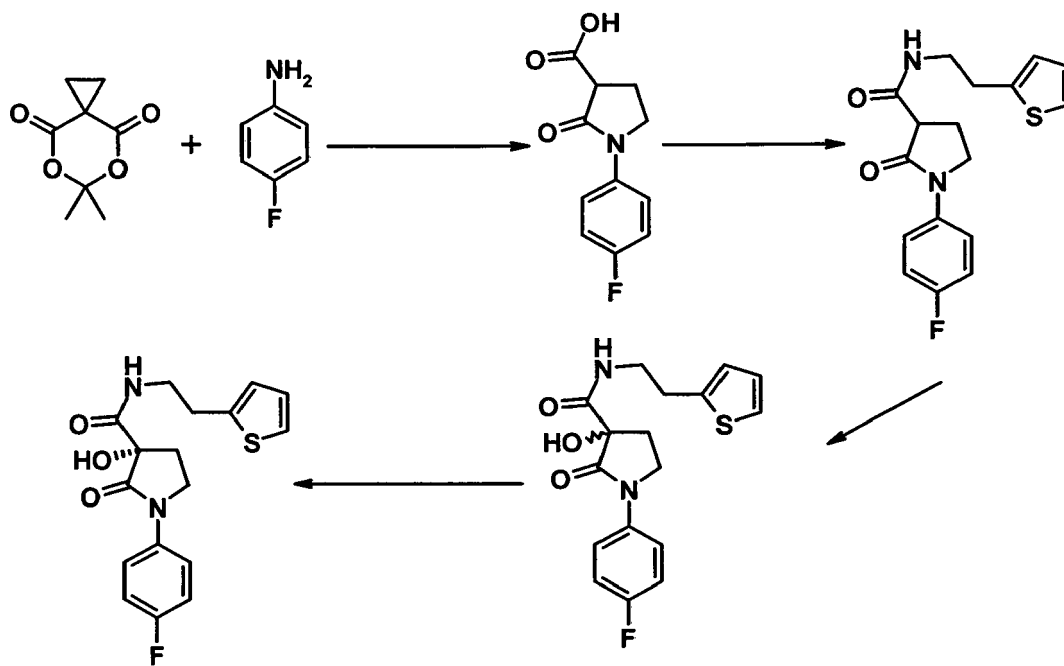


5 a) Ruta 1: El ácido, en un acoplamiento de amida, se convierte en la amida correspondiente y entonces se oxida con hidroperóxido de terc-butilo en un entorno básico en el carbono entre los dos grupos carboxilo para dar el alcohol (seguido por una separación de enantiómeros a través de cromatografía).

10 b) Ruta 2: Alternativamente se encontró que en las mismas condiciones oxidativas que en la ruta 1 descritas para la amida, no puede oxidarse el éster etílico del ácido de partida. Sin embargo, esto se consigue con cloruro de cerio. El derivado de cloro obtenido a este respecto con el 30% puede separarse de manera análoga a los alcoholes en los enantiómeros y entonces derivatizarse adicionalmente (en este caso no se muestran conversiones adicionales, los productos entonces son por ejemplo "A39", "A43" y "A61").

c) Sin embargo, el uso de fluoruro de cerio no da como resultado el derivado de flúor análogo. La reacción del compuesto de alcohol con DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) en diclorometano conduce al análogo de flúor deseado. Las pruebas confirman la inversión en el centro de asimetría esperada en función de las consideraciones mecanísticas de la fluoración de alcoholes con DAST.

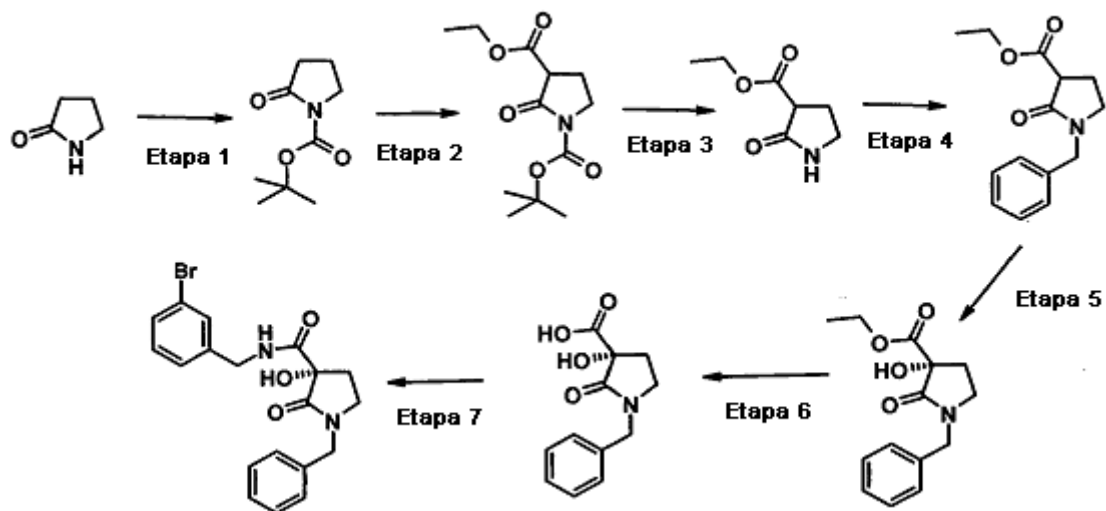
5 d)



En d) se muestra cómo pueden producirse ácidos N-aryl-lactama-carboxílicos. Esta ruta puede entonces realizarse de manera sencilla, cuando el compuesto de nitrógeno es un líquido. Se muestra que la fusión común de los eductos, cuando el compuesto de nitrógeno-arilo no es líquido, no es ventajosa. Sin embargo se obtiene el producto deseado, cuando se funde el compuesto de nitrógeno-arilo y se añade a esta masa fundida el éster del ácido dicarboxílico (ácido de Meldrum).

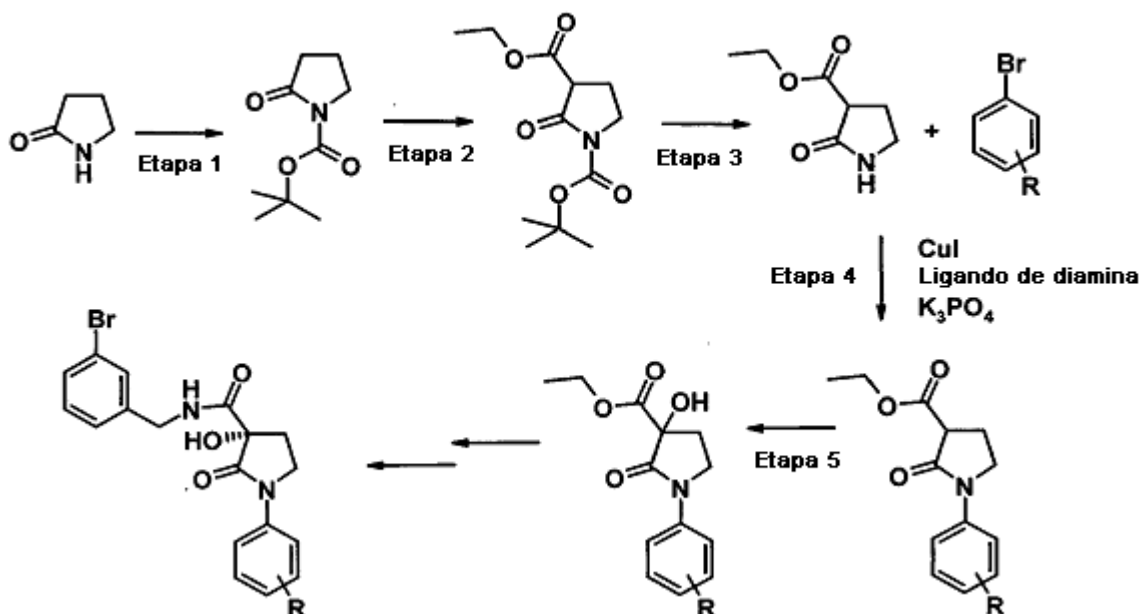
10

e)



En e) se muestra una ruta para producir el ácido N-aryl-lactama-carboxílico.

15 f)

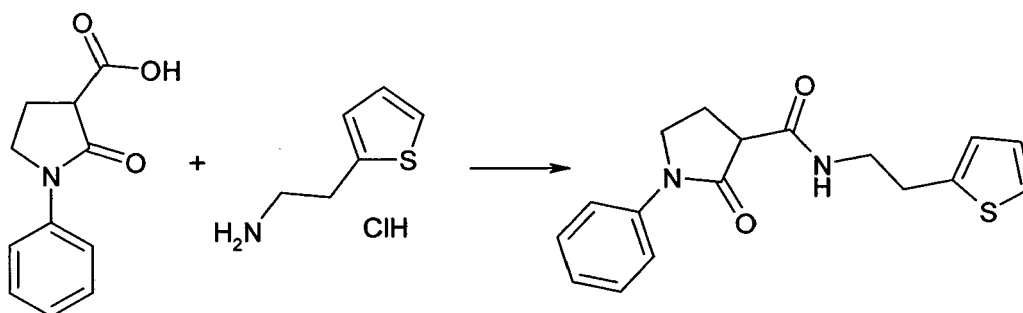


En f) se muestra una alternativa adicional, que se realiza para poner a disposición aquellos restos arilo en el nitrógeno de la lactama, en los que el compuesto de nitrógeno análogo no es un líquido. En este caso se acopla el nitrógeno de la lactama a un halogenuro de arilo, una etapa, que se cataliza preferiblemente mediante compuestos de metales de transición.

### Ejemplo 1

Síntesis de (2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico ("A65") [análoga al esquema de síntesis a); ruta 1]

a) (2-Tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico



Se combinan en un recipiente para microondas 200 mg de ácido 1-fenil-2-oxo-3-pirrolidin-carboxílico, 155 mg de clorhidrato de 2-tiofenetilamina, 550 mg de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopiroil)-N'-etilcarbodiimida, 190 mg de hidroxibenzotriazol, 132  $\mu$ l de trietilamina y 5 ml de DMF. Tras cerrar el recipiente con un tapón, se calienta (160°C, 5 min) por medio de microondas (Emrys Optimizer, PersonalChemistry). La mezcla básica se mezcla con agua. Se genera un precipitado. Se añade agua hasta que ya no se genera ningún precipitado. Se aspira el precipitado y se seca.

Rendimiento: 239 mg;

Aspecto: sólido blanco;

Pureza: 100% (220 nm, perfil de UV de LC-MS);

LC-MS: 315(M+H);

## ES 2 563 317 T3

HPLC: 3,03 (Rt/min);

Método de HPLC: 1\_100\_2 (aparato: LaChrom)

Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3 mm

Caudal: 2 ml/min (bomba: L-7100)

5 Disolvente A: agua + HCOOH al 0,05%

Disolvente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,04%

Longitud de onda: 220 nm (detector: L-7455)

Gradiente: 0 - 0,2 min: 99% de A, 0,2 - 3,8 min: 99% de A --> 100% de B, 3,8 - 4,4 min: 100% de B, 4,4 - 4,5 min: 100% de B --> 99% de A, 4,5 - 5,1 min: 99% de A;

10 Método de LC-MS: (aparato: Agilent 1100 Series)

Columna: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4,6

Caudal: 2,4 ml/min

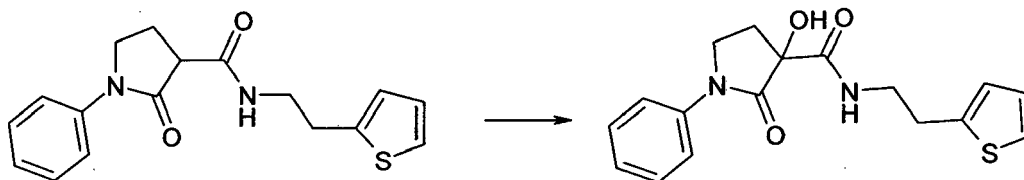
Disolvente A: agua + HCOOH al 0,05%

Disolvente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,04%

15 Longitud de onda: 220 nm

Gradiente: 0-2,8 min: 4% de B hasta 100% de B, 2,8-3,3 min: 100% de B.

b) (2-Tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico ("A65")



20 Se disuelven 100 mg de la amida producida en a) en 10 ml de terc-butanol y se añaden 60 mg de hidroperóxido de terc-butilo (al 70% en agua) y 0,2 ml de etilato de sodio (al 20% en etanol). Entonces se agita durante 4 h a 90°C. Se concentra la mezcla básica hasta casi el residuo. Se mezcla el residuo con agua y EE (éster etílico del ácido acético) y se agita. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se aspira y se concentra a vacío para dar el residuo: Se obtienen 80 mg. Se disuelve el residuo en DMSO y se purifica a través de HPLC preparativa. Se combinan las fracciones de producto y se concentran a vacío para dar el residuo. Se obtienen 57 mg (54%) de "A65";

25 Aspecto: sólido blanco;

Pureza: 100% (220 nm, perfil de UV de LC-MS);

LC-MS: 331 (M+H);

HPLC: 2,88 (Rt/min);

Método de HPLC: 1\_100\_2 (aparato: LaChrom)

30 Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3 mm

Caudal: 2 ml/min (bomba: L-7100)



Disolvente A: agua + HCOOH al 0,05%

Disolvente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,04%

Longitud de onda: 220 nm (detector: L-7455)

5 Gradiente: 0 - 0,2 min: 99% de A, 0,2 - 3,8 min: 99% de A --> 100% de B, 3,8 - 4,4 min: 100% de B, 4,4 - 4,5 min: 100% de B --> 99% de A, 4,5 - 5,1 min: 99% de A;

Método de LC-MS: (aparato: Agilent 1100 Series)

Columna: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4,6

Caudal: 2,4 ml/min

Disolvente A: agua + HCOOH al 0,05%

10 Disolvente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,04%

Longitud de onda: 220 nm

Gradiente: 0-2,8 min: 4% de B hasta 100% de B, 2,8-3,3 min: 100% de B;

Método de HPLC preparativa: 15\_35\_10\_50ml\_empfind\_o\_equi.M (aparato: Agilent 1100 Series)

Columna: Chromolith Prep Rod RP18e

15 Caudal: 50 ml/min

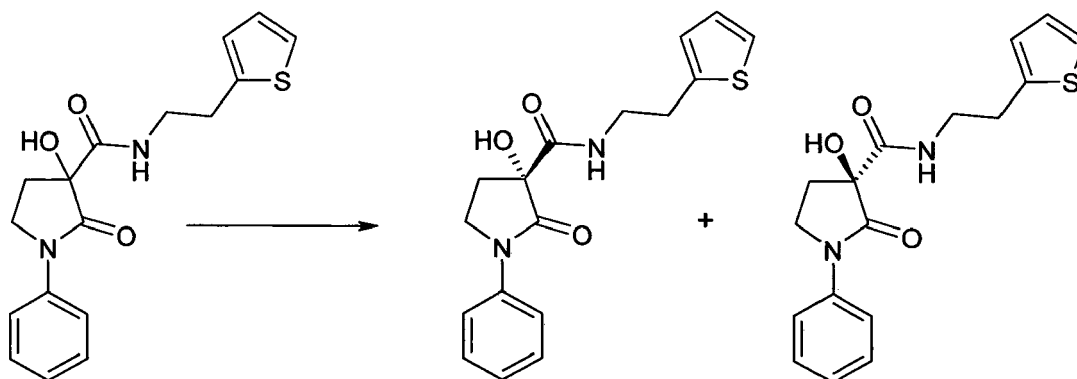
Disolvente A: acetonitrilo + TFA al 0,1%

Disolvente B: agua + TFA al 0,1%

Longitud de onda: 220 nm

Gradiente: del 1 - 15% de ACN en 2 min, del 15 - 35% de ACN en 8 min, recoger a partir de 2 min a 11 min.

20 Separación del racemato en los enantiómeros:



Separación analítica en Chiralcel OD-H con n-heptano/etanol = 70:30. Se disuelven 40 mg del racemato en 10 ml de n-heptano/EtOH = 1:1 y se separa a través de una columna de 5x25 cm Chiralcel OD con 20 µm de material a un flujo de 100 ml/min de n-heptano/etanol = 70:30.

25 Se recogieron 2 fracciones y se concentraron.

Fracción 1: m=20 mg de enantiómero 1:

Enantioméricamente puro

Fracción 2: m=20 mg de enantiómero 2:

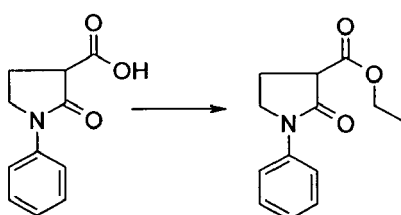
Razón de enantiómeros:

Enantiómero 1: 0,6%: 99,4% Enantiómero 2

## 5 Ejemplo 2

Producción de ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico [producto intermedio para el esquema de síntesis b); ruta 2]

a)



- 10 A una disolución de ácido 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (5 g) en 5 ml de etanol se añade gota a gota a 0°C cloruro de tionilo (5,8 g) y se agita durante 4 h a 80°C. Tras completarse la reacción se elimina el disolvente a vacío y se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca a través de sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente y el secante se obtiene éster etílico del ácido 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
- 15 suficientemente puro para las reacciones adicionales;

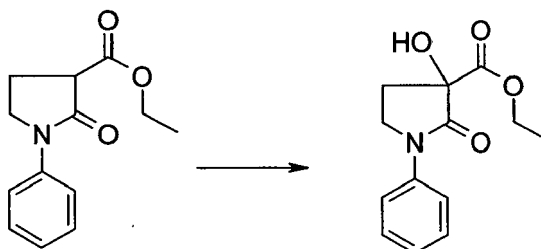
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 7,82-7,81 (t, J=2 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,43-7,39 (t, J= 8 Hz, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,92-3,73 (m, 3H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,22-1,14 (t, J= 7 Hz, 3H);

LCMS: Masa hallada (M+1, 234);

- 20 Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo-2,0 ml/min; Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5u) + modo ve;

Rt (min): 3,360 % de área 98,577.

b)



- 25 A una disolución de éster etílico del ácido 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (5 g) en 10 ml de isopropanol se le añade cloruro de cerio heptahidratado (1,59 g) y se gasifica con O<sub>2</sub> durante 15 min, entonces se deja la mezcla agitar 14 h. Entonces se eliminan todos los componentes volátiles a vacío y se purifica la mezcla básica mediante cromatografía. Se analiza el éster etílico de ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico obtenido con HPLC quiral y a continuación se separa en los enantiómeros. El enantiómero 'R' eluye tras un Rt(min) de 8,197. El enantiómero 'S' tras un Rt(min) de 11,240; (Chiralpak AD-H(250x4,6) mm, 5 μm; n-hexano/IPA = 60:40).

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 7,67-7,65 (d, J=8 Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,92-3,79 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,19-1,16 (t, J=8 Hz, 2H);

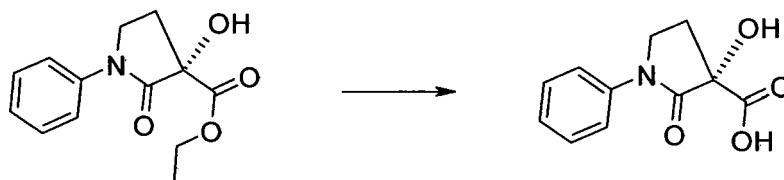
LCMS: Masa hallada (M+1, 250);

Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo - 2,0 ml/min;

Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5u) + modo ve;

Rt (min): 2,973 % de área 98,698.

5 c)



10 A una disolución de éster etílico del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (1,5 g) en THF/H<sub>2</sub>O = 3:1 se le añade LiOH/H<sub>2</sub>O (750 mg) y se agita durante 4 h. Entonces se elimina el disolvente a vacío y se acidifica la mezcla básica con HCl 1,5 N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Se obtiene (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 7,68-7,65 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 3,87-3,81 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 1 H), 2,13-2,07 (m, 1 H);

LCMS: Masa hallada (M+1, 222);

Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo - 2,0 ml/min;

15 Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5u) + modo ve;

Rt (min): 1,970 % de área 98,63;

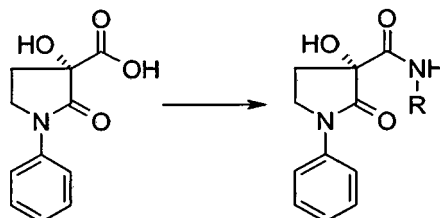
HPLC quiral:

Método: n-hexano:IPA: 60:40; Flujo - 1,0 ml/min;

Columna: Chiralpak AD-H(250x4,6) mm, 5 μm;

20 Rt (min): 9,794 % de área 98,698.

Acoplamiento de amida

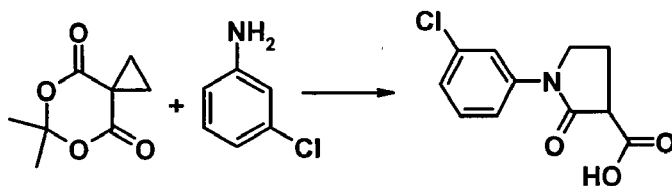


25 A una disolución del ácido (1 eq.) producido anteriormente y amina (1,2 eq.) en DMF seca (3 ml/mmol) se le añaden EDCI (3 eq.) y HOBT (1,5 eq.) y se calienta durante 20 min hasta 160°C en el microondas. Tras finalizar la reacción se elimina el disolvente a vacío y se purifica a través de cromatografía.

### Ejemplo 3

Producción de (2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A37")

a)



- 5 Se añade 3-cloroanilina (10,45 g) a ácido de Meldrum ciclopropílico (6,6-dimetil-5,7-dioxa-espiro[2,5]octan-4,8-diona; 7 g) en diclorometano seco y se agita 14 h a TA. Entonces se lava la mezcla básica con disolución de NaOH al 10% y se acidifica la fase acuosa con HCl 1 N, hasta que se produce la formación de un precipitado incoloro. Este se separa mediante filtración y se seca a vacío;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 12,89 (s, 1H), 7,83-7,82 (t,  $J=2$  Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1 H), 7,43-7,39 (t,  $J=8$  Hz, 1 H), 7,23-7,20 (m, 1 H), 3,92-3,79 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 2H);

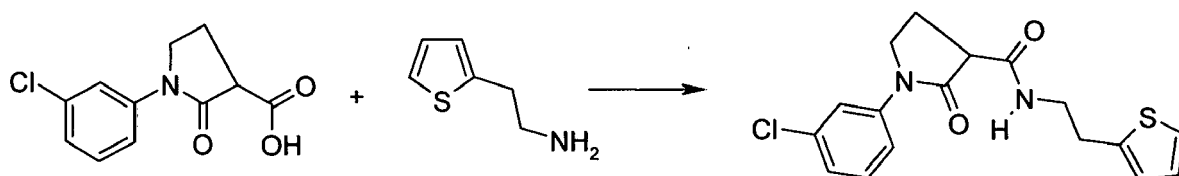
LCMS: Masa hallada (M+1, 240);

Método: A- TFA al 0,1% en  $\text{H}_2\text{O}$ , B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo - 2,0 ml/min;

- 10 Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5  $\mu$ ) + modo ve;

Rt (min): 3,073 % de área 98,91.

b)



- 15 Se disuelve el ácido producido en a) (0,2 g) en diclorometano seco. A continuación se añaden 2-tiofen-etilamina (127 mg), trietilamina (25 mg) y T3P (399 mg) y se agita la mezcla básica 14 h. Se procesa de manera acuosa y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se somete a cromatografía en gel de sílice;

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8,36-8,35 (t,  $J=5,4$  Hz, 1H), 7,85-7,84 (d,  $J=2$  Hz, 1 H), 7,56-7,54 (dd,  $J=2, 6,2$  Hz, 1 H), 7,43-7,39 (t,  $J=8$  Hz, 1 H), 7,33-7,32 (dd,  $J=2, 4$  Hz, 1H), 7,22-7,20 (dd,  $J=2, 6$  Hz, 1 H), 6,95-6,92 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 1 H), 3,38 (m, 2H), 2,96-2,93 (t,  $J=6,8$  Hz, 1H), 2,29-2,23 (m, 2H);

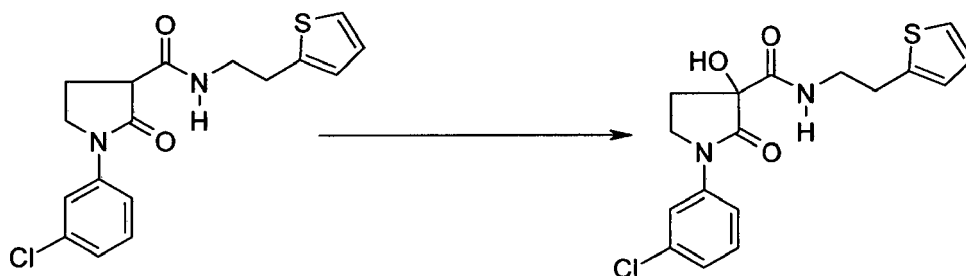
LCMS: Masa hallada (M+1, 349);

Método: A- TFA al 0,1% en  $\text{H}_2\text{O}$ , B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo - 2,0 ml/min;

Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5  $\mu$ ) + modo ve;

- 25 Rt (min): 4,417 % de área 99,65.

c)



5 Se disuelve la amida producida en b) en terc-butanol (100 mg). Se añaden disolución de hidrogenoperóxido de terc-butilo (acuosa al 70%) (0,051 g) y etóxido de sodio (al 20% en etanol; 39 mg) y se agita durante 1 h a 70°C. Tras finalizar la reacción se elimina el disolvente a vacío y se añade agua hasta que se genera un precipitado incoloro. Este se separa mediante filtración y se somete a cromatografía. Se obtienen los enantiómeros mediante HPLC preparativa quiral. El enantiómero que eluye tras un Rt(min) de 5,419 es el compuesto de configuración S activa "A37"; (Chiralpak ADH (250x4,6) mm, 5 µm; n-hexano/IPA = 60:40);

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8,13 (t, J = 5,8, 1H), 7,89 (t, J = 2,0, 1 H), 7,61 (d, J = 8,2, 1 H), 7,43 (t, J = 8,1, 1 H), 7,33 (dd, J = 5,0, 1,0, 1 H), 7,25 (d, J = 8,0, 1 H), 6,94 (dd, J = 5,0, 3,5, 1 H), 6,88 (d, J = 3,5, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 3,91 - 3,75 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,4, 2H), 2,08 (dt, J = 13,2, 8,2, 1 H);

10 LCMS: Masa hallada (M+1, 365);

Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo - 2,0 ml/min;

Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5 µ) + modo ve;

Rt (min): 4,055 % de área 99,02;

HPLC > 99,25%:

15 Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo - 2,0 ml/min;

Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5 µ);

Rt (min): 4,102;

HPLC quiral:

Método: n-hexano:IPA = 60:40; Flujo - 1,0 ml/min

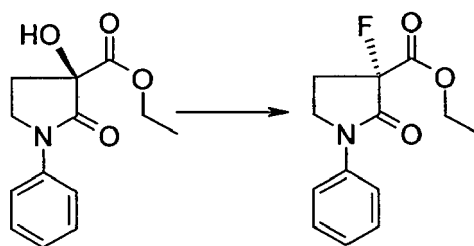
20 Columna: Chiralpak AD-H(250x4,6) mm, 5 µm;

Rt (min): 5,419 % de área 100.

#### Ejemplo 4

Producción de 3-fluoro-(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico ("A86")

a)



25 Se disuelven 300 mg de éster etílico del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico en diclorometano seco, se añaden lentamente a -78°C 244 mg de DAST y se sigue agitando 4 h más. Tras finalizar la reacción se vierte la mezcla básica sobre una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae la fase acuosa con diclorometano y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Se eliminan el secante y el disolvente y se sigue haciendo reaccionar el residuo (180 mg) en la reacción posterior sin purificación adicional.

30

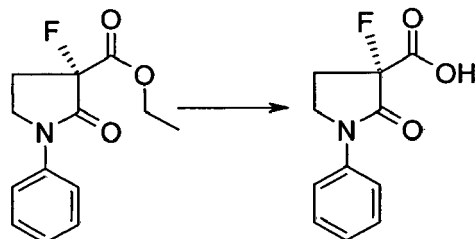
LCMS: Masa hallada (M+1, 252);

Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo - 2,0 ml/min;

Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5 u) + modo ve;

Rt (min): 3,745 % de área 93,764.

b)



- 5 A una disolución de 180 mg de éster etílico del (S)-ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico en THF/H<sub>2</sub>O = 3:1 se le añaden 84 mg de LiOH/H<sub>2</sub>O y se agita a TA durante 4 h. Tras completarse la reacción se neutraliza la mezcla básica con HCl 1,5 N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras eliminar el disolvente a vacío se obtienen 90 mg de (S)-ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico;

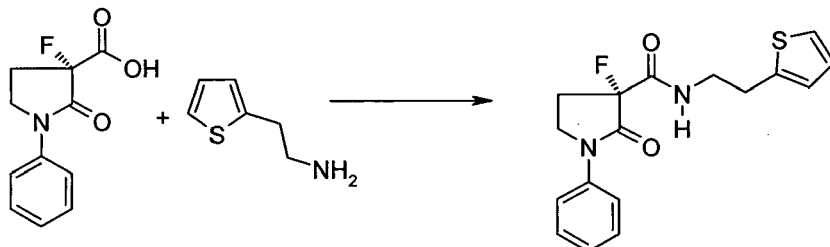
LCMS: Masa hallada (M+1, 222);

- 10 Método: A- HCOOH al 0,1%, B- MeOH: Flujo =1,0 ml/min;

Columna: Atlantis DC18 (50x4,6 mm 5 μ) + modo ve;

Rt (min): 1,948 % de área 90,84.

c)



- 15 A una disolución de 90 mg de (S)-ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico y 61 mg de 2-tiofen-2-il-etilamina en DMF seca se le añaden 230 mg de EDCI, 65 mg de HOBT y se calienta durante 20 min hasta 160 °C en el microondas. Tras finalizar la reacción se eliminan todos los componentes volátiles a vacío y se purifica el residuo cromatográficamente. Se obtienen 23 mg de "A86";

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8,72 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 7,7, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,2, 1 H), 7,23 (t, J = 7,4, 1 H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,4, 1 H), 6,89 (d, J = 3,4, 1 H), 3,97 (dd, J = 9,2, 3,3, 1 H), 3,92 (dd, J = 6,2, 3,4, 1 H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,3, 2H), 2,77 - 2,62 (m, 1 H), 2,47 - 2,35 (m, 2H);

<sup>19</sup>F-RMN (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] - 158,16.

LCMS: Masa hallada (M+1, 333);

Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo - 2,0 ml/min;

- 25 Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5 μ) + modo ve;

Rt (min): 4,147 % de área 97,65;

HPLC > 97%:

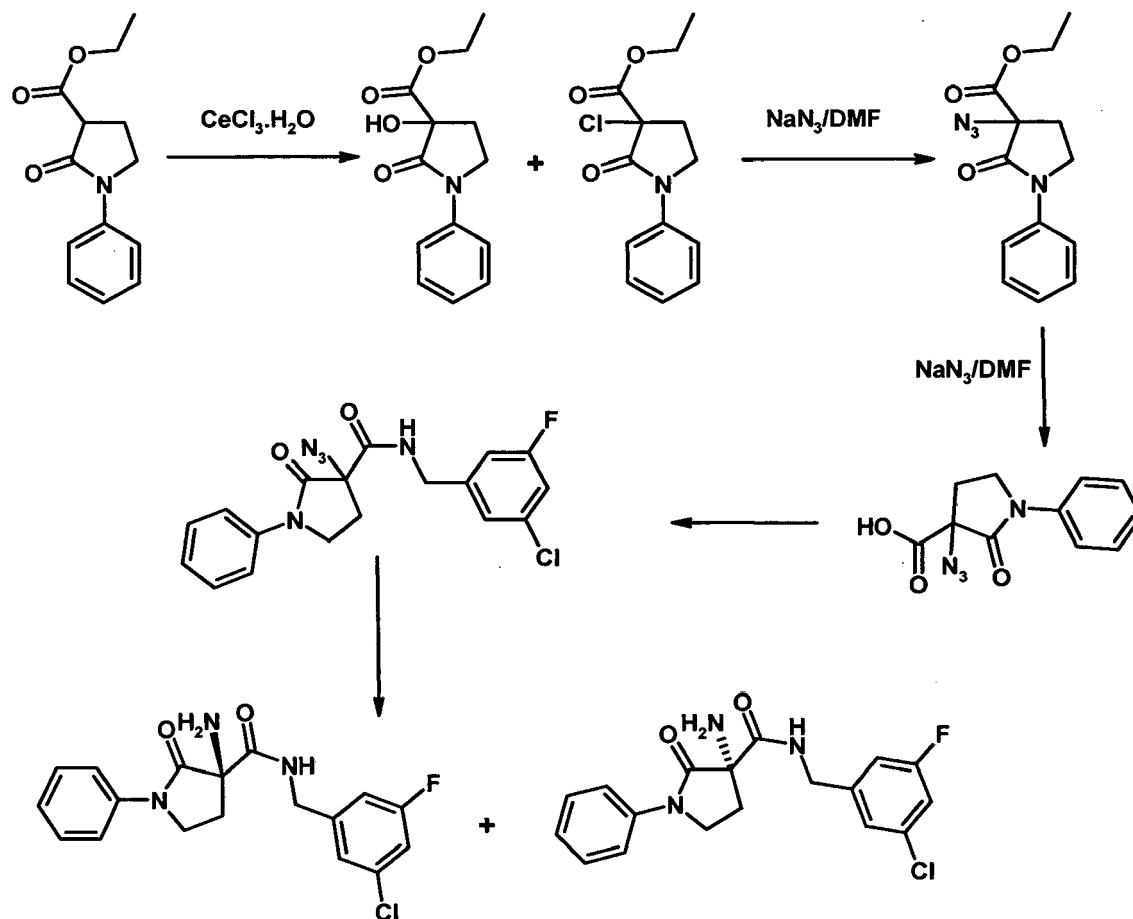
Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en acetonitrilo: Flujo - 2,0 ml/min;

Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5  $\mu$ );

Rt (min): 4,209.

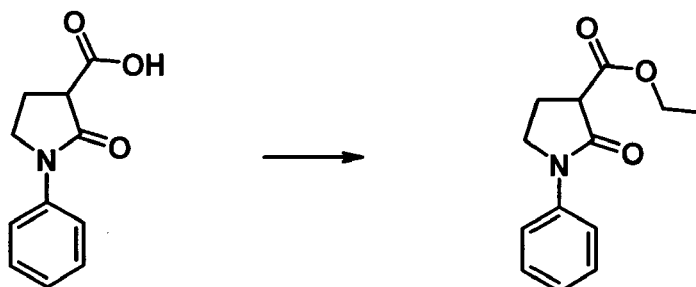
### Ejemplo 5

Producción de (3-cloro-5-fluoro-bencil)-amida del (S)-ácido 3-amino-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico ("A91a")



### Ejemplo 6

6.1 Síntesis de éster etílico del ácido 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico



10 A una disolución de ácido 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (5 g) en etanol se le añade cloruro de tionilo a 0°C (5,8 g) y se agita la mezcla básica durante 4 h a 80°C. Tras finalizar la reacción se concentra la mezcla básica a vacío, se lleva el residuo a agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con disolución saturada de bicarbonato de sodio así como con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Se obtiene éster etílico del ácido 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (4,5 g, 79%);

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 7,82 - 7,81 (t,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (t,  $J = 8$  Hz, 1H),

7,24 - 7,21 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,92 - 3,73 (m, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 1,22 - 1,14 (t,  $J = 7$  Hz, 3H);

LC/MS: 233,0 (M+H a 1,234 min)

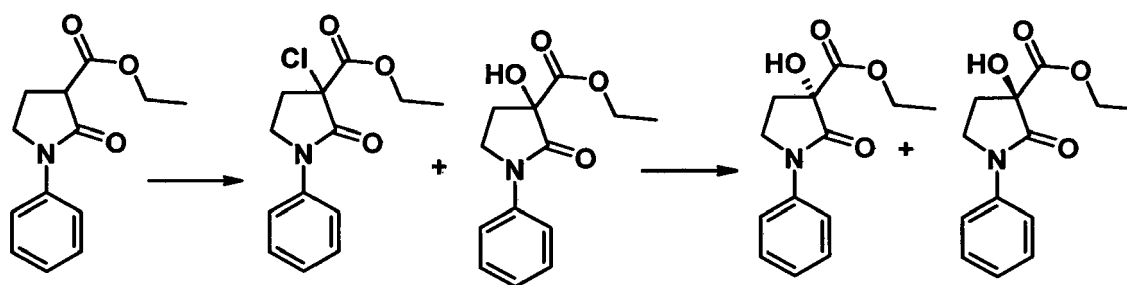
HPLC:

Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

5 Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5 u) + modo ve

Rt (min): 3,360 % de área 98,577.

6.2 Síntesis de éster etílico del (S)- y (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico y éster etílico del ácido 3-cloro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico



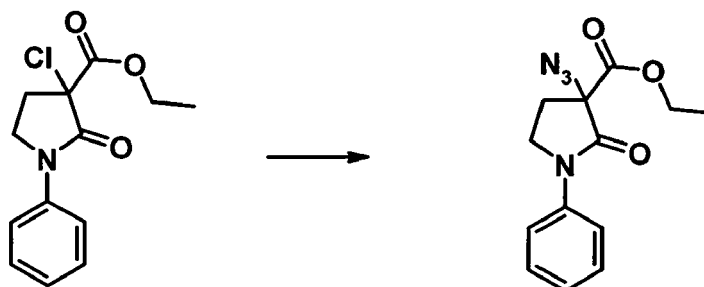
10 A una disolución de éster etílico del ácido 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (5 g) en isopropanol se le añade  
 15 cloruro de cerio (III) heptahidratado (1,59 g) y se introduce O<sub>2</sub> durante 15 min. Se agita la mezcla básica durante  
 12 h a TA. Tras finalizar la reacción se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo cromatográficamente en  
 gel de sílice. Se analiza el éster etílico del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (2,7 g) por medio de  
 HPLC quiral y se purifica con este método. La sustancia que eluye a un Rt (min) de 8,197 es el enantiómero "R" (1,2  
 g) y la sustancia que eluye a un Rt (min) de 11,240 el enantiómero "S" (1,2 g);

(Chiralpak AD-H (250x4,6) mm, 5  $\mu$ m; n-hexano/isopropanol = 60:40).

El enantiómero S necesario se usa adicionalmente para la síntesis de derivados de alcohol.

20 En esta oxidación se produce con un rendimiento del 20% también éster etílico del ácido 3-cloro-2-oxo-1-fenil-  
 pirrolidin-3-carboxílico como racemato. Este se separa antes de la separación de enantiómeros de los alcoholes a  
 través de cromatografía en gel de sílice (1 g) y se utiliza para la siguiente etapa también de manera racémica.

6.3 Síntesis de éster etílico del ácido 3-azido-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico



25 A una disolución de éster etílico del ácido 3-cloro-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico (0,2 g, 0,74 mmol) en DME  
 seco (5 ml) se le añade NaN<sub>3</sub> (58 mg, 0,89 mmol). Se agita la disolución de reacción bajo nitrógeno durante 14 h a  
 75°C. Tras completarse, se diluye la mezcla básica con acetato de etilo y se extrae con agua. Se seca la fase  
 orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra y se utiliza adicionalmente el residuo directamente en la siguiente  
 etapa (200 mg, 97%);

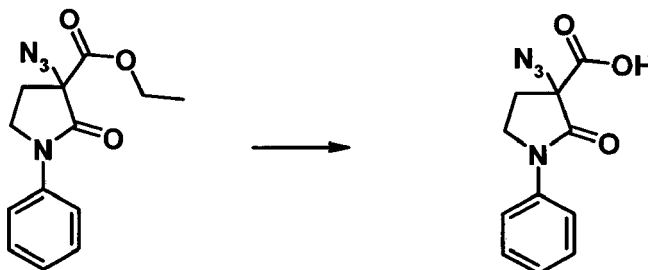
Cromatograma de capa fina: hexano/acetato de etilo = 7:3 R<sub>f</sub>: 0,4; LC/MS: 275,0 (M+H a 1,275 min);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 7,67 - 7,65 (m, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 4,30 - 4,22 (m,



2H), 3,95 - 3,92 (m, 2H), 2,68 - 2,63 (m, 1 H), 2,16 - 2,10 (m, 1 H), 1,22 (t, J = 7,08 Hz, 3H).

#### 6.4 Síntesis de ácido 3-azido-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico



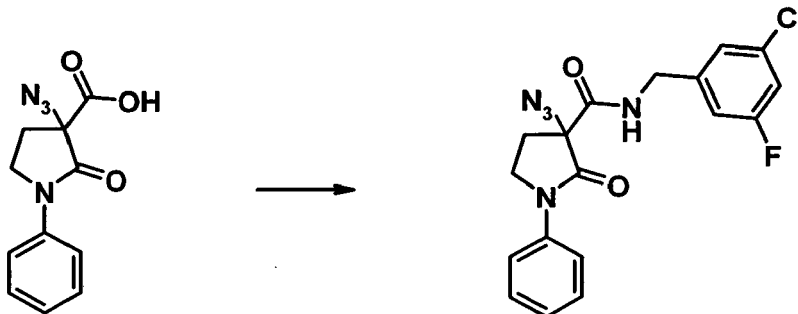
- 5 A una disolución de éster etílico del ácido 3-azido-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico (0,2 g, 0,7 mmol) en THF (2 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se le añade LiOH (91 mg, 2,1 mmol) y se agita la mezcla básica a TA durante 20 horas. Tras completarse la reacción se eliminan todos los componentes volátiles a vacío, se diluye el residuo con agua y se acidifica con disolución de HCl 1,5 N. Se separa mediante filtración el precipitado obtenido y se lava con agua. Tras secar a vacío se obtiene un sólido incoloro como producto (150 mg, 84%);

Cromatograma de capa fina: hexano /acetato de etilo (7/3): Rf: 0,4;

- 10 LC/MS: 247,0 (M+H a 1,247 min);

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ [ppm] 7,68-7,66 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H).

#### 6.5 Síntesis de (3-cloro-5-fluoro-bencil)amida del ácido 3-azido-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico ("A150")



- 15 A una disolución de ácido 3-azido-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico (150 mg, 0,61 mmol) en 5 ml de diclorometano se le añaden 3-cloro-5-fluorobencilamina (97 mg, 0,61 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,24 ml, 1,8 mmol) seguido de T3P (0,6 ml, 1,8 mmol) a 0°C. Se agita la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción se añade agua y se extrae con diclorometano de manera exhaustiva. A continuación se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio.
- 20 Tras la separación mediante filtración y la evaporación se purifica el residuo en gel de sílice cromatográficamente. Se obtiene el producto como sólido incoloro (150 mg, rendimiento del 63%);

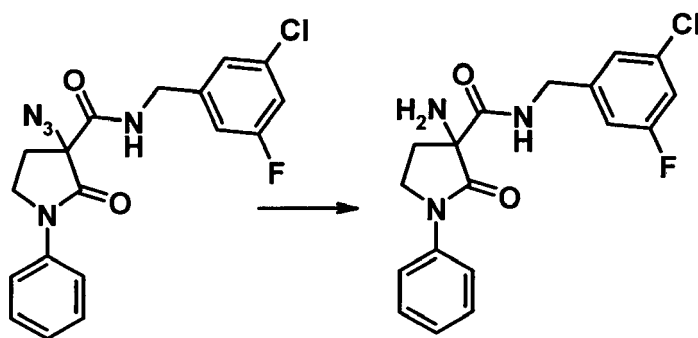
Cromatograma de capa fina: cloroformo/metanol = 9,5:0,5), Rf: 0,3

LC/MS: 388,1 (M+H a 1,388 min);

HPLC: Rt 5,12 min (pureza mediante HPLC 95,15%, 95,46%);

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ [ppm] 9,13 (t, J = 6,08 Hz, 1H), 7,70 - 7,68 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8,64 Hz, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1 H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 9,80 Hz, 1 H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 3,95 - 3,89 (m, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 1 H), 2,28 - 2,22 (m, 1H).

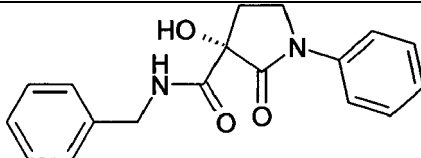
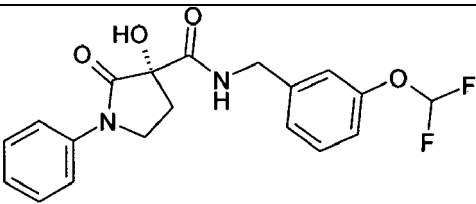
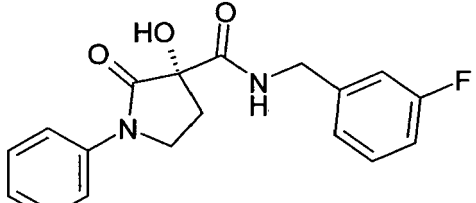
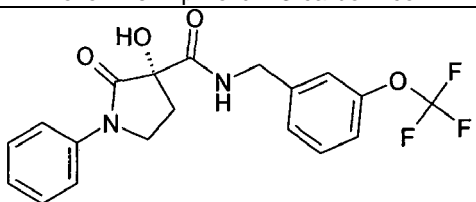
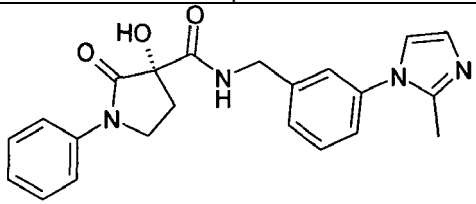
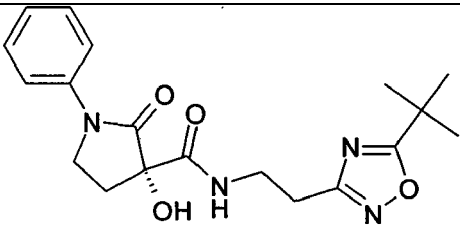
#### 6.6 Síntesis de (3-cloro-5-fluoro-bencil)amida del ácido 3-amino-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico ("A151")

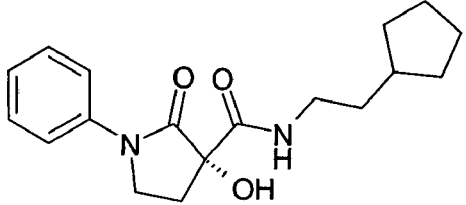
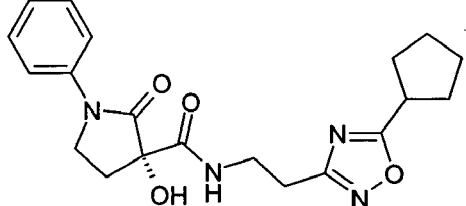
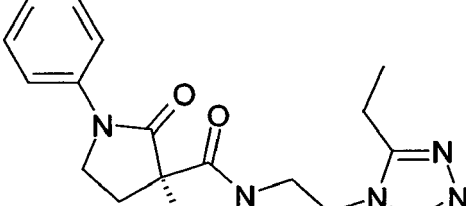
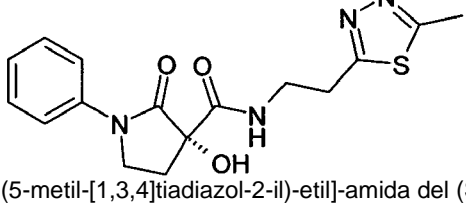
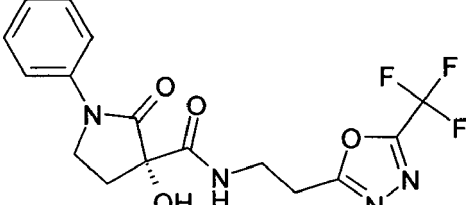
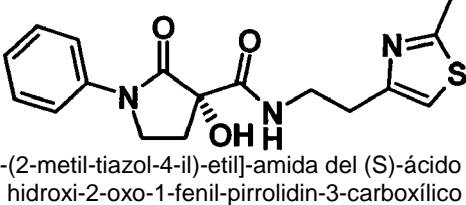


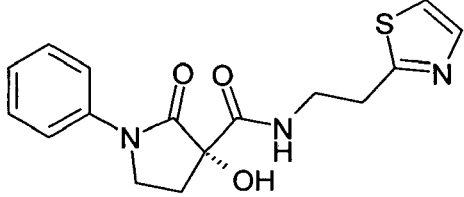
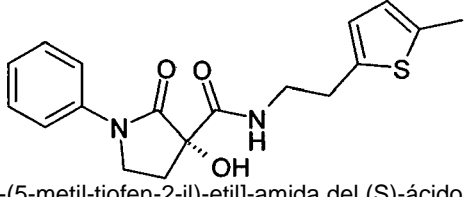
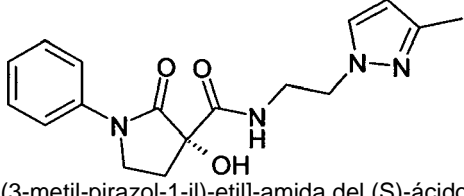
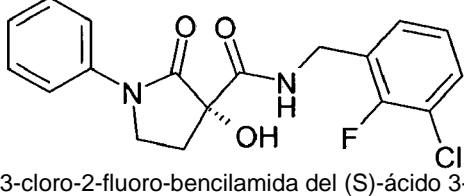
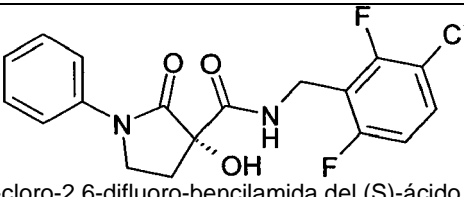
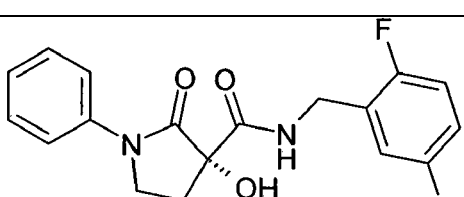
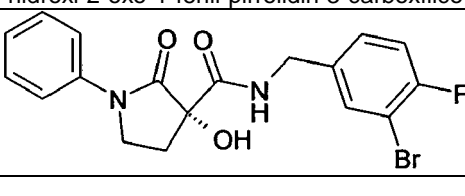
5 A una disolución de (3-cloro-5-fluoro-bencil)amida del ácido 3-azido-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de metanol se le añade Et<sub>3</sub>N (0,1 ml, 0,75 mmol) seguido de propanoditiol (0,08 ml, 0,75 mmol). Se agita la mezcla básica durante 12 horas a TA. Tras finalizar la reacción se eliminan todos los componentes volátiles a vacío y se purifica el residuo en gel de sílice.

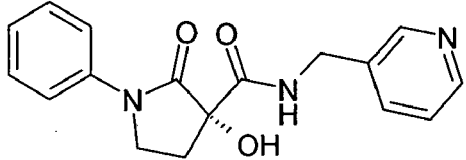
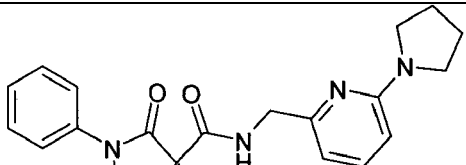
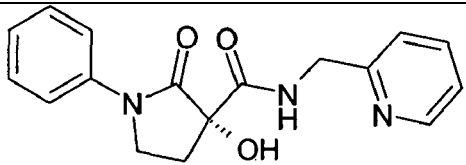
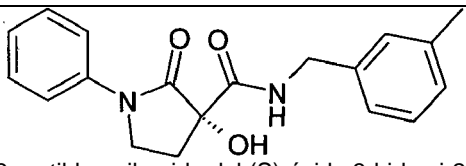
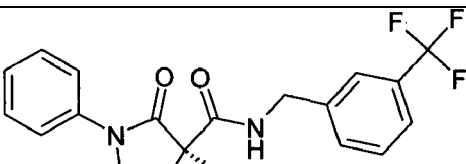
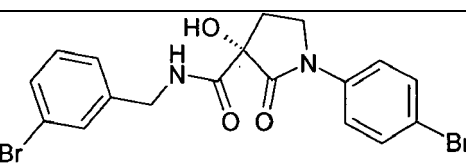
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

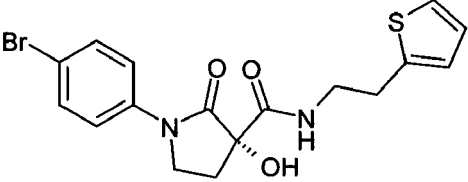
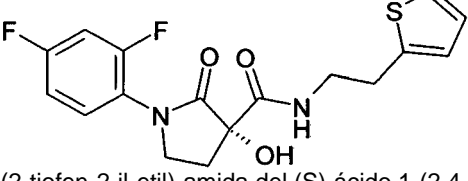
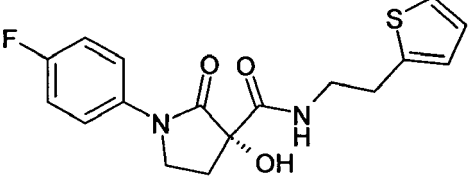
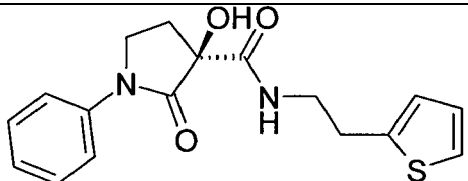
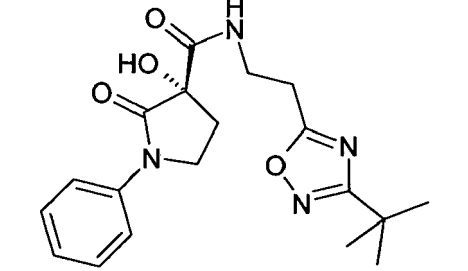
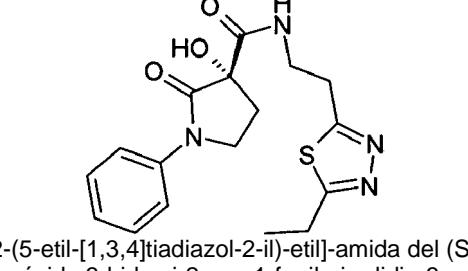
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A1"	<p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,65 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,3, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,8, 3H), 7,26 (d, <i>J</i> = 4,8, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,5, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,0, 1H), 3,85 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H)	4,005 min [389,0 + 392,0] %
"A2"	<p>[2-(5-terc-butil-oxazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,16-8,11 (m, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,7, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,22 (s, 9H)	3,513 min [372,3] %
"A3"	<p>[2-(5-etil-tetrazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,22 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 1,1, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,78 - 4,60 (m, 2H), 3,80 (ddd, <i>J</i> = 15,3, 8,7, 5,2, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,56 - 3,42 (m, 1H), 2,81 (q, <i>J</i> = 7,6, 2H), 2,42 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 7,1, 3,8, 1H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,0, 1H), 1,25 (t, <i>J</i> = 7,6, 3H)	2,679 min [345,3] %
"A4"	<p>3-cloro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,65 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,1, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,6, 2H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 6,6, 2,1, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 10,5, 4,2, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,6, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,1, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,8, 1H)	3,886 min [345,0] %

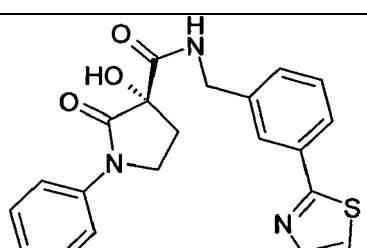
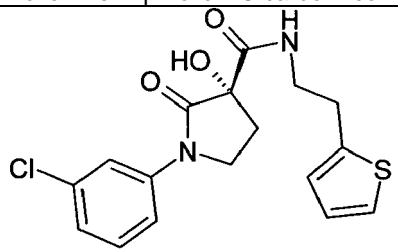
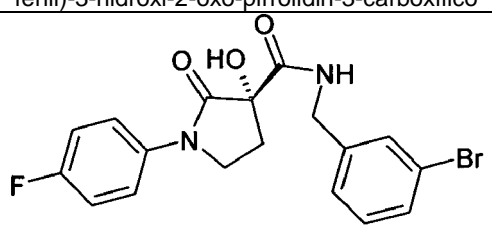
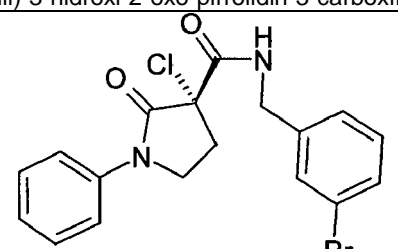
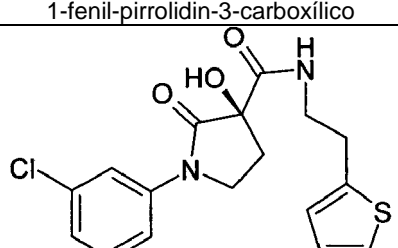
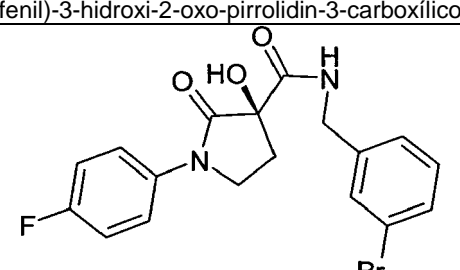
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A5"	 <p>bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,51 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,6, 0,9, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 4H), 7,20 (dt, <i>J</i> = 14,8, 4,6, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,1, 6,5, 1H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 15,1, 6,2, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,9, 1H)	3,309 min [311,3] %
"A6"	 <p>3-difluorometoxi-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,63 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 7,22 - 7,10 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,8, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,5, 1H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,2, 1H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,5, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H)	3,927 min [377,0] %
"A7"	 <p>3-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,64 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,1, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (td, <i>J</i> = 7,9, 6,1, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,4, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,6, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,1, 1H), 3,92 - 3,75 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,7, 1H)	3,522 min [329,0] %
"A8"	 <p>3-trifluorometoxi-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,70 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 1,1, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,6, 1H), 4,30 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,1, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 2H), 2,56 (dt, <i>J</i> = 11,5, 5,6, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,7, 1H)	4,362 min [395,0] %
"A9"	 <p>3-(2-metilimidazol-1-il)-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H), 7,43 (dt, <i>J</i> = 22,3, 8,0, 3H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 16,9, 8,3, 3H), 7,23 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,7, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,0, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,8, 1H)	2,357 min [391,3] %
"A10"	 <p>[2-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 7,66 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,61 (s.a., 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 4,18 (td, <i>J</i> = 9,2, 7,0, 1H), 3,84 (td, <i>J</i> = 9,2, 1,2, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 2H), 3,07 - 2,88 (m, 2H), 2,74 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 6,9, 1,3, 1H), 2,26 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,3, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,33 - 1,18 (m, 2H), 0,89 (s, 1H)	3,549 min [373,3] %

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A11"	 <p>(2-ciclopentil-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,89 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,39 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,50 - 1,38 (m, 4H), 1,02 (m, 3H)	HPLC 5,529 min
"A12"	 <p>[2-(5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,66 (d, <i>J</i> = 7,7, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 4,18 (td, <i>J</i> = 9,2, 7,0, 1H), 3,84 (td, <i>J</i> = 9,2, 1,2, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 1H), 3,39 - 3,27 (m, 1H), 3,04 - 2,86 (m, 1H), 2,73 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 6,9, 1,2, 1H), 2,26 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,3, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H)	3,706 min [385,3] %
"A13"	 <p>[2-(5-etil-tetrazol-1-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,28 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,7, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 2H), 3,89 - 3,72 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,86 (q, <i>J</i> = 7,5, 2H), 2,41 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 7,0, 4,1, 1H), 2,04 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,1, 1H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,5, 3H)	2,407 min [345,3] %
"A14"	 <p>[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,23 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 8,4, 5,2, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,20 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 12,3, 8,0, 1H)	2,329 min [347,0] %
"A15"	 <p>[2-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,32 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H), 7,39 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 3,58 (td, <i>J</i> = 13,4, 6,8, 1H), 3,43 (dt, <i>J</i> = 13,4, 6,6, 2H), 3,23 - 3,04 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H)	3,342 min [385,3] %
"A16"	 <p>[2-(2-metil-tiazol-4-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,10 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 12,2, 5,5, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 2,82 (t, <i>J</i> = 7,2, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,0, 1H)	HPLC 7,206 min

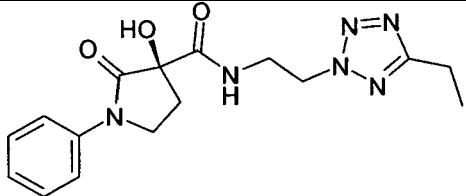
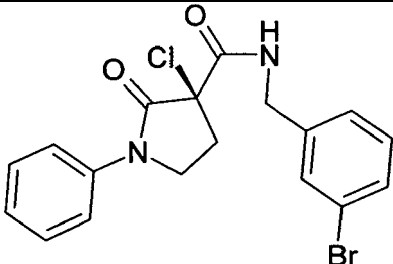
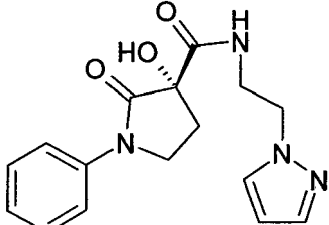
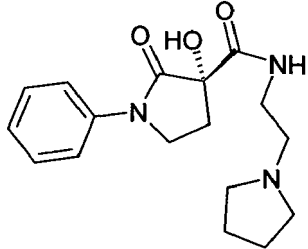
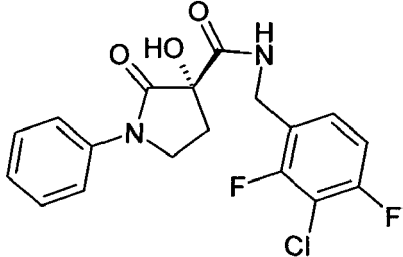
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A17"	 <p>(2-tiazol-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,20 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 3,3, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 3,3, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,83 (t, <i>J</i> = 6,3, 2H), 3,52 (dt, <i>J</i> = 13,7, 6,8, 1H), 3,47-3,35 (m, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 7,1, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,9, 1H)	2,143 min [332,0] %
"A18"	 <p>[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,07 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 10,8, 5,3, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 3,3, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 3,3, 1,1, 1H), 3,91 - 3,75 (m, 2H), 3,30 - 3,33 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,85 (t, <i>J</i> = 7,4, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,0, 1H)	3,887 min [345,3] %
"A19"	 <p>[2-(3-metil-pirazol-1-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,10 (t, <i>J</i> = 5,7, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,97 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,4, 2H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 8,5, 5,4, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,9, 1H)	HPLC: 6,550 min
"A20"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,64 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 1H), 7,45 (td, <i>J</i> = 7,9, 1,6, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,31 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,5, 1H), 7,18 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,8, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,0, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,0, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,0, 1H)	4,002 min [363,0] %
"A21"	 <p>3-cloro-2,6-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,88 (td, <i>J</i> = 8,8, 1,8, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 14,6, 6,5, 1H), 4,50 (dd, <i>J</i> = 14,6, 5,6, 1H), 4,20 (td, <i>J</i> = 9,2, 6,9, 1H), 3,81 (td, <i>J</i> = 9,2, 1,2, 1H), 2,72 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 6,9, 1,2, 1H), 2,25 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,3, 1H)	
"A22"	 <p>5-bromo-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,66 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 16,7, 8,2, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,6, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,0, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 8,0, 5,1, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H)	HPLC 7,301 min
"A23"	 <p>3-bromo-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,67 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 6,9, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,3, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,1, 6,7, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,0,	4,094 min [409,0 + 410,0] %

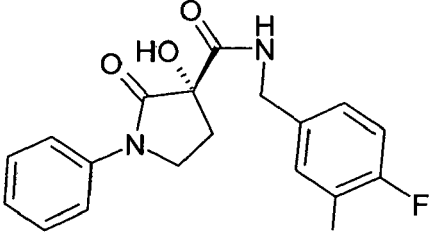
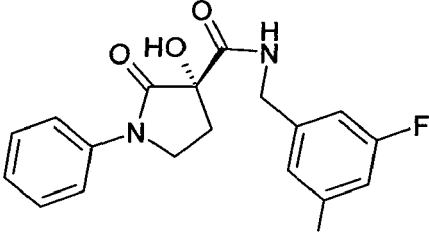
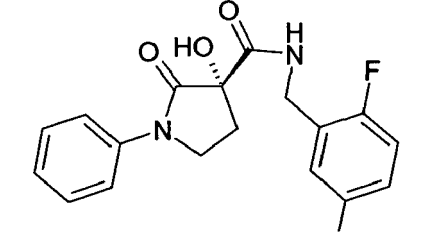
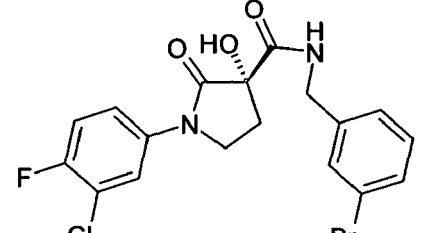
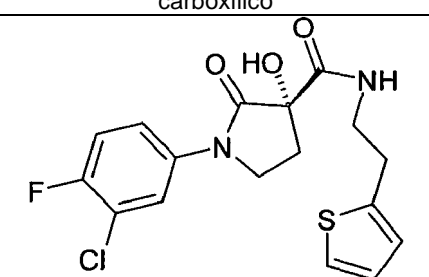
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
	3-bromo-4-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	1H), 3,85 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,3, 7,8, 1H)	
"A24"	 (piridin-3-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,67 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 4,7, 1,5, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 12,9, 5,0, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,8, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,5, 1H), 4,28 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,1, 1H), 3,94-3,78 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H)	1,872 min [312,3] %
"A25"	 (6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,44 (t, <i>J</i> = 5,6, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,1, 2H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 15,5, 7,4, 3H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,47 (d, <i>J</i> = 7,3, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 8,4, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 2H), 3,93 - 3,77 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 8,0, 1H), 2,01 - 1,83 (m, 4H), 1,09 - 0,89 (m, 1H)	HPLC 9,533
"A26"	 (piridin-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,63 (t, <i>J</i> = 5,2, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 3,8, 1H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> = 7,6, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,7, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,2, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,46 (dd, <i>J</i> = 16,5, 6,4, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 16,1, 6,0, 1H), 3,88 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,16 (m, 1H)	1,959 min [312,3]
"A27"	 3-metil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,46 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 4,4, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,29 (dd, <i>J</i> = 15,0, 6,5, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,1, 6,2, 1H), 3,96-3,74 (m, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,8, 1H)	3,763 min [325,3]
"A28"	 3-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,74 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 13,3, 6,1, 3H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,5, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,1, 1H), 3,94-3,76 (m, 2H), 2,57 (dt, <i>J</i> = 11,8, 5,7, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,8, 1H)	4,260 min [379,0] %
"A29"	 3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 7,58 (d, <i>J</i> = 9,1, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,1, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 4,6, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,4, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 16,1, 9,2, 1H), 3,83 (t, <i>J</i> = 9,2, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 12,8, 6,9, 1H), 2,29 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,4, 1H)	4,583 min [467,0 + 469,0 + 472,0] %

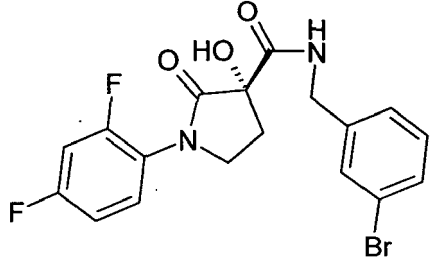
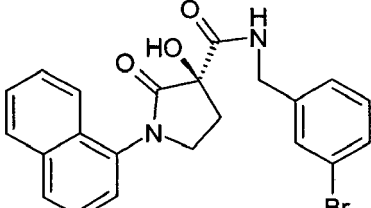
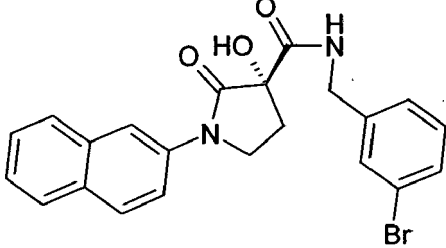
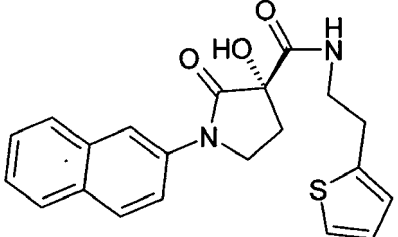
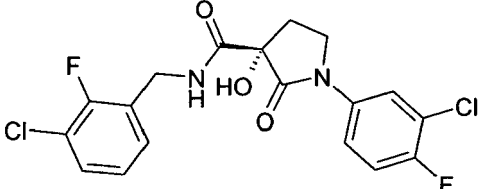
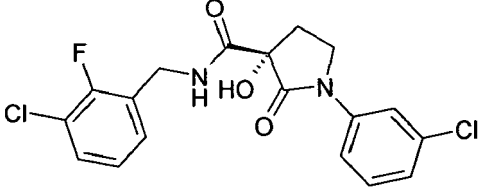
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A30"	 <p>(2-tiufen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,11 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 9,0, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 5,1, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,36 (d, <i>J</i> = 5,9, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,4, 7,6, 2H)	4,127 min [409,0 + 410,0] %
"A31"	 <p>(2-tiufen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,08 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 2,4, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,81 - 3,65 (m, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 2,96 (t, <i>J</i> = 7,4, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,13 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 8,4, 7,3, 1H)	3,539 min [367,0] %
"A32"	 <p>(2-tiufen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 11,7, 5,7, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4, 0H), 6,87 (d, <i>J</i> = 3,4, 1H), 4,17 (td, <i>J</i> = 9,2, 6,9, 1H), 3,80 (t, <i>J</i> = 9,2, 1H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 13,1, 6,7, 2H), 3,07 (t, <i>J</i> = 6,7, 1H), 2,71 (dd, <i>J</i> = 13,4, 6,3, 1H), 2,25 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,3, 1H)	3,623 min [349,0] %
"A33"	 <p>(2-tiufen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		<sup>1)</sup> HPLC 7,19 min
"A34"	 <p>[2-(3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,24 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,39 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 7,8, 5,7, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 1H), 3,41 (td, <i>J</i> = 13,0, 6,6, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,9, 1H), 1,28 (s, 9H)	3,564 min [373,3] %
"A35"	 <p>[2-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,23 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 1,1, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 0,8, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1 H), 6,66 (s, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 3,51 (dt, <i>J</i> = 13,4, 6,7, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,21 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 3,02 (q, <i>J</i> = 7,5, 2H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,0, 1H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,5, 3H)	2,631 min [361,0] %

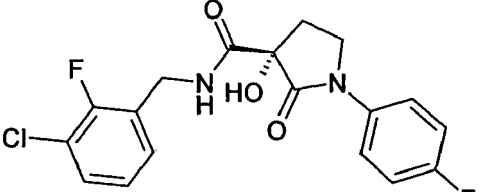
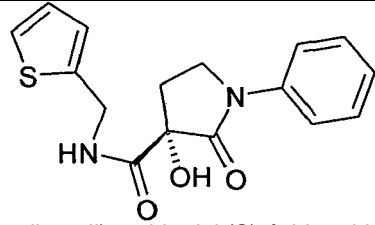
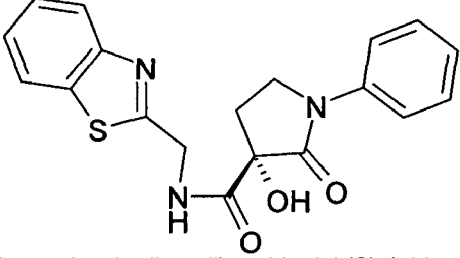
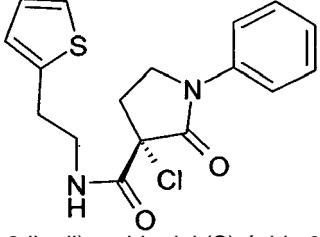
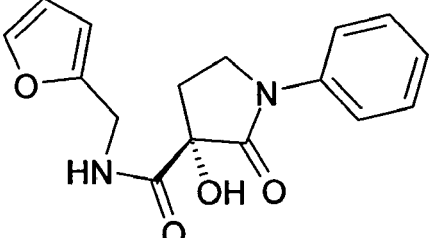
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> * %
"A36"	 <p>3-tiazol-2-il-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,68 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 3,2, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (dt, <i>J</i> = 7,6, 1,4, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 3,2, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 2H), 3,95 - 3,72 (m, 2H), 2,64 2,55 (m, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H)	3,457 min [394,0] %
"A37"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,13 (t, <i>J</i> = 5,8, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> = 2,0, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,2, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 8,1, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,0, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 3,5, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,91 - 3,75 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,4, 2H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 13,2, 8,2, 1H)	
"A38"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,66 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,6, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,1, 1H), 3,84 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,7, 1H)	4,130 min [409,0 + 410,0] %
"A39"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 3-cloro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,03 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 13,6, 6,2, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,3, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,0, 1H), 4,07 - 3,87 (m, 2H), 3,04 (dt, <i>J</i> = 14,8, 7,6, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H)	5,006 min [407,0 + 409,0]
"A40"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,13 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,61 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 2,1, 0,7, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 8,2, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 3,4, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,2, 2H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 13,0, 8,0, 2H)	4,045 min [365,0] %
"A41"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,66 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,81 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (td, <i>J</i> = 4,8, 2,0, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,6, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,1, 1H), 3,84 (dd, <i>J</i> = 8,2, 5,5, 2H), 2,56 (dt, <i>J</i> = 11,6, 5,5, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H)	4,133 min [409,0 + 410,0] %

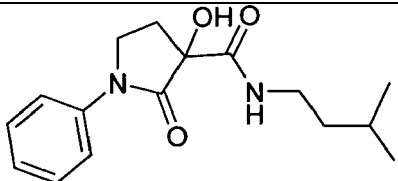
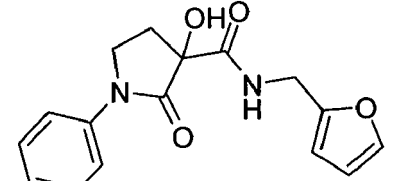
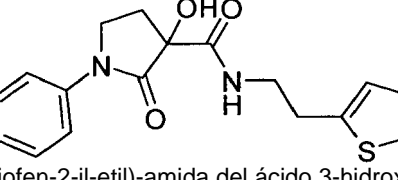
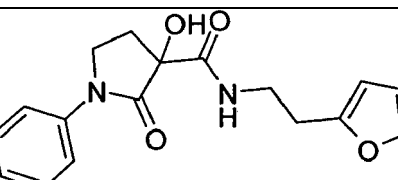
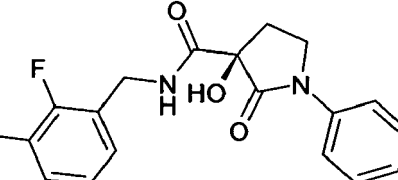
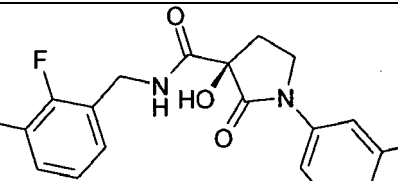


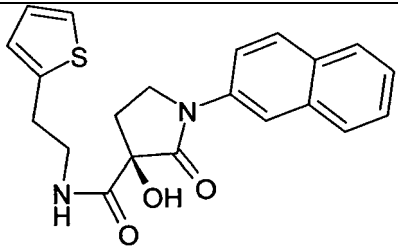
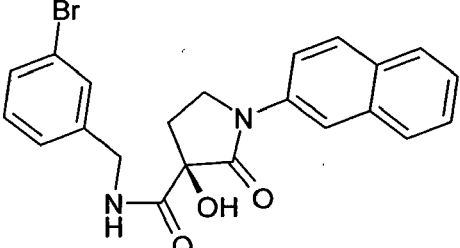
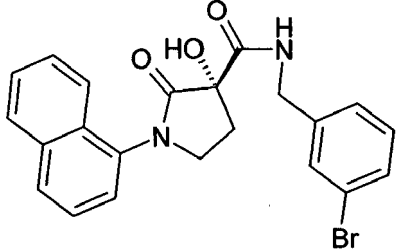
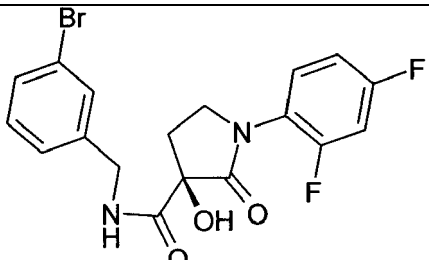
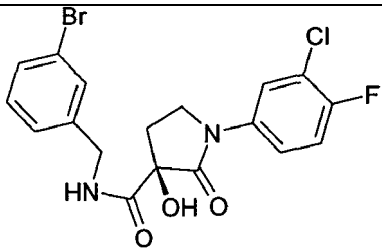
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
	3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico		
"A42"	 <p>[2-(5-etil-tetrazol-2-il)-etil]-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,22 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 10,5, 4,2, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,78 - 4,57 (m, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 1H), 2,81 (q, <i>J</i> = 7,6, 2H), 2,42 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 7,1, 3,7, 1H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,1, 1H), 1,25 (t, <i>J</i> = 7,6, 3H)	
"A43"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 3-cloro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,03 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 1,1, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 0,8, 1H), 7,49 (s, 1 H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 4,1, 1,6, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,3, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,0, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 3,04 (dt, <i>J</i> = 14,8, 7,5, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H)	5,002 min [407,0 + 409,0] %
"A44"	 <p>(2-pirazol-1-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,11 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,44 (d, <i>J</i> = 1,4, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,2, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,21 (t, <i>J</i> = 2,0, 1H), 4,20 (t, <i>J</i> = 6,4, 2H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 8,4, 5,4, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,06 (m, 1H)	2,376 min [315,0] %
"A45"	 <p>(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,85 (s, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,2, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,20 (qd, <i>J</i> = 13,1, 6,3, 2H), 2,52 (m, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,0, 1H), 1,67 (m, 4H)	1,990 min [318,3] %
"A46"	 <p>3-cloro-2,4-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,66 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,30 (td, <i>J</i> = 8,8, 1,5, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,2, 1H), 4,30 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,2, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H)	4,169 min [381,0] %

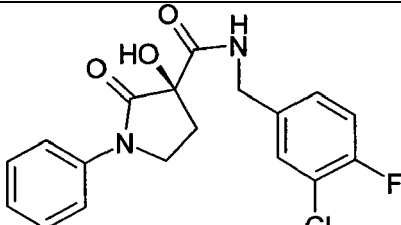
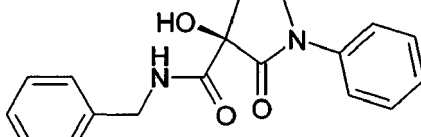
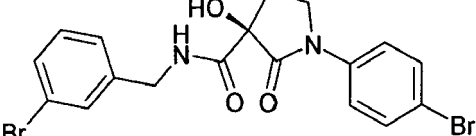
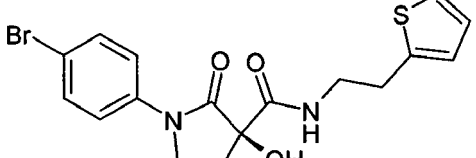
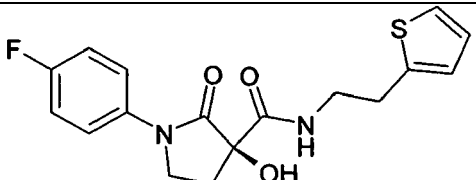
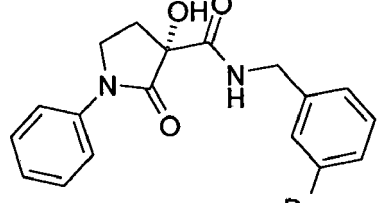
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> * %
"A47"	 <p>3-cloro-4-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,68 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,1, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,8, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,1, 1H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,6, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H)	4,128 min [363,0] %
"A48"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 13,0, 4,5, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,6, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,0, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H)	4,052 min [363,0] %
"A49"	 <p>5-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,67 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,1, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,6, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,8, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H)	3,985 min [363,0] %
"A50"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,68 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 6,7, 2,7, 1H), 7,68 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 4,2, 2,8, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 12,1, 6,1, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,6, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,1, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,10 (ddd, <i>J</i> = 19,9, 12,4, 6,8, 1H)	4,587 min [441,0] %
"A51"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,13 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 6,7, 2,7, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 9,1, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 3,3, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,9, 1H)	4,148 min [383,0] %

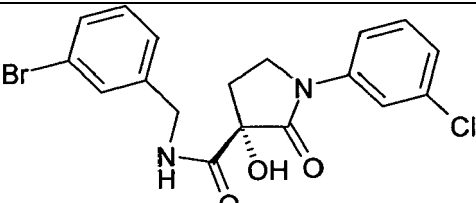
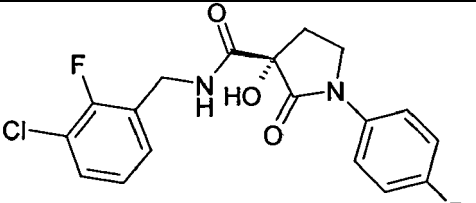
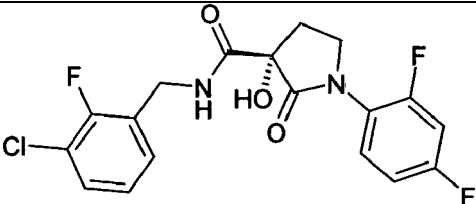
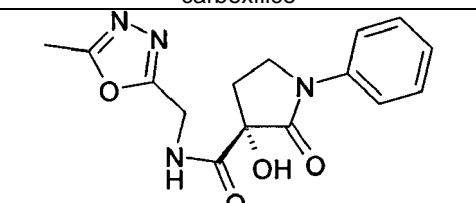
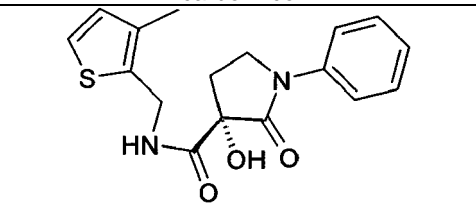
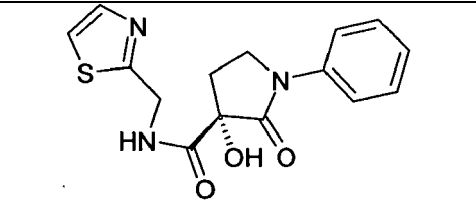
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A52"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,63 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 2,9, 1,5, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,6, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,1, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 2H)	4,207 min [427,0 + 428,0] %
"A53"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-1-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 7,2, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 4H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 12,9, 7,3, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,7, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,7, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,6, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,2, 1H), 3,91 - 3,75 (m, 2H), 2,69 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 7,4, 3,2, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H)	4,364 min [439,0 + 442,0] %
"A54"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-2-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,9, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 1,9, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,6, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,2, 1H), 3,99 (dd, <i>J</i> = 8,5, 5,6, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,18 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H)	4,622 min [441,0 + 442,0] %
"A55"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-2-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,14 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,38 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,5, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,97 (t, <i>J</i> = 7,4, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,8, 1H)	4,264 min [381,0] %
"A56"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,68 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 6,7, 2,7, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 9,1, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,4, 1H), 4,32 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,2, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H)	4,602 min [415,0 + 417,0] %
"A57"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,67 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,88 (t, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,3, 1H), 7,19 (dt, <i>J</i> = 8,3, 4,2, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,32 (dd, <i>J</i> =	4,525 min [397,0 + 398,0 + 399,0] %

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
	3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	15,6, 5,8, 1H), 3,86 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H)	
"A58"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,65 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (td, <i>J</i> = 7,9, 0,9, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,3, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,2, 1H), 3,84 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,6, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,7, 1H)	4,129 min [381,0] %
"A59"	 <p>(tiofen-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,58 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 1,1, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,99 - 6,87 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 6,4, 2H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,5, 1H)	3,373 min [317,0] %
"A60"	 <p>(benzotiazol-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,03 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,7, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,72 (dd, <i>J</i> = 16,2, 6,2, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 16,2, 6,1, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 9,7, 5,5, 2H), 2,60 (dd, <i>J</i> = 12,1, 7,6, 1H), 2,16 (dt, <i>J</i> = 12,7, 7,8, 1H)	3,462 min [368,0] %
"A61"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-cloro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,51 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,1, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 0,8, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2, 1H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,4, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 3,3, 1H), 4,06 - 3,82 (m, 2H), 3,54 - 3,35 (m, 3H), 2,97 (dt, <i>J</i> = 20,8, 7,4, 3H)	4,522 min [349,0] %
"A62"	 <p>(furan-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,37 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 1,1, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 0,9, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 1,8, 0,8, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,37 (dd, <i>J</i> = 3,2, 1,8, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> = 2,4, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 6,6, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,4, 1H)	2,863 min [301,0] %

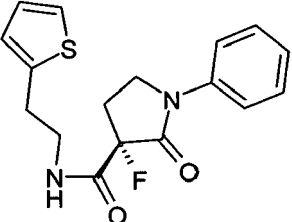
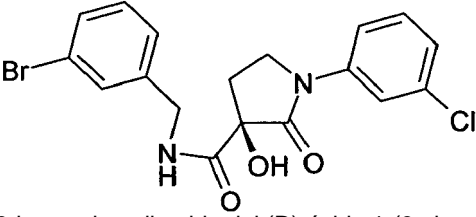
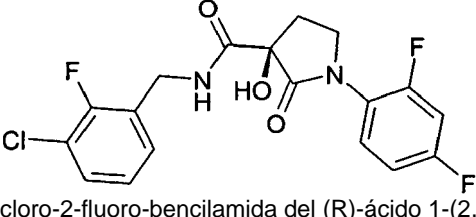
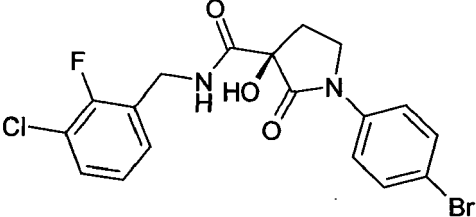
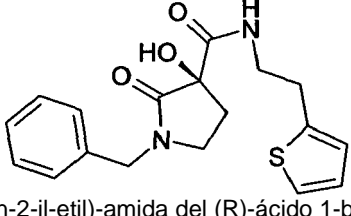
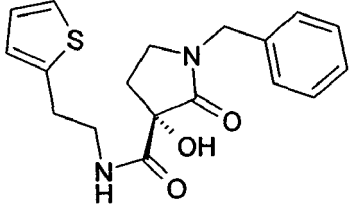
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A63"	 <p>(3-metil-butil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,86 (t. a., <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,69 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,7, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,96 - 3,72 (m, 2H), 3,11 (dd, <i>J</i> = 14,4, 6,2, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,56 (dp, <i>J</i> = 13,3, 6,7, 1H), 1,33 (dd, <i>J</i> = 14,5, 7,0, 2H), 0,87 (d, <i>J</i> = 2,2, 3H), 0,86 (d, <i>J</i> = 2,2, 3H)	1,978 min [291,10]
"A64"	 <p>(furan-2-il-metil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,35 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 1,7, 0,8, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,38 (dd, <i>J</i> = 3,1, 1,9, 1H), 6,22 (dd, <i>J</i> = 3,1, 0,7, 1H), 4,29 (d, <i>J</i> = 6,2, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 2,56 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 7,3, 4,1, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H)	1,716 min [301,10]
"A65"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,08 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (dt, <i>J</i> = 10,3, 5,1, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 5,0, 3,5, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,1, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 17,5, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 3H), 2,98 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)	
"A66"	 <p>(2-furan-2-il-etil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,06 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> = 1,5, 1H), 7,68 (t, <i>J</i> = 1,6, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 1,8, 0,7, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,35 (dd, <i>J</i> = 3,1, 1,9, 1H), 6,16 (dd, <i>J</i> = 3,1, 0,7, 1H), 3,92 - 3,76 (m, 2H), 3,40 (td, <i>J</i> = 13,7, 7,4, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H), 2,53 (dd, <i>J</i> = 6,7, 3,6, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H)	1,814 min [315,10]
"A67"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,65 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,45 (td, <i>J</i> = 8,0, 1,6, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (td, <i>J</i> = 7,9, 0,8, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 4,2, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,3, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,6, 5,9, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H)	4,138 min [381,0] %
"A68"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,67 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,88 (t, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 2,0, 0,8, 1H), 7,19 (td, <i>J</i> = 8,0, 0,9, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,4, 1H), 4,32 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,9, 1H), 3,86 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 2H)	4,523 min [397,0] %

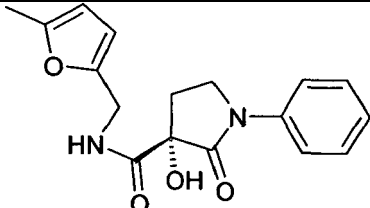
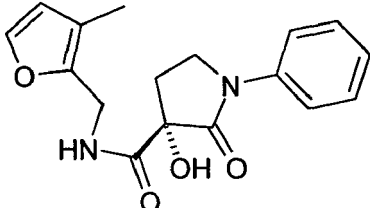
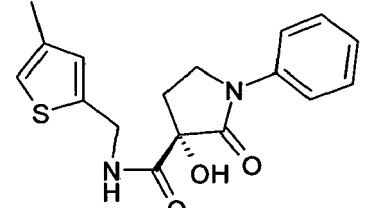
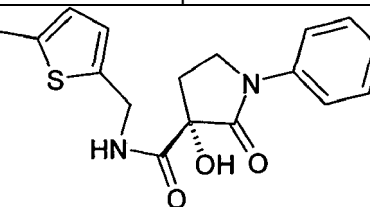
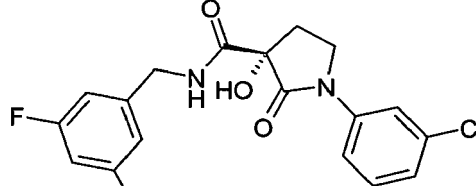
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A69"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-2-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,14 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 10,9, 4,2, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 10,8, 4,2, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,5, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,04 - 3,88 (m, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 3,29 (d, <i>J</i> = 5,9, 1H), 2,97 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,9, 1H)	4,214 min [381,0] %
"A70"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-2-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,1, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,6, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,2, 1H), 3,99 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,18 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,8, 1H)	4,629 min [441,0] %
"A71"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-1-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 7,5, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 4H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,3, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 5,5, 4,2, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,7, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,1, 6,6, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,3, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 16,3, 7,4, 1H), 3,79 (td, <i>J</i> = 8,8, 3,3, 1H), 2,69 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 7,5, 3,1, 1H), 2,34 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,5, 1H)	4,394 min [439,0 + 442,0] %
"A72"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,64 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 4,1, 2,2, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8,6, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,5, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,1, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H)	4,055 min [425,0 + 427,0] %
"A73"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,68 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 6,7, 2,7, 1H), 7,68 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 4,2, 2,8, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 12,2, 6,0, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 15,3, 6,6, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,1, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,7, 1H)	4,586 min [441,0] %

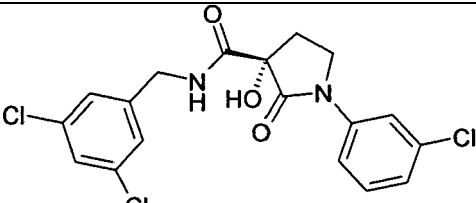
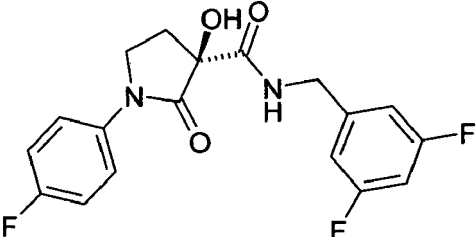
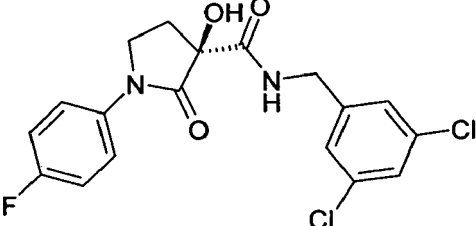
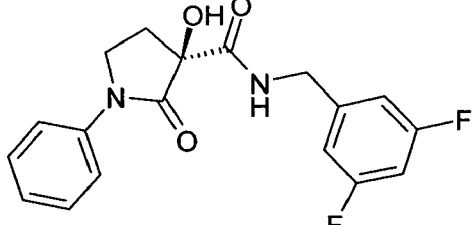
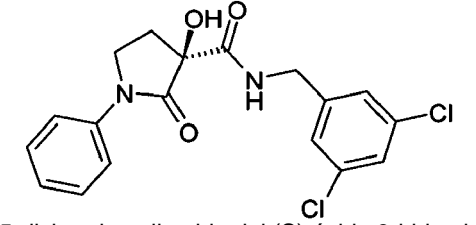
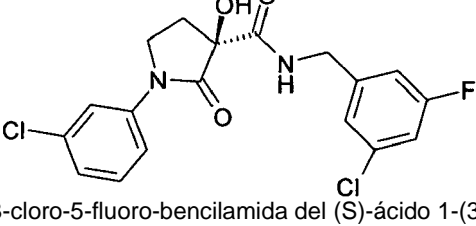
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A74"	 <p>3-cloro-4-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,68 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,1, 1H), 7,40 (dtd, <i>J</i> = 6,3, 4,2, 2,1, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 7,27 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 4,8, 2,1, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,1, 6,7, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,3, 1H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 8,5, 5,6, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H).	4,124 min [363,0] %
"A75"	 <p>bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,52 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,14 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,0, 6,5, 1H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 15,0, 6,2, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H)	
"A76"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> = 3,5, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 4,51 - 4,33 (m, 1H), 4,19 (td, <i>J</i> = 9,1, 7,0, 1H), 3,82 (t, <i>J</i> = 8,7, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,78 (dd, <i>J</i> = 12,8, 5,9, 1H), 2,29 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,3, 1H)	4,596 min [467,0 + 469,0 + 472,0] %
"A77"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,2, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4, 1H), 6,87 (dd, <i>J</i> = 3,4, 1,0, 1H), 4,16 (td, <i>J</i> = 9,2, 6,9, 1H), 3,80 (td, <i>J</i> = 9,2, 1,2, 1H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 13,0, 6,6, 3H), 3,07 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,71 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 6,9, 1,2, 1H), 2,25 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,4, 2H)	4,133 min [409,0 + 412,0] %
"A78"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,1, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 5,1, 3,4, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 4,17 (td, <i>J</i> = 9,2, 7,0, 1H), 3,79 (dd, <i>J</i> = 9,2, 8,1, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,55 (q, <i>J</i> = 6,6, 2H), 3,07 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,25 (dt, <i>J</i> = 12,8, 9,3, 1H)	3,624 min [349,0] %
"A79"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,65 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,2, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 12,1, 1H), 7,43 (s, 3H), 7,26 (d, <i>J</i> = 3,8, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,1, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 15,1, 6,5, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,1, 1H), 3,85 (t, <i>J</i> = 6,7, 2H), 2,56 (dd, <i>J</i> = 13,0, 6,4, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H)	

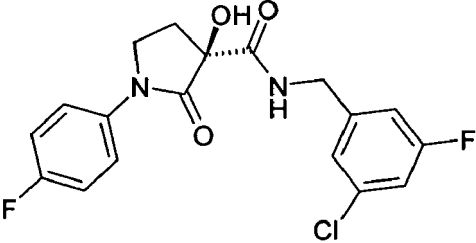
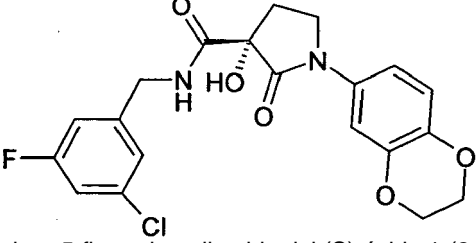
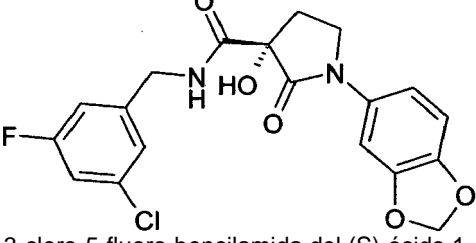
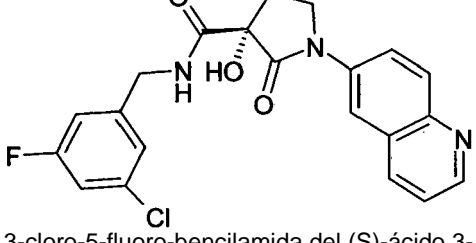
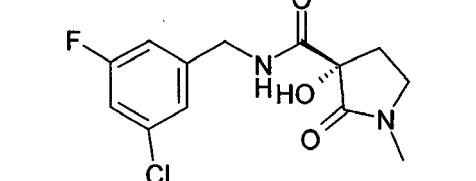
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A80"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,68 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,90 (t, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7, 1H), 7,42 (ddd, <i>J</i> = 7,9, 7,2, 2,1, 3H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,6, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,1, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,8, 1H)	4,547 min [423,0 + 424,0] %
"A81"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,66 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,5, 1H), 4,32 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,2, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,7, 1H)	5,804 min [438,7 + 440,0] %
"A82"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,63 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 7,30 (t, <i>J</i> = 6,6, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 13,5, 5,4, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,42 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,4, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,0, 1H), 3,84 - 3,67 (m, 2H), 2,72 - 2,56 (m, 1H), 2,17 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H)	4,073 min [399,0] %
"A83"	 <p>(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 10,8, 5,3, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,51 (dd, <i>J</i> = 16,1, 6,1, 1H), 4,42 (dd, <i>J</i> = 16,1, 5,8, 1H), 3,92 - 3,76 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,9, 1H)	2,188 min [317,0] %
"A84"	 <p>(3-metil-tiofen-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,45 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 5,1, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 5,1, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,4, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,4, 1H), 3,84 (ddd, <i>J</i> = 14,2, 9,2, 3,7, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,5, 1H)	3,541 min [331,0] %
"A85"	 <p>(tiazol-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,89 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,70 (td, <i>J</i> = 3,2, 1,0, 3H), 7,60 (d, <i>J</i> = 3,3, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 10,7, 5,3, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,59 (dd, <i>J</i> = 16,0, 6,4, 1H), 4,54 (dd, <i>J</i> = 16,0, 6,3, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,0, 1H)	2,356 min [318,0]

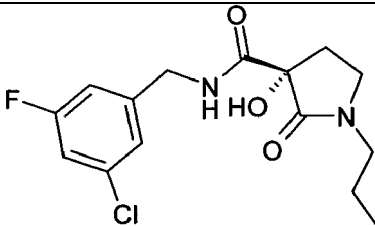
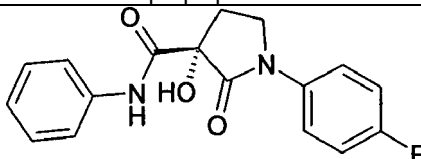
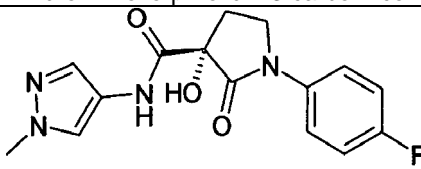
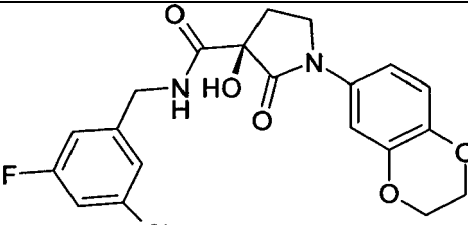
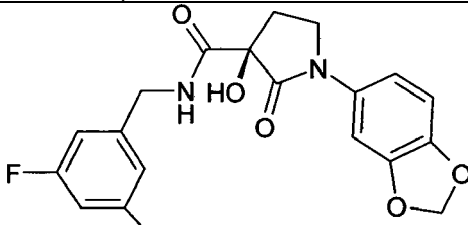
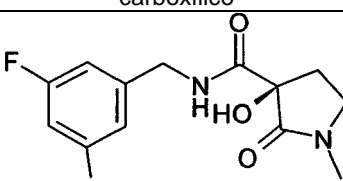


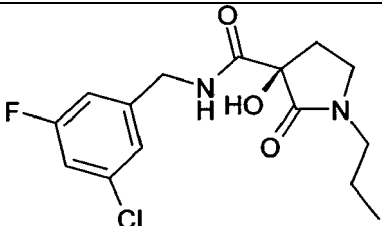
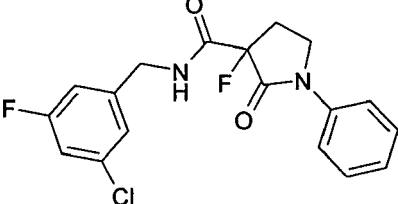
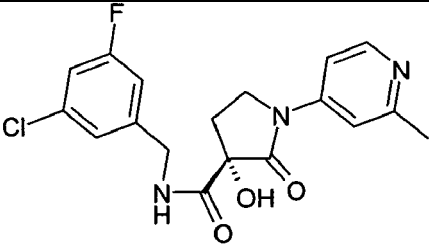
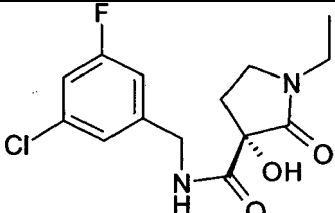
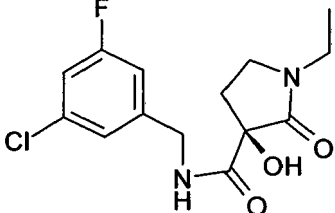
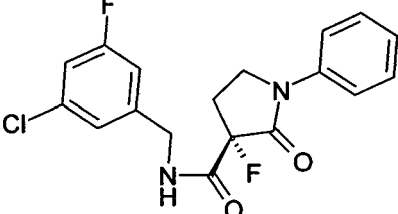
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A86"	 <p data-bbox="355 577 871 629">(2-tiopen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<sup>19</sup> F-RMN (377 MHz, DMSO) δ [ppm] -158,16; <sup>1</sup> H-RMN 400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 8,72 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,2, 1H), 7,23 (t, J = 7,4, 1H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,4, 1H), 6,89 (d, J = 3,4, 1H), 3,97 (dd, J = 9,2, 3,3, 1H), 3,92 (dd, J = 6,2, 3,4, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,3, 2H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 2H)	
"A87"	 <p data-bbox="368 936 863 976">3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,68 (t, J = 6,3, 1H), 7,90 (t, J = 2,1, 1H), 7,62 (ddd, J = 8,3, 2,1, 0,8, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 15,3, 6,6, 1H), 4,24 (dd, J = 15,3, 6,1, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,12 (dt, J = 13,0, 7,8, 1H)	4,487 min [422,8 + 424,8] %
"A88"	 <p data-bbox="352 1205 871 1256">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,63 (t, J = 6,3, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 10,7, 3,9, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 15,6, 6,4, 1H), 4,34 (dd, J = 15,6, 6,1, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 2,61 (ddd, J = 12,8, 7,4, 4,2, 1H), 2,17 (ddd, J = 13,0, 8,2, 7,0, 1H)	4,075 min [399,0] %
"A89"	 <p data-bbox="360 1485 866 1559">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,66 (t, J = 6,3, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,45 (t, J = 6,8, 1H), 7,30 (t, J = 6,5, 1H), 7,18 (t, J = 7,9, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 15,5, 6,3, 1H), 4,32 (dd, J = 15,6, 5,8, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,12 (dt, J = 13,0, 7,7, 1H)	5,804 min [438,7 + 440,0] %
"A90"	 <p data-bbox="355 1787 871 1816">(2-tiopen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,02 (t, J = 6,0, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,26 (t, J = 6,8, 3H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,4, 1H), 6,90 (dd, J = 3,4, 1,0, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,48 (d, J = 15,2, 1H), 4,36 (d, J = 15,2, 1H), 3,40 (ddd, J = 14,0, 10,2, 4,9, 1H), 3,30 - 3,16 (m, 3H), 2,95 (t, J = 7,4, 2H), 2,37 (ddd, J = 12,9, 7,7, 3,5, 1H), 1,93 (ddd, J = 13,0, 8,7, 7,0, 1H)	
"A91"	 <p data-bbox="355 1874 871 1904">(2-tiopen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,02 (t, J = 6,0, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 10,2, 4,6, 3H), 6,94 (dd, J = 5,1, 3,4, 1H), 6,89 (dd, J = 3,3, 1,0, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,48 (d, J = 15,3, 1H), 4,36 (d, J = 15,2, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 4H), 2,95 (t, J = 7,4, 2H), 2,37	

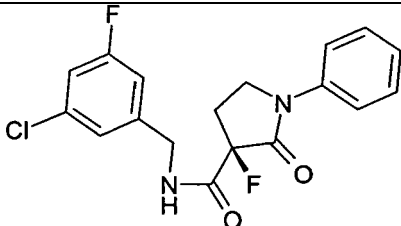
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
	(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	(ddd, <i>J</i> = 12,8, 7,6, 3,4, 1H), 1,93 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 8,7, 7,0, 1H)	
"A91a"	(3-cloro-5-fluoro-bencil)-amida del (S)-ácido 3-amino-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico		1) HPLC 2) LCMS; rt; [M+H <sup>+</sup> ]
"A92"	 (5-metil-furan-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,27 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 3,0, 1H), 5,96 (dd, <i>J</i> = 3,0, 1,0, 1H), 4,22 (d, <i>J</i> = 6,0, 3H), 3,94 - 3,73 (m, 2H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 - 2,03 (m, 1H)	1) 3,342 min 2) [313,1]
"A93"	 (3-metil-furan-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,23 (d, <i>J</i> = 5,4, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 5,9, 2,6, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,97 (s, 3H)	1) 3,326 min 2) [313]
"A94"	 (4-metil-tiofen-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,52 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 5,4, 3,4, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 2H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 1H)	1) 3,666 min 2) 3,762 min [331,0]
"A95"	 (5-metil-tiofen-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,48 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,1, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,23 - 7,09 (m, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 3,3, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,63 - 6,54 (m, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 3,92 - 3,76 (m, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,36 (d, <i>J</i> = 0,8, 3H), 2,15 - 2,04 (m, 1H)	1) 3,653 min 2) 2,553 [331,2]
"A96"	 3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	8,75 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,88 (t, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,62 (ddd, <i>J</i> = 8,4, 2,1, 0,8, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 8,2, 1H), 7,25 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 2,0, 0,8, 1H), 7,07 (tt, <i>J</i> = 9,4, 2,4, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,1, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,1, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H)	1) 4,352 min 2) 4,344 min [381,0]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A97"	 <p>3,5-dicloro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,77 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,90 (t, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,62 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 2,1, 0,8, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 1,9, 2H), 7,25 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 2,0, 0,8, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H)	1) 4,888 min 2) 3,373 min [415,0 + 416,0]
"A98"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,73 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,06 (tt, <i>J</i> = 9,4, 2,3, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,0, 1H), 3,84 (dd, <i>J</i> = 8,0, 5,7, 2H), 2,59 (dt, <i>J</i> = 11,9, 5,7, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H)	1) 3,930 min 2) 3,935 min [365,0]
"A99"	 <p>3,5-dicloro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,45 (t, <i>J</i> = 1,9, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,9, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H)	1) 4,566 min 2) 4,563 min [397,0 + 399,0]
"A100"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 10,5, 4,2, 1H), 7,06 (tt, <i>J</i> = 9,4, 2,4, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,8, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 8,0, 5,7, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H).	1) 3,829 min 2) 3,472 min [347,2]
"A101"	 <p>3,5-dicloro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,45 (t, <i>J</i> = 1,9, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,9, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H)	1) 4,431 min 2) 4,451 min [379,0 + 381,3]
"A102"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,76 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,62 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 2,1, 0,7, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 8,2, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H)	1) 4,630 min 2) 4,624 min [397,0 + 399,0]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A103"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,73 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,26 (ddd, <i>J</i> = 12,3, 7,1, 2,1, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,1, 1H), 3,94 - 3,73 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H)	1) 4,245 min 2) 4,354 min [381,0]
"A104"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,70 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 6,2, 2,9, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 2,5, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,7, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 5H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H)	1) 4,066 min 2) 4,019 min [421,0]
"A105"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2,2, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,2, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,9, 1H), 3,79 (dd, <i>J</i> = 7,5, 6,1, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H)	1) 4,062 min 2) 4,044 min [407,0]
"A106"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-quinolin-6-il-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,85 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,7, 1H), 8,79 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 7,6, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,5, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,5, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,3, 4,2, 1H), 7,28 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,6, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,1, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 2,64 (dt, <i>J</i> = 6,9, 5,8, 1H), 2,20 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H)	1) 3,027 min 2) 3,099 min [414,0]
"A107"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,59 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,8, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,8, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,8, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H)	1) 2,869 min 2) 2,950 min [301,0]

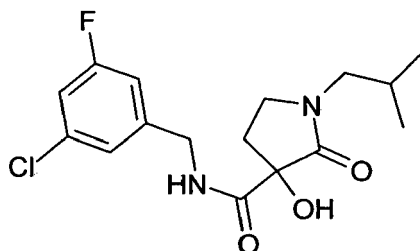
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A108"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-propil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,57 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,26 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 1H), 3,11 (dt, <i>J</i> = 13,5, 6,8, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 1,94 (ddd, <i>J</i> = 13,0, 8,3, 6,9, 1H), 1,47 (h, <i>J</i> = 7,3, 2H), 0,80 (t, <i>J</i> = 7,4, 3H)	1) 3,482 min 2) 3,504 min [329,0]
"A109"	 <p>fenilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,79 (s, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 4H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,2, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,89 (dd, <i>J</i> = 8,2, 5,5, 2H), 2,76 - 2,61 (m, 1H), 2,19 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H)	1) 3,689 min 2) 3,653 min [315,0]
"A110"	 <p>(1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 9,1, 4,9, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,25 (t, <i>J</i> = 8,9, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,88 (dd, <i>J</i> = 12,2, 5,5, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,23 - 2,07 (m, 1H)	1) 2,516 min 2) 2,576 min [319,2]
"A111"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,70 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 4,6, 2,4, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 3,5, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 2,5, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 5H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 2,55 (dd, <i>J</i> = 13,1, 6,1, 1H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H)	1) 4,069 min 2) 4,025 min [421,0]
"A112"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,4, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,1, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,79 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H)	1) 4,060 min 2) 4,199 min [407,0]
"A113"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,59 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,26 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 5H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 1H)	1) 2,867 min 2) 2,950 min [301,0]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A114"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-propil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,57 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,26 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,11 (dt, <i>J</i> = 13,4, 6,8, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 1,47 (h, <i>J</i> = 7,3, 2H), 0,80 (t, <i>J</i> = 7,4, 3H)	1) 3,482 min 2) 3,505 min [329,0]
"A115"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,26 (t, <i>J</i> = 5,6, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,30 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 4,1, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,5, 1H), 4,29 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,9, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 2H), 2,79 (tdd, <i>J</i> = 14,1, 7,5, 3,8, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 7H)	1) 4,729 min 2) 4,799 min [365,0]
"A116"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(2-metil-piridin-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1) 2,958 min 2) 2,911 min [378,0]
"A117"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-etil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1) 3,123 min 2) 3,218 min [315,0]
"A118"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-etil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1) 3,122 min 2) 3,218 min [315,0]
"A119"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1) 4,729 min 2) 4,819 min [365,0]

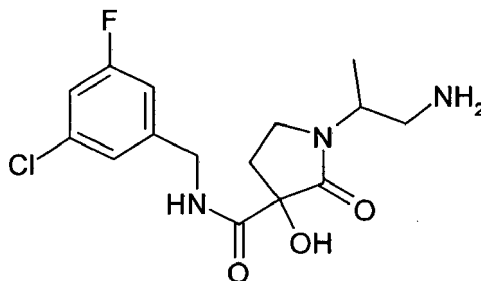
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A120"	 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico		1) 4,718 min 2) 4,799 min [365,0]

Los siguientes compuestos se producen de manera análoga:

3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-isobutil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A121")

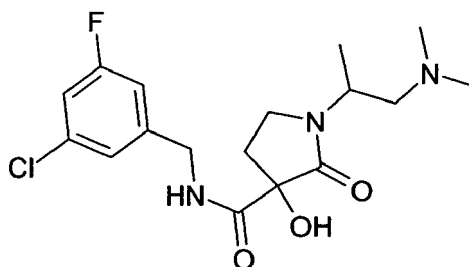


3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2-amino-1-metil-etil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A122")

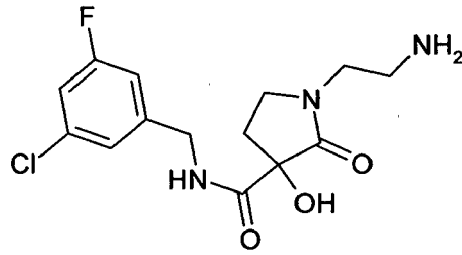


5

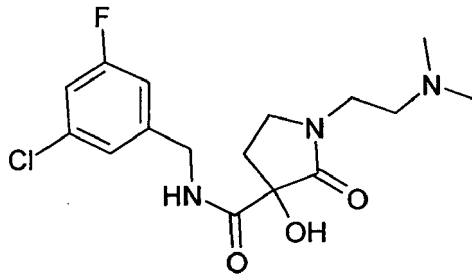
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A123")



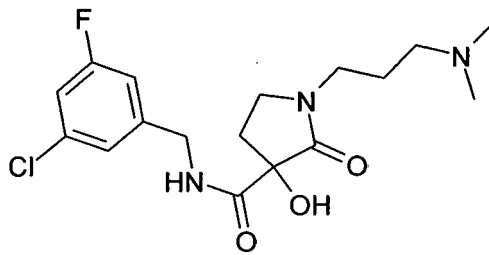
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2-amino-etil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A124")



3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A125")

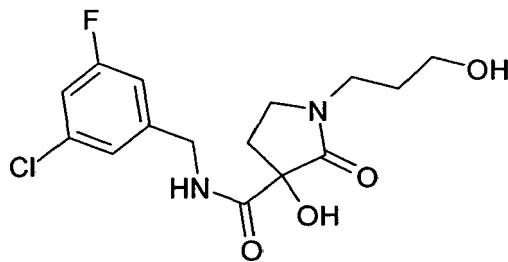


3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-dimetilamino-propil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A126")

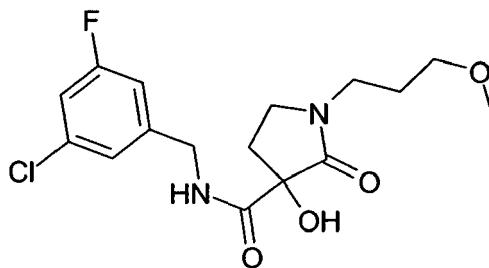


5

3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(3-hidroxi-propil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A127")

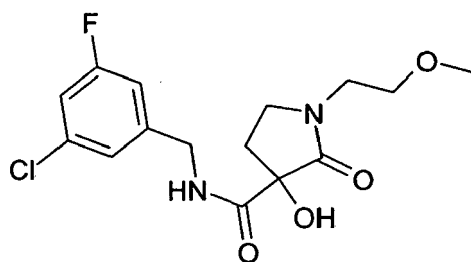


3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(3-metoxi-propil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A128")

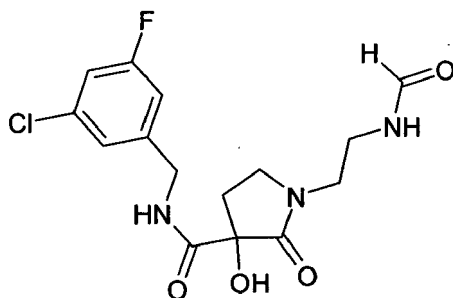


10 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A129")

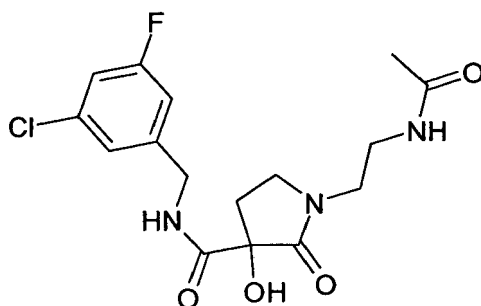




3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2-formilamino-etil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A130")

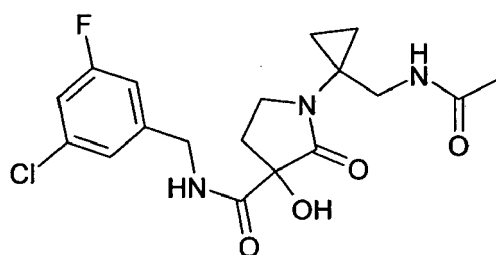


3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2-acetilamino-etil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A131")

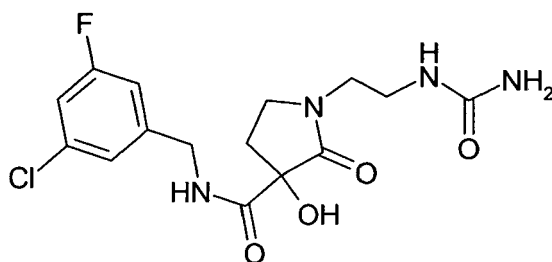


5

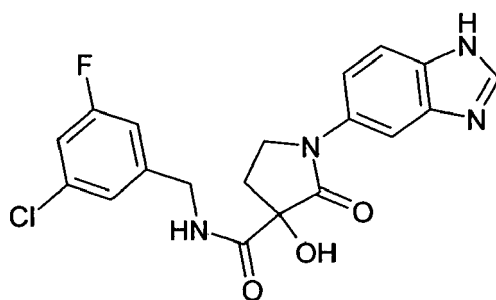
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-[1-(acetilamino-metil)-ciclopropil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A132")



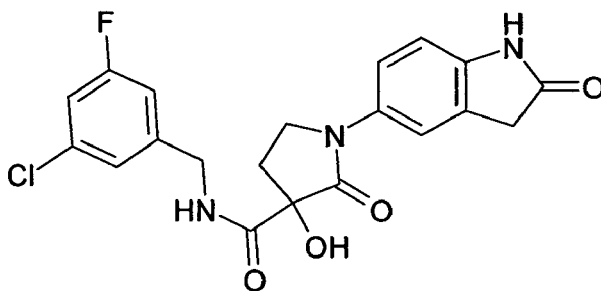
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-ureido-etil)-pirrolidin-3-carboxílico ("A133")



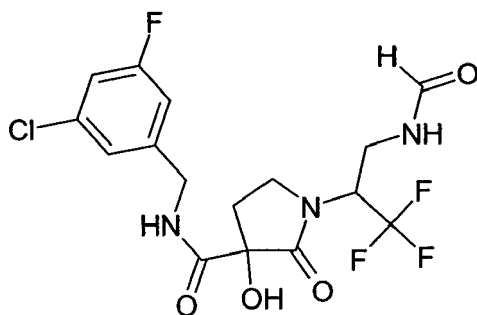
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1H-benzimidazol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A134")



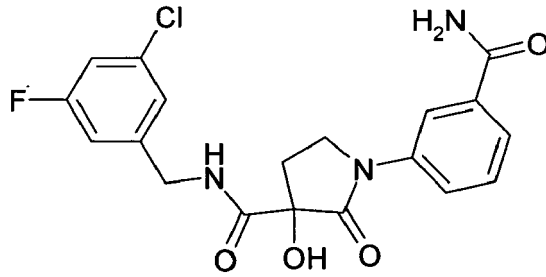
5 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico ("A135")



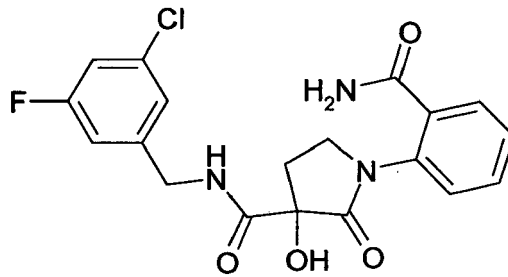
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-((S)-2,2,2-trifluoro-1-formilaminometil-etil)-pirrolidin-3-carboxílico ("A136")



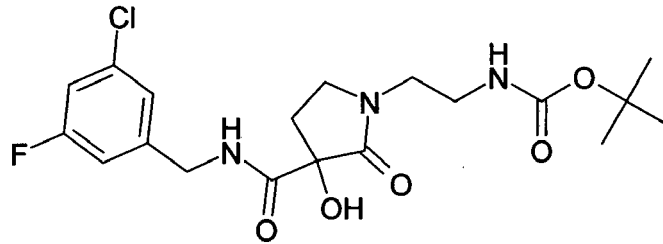
10 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A137")



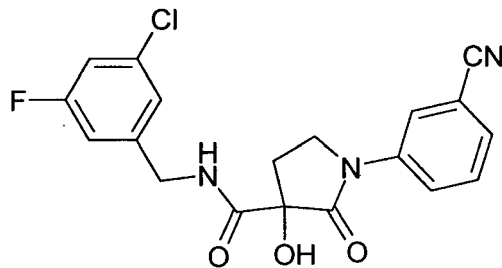
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A138")



5 éster terc-butílico del ácido {2-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencil-carbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-etil}-carbámico ("A140")



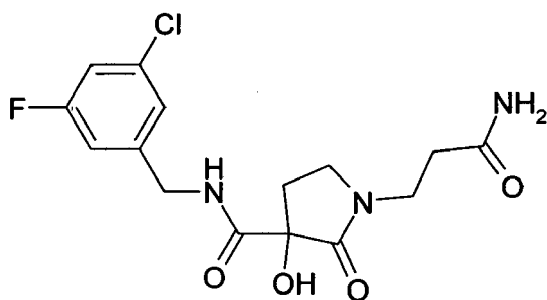
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A141")



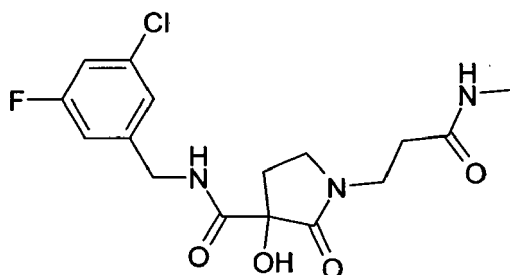
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A142"),

10 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A143"),

1-(3-amino-3-oxo-propil)-N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxamida ("A144")



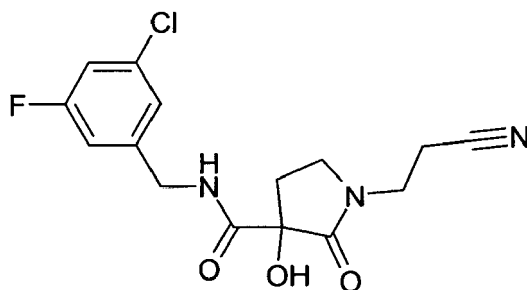
N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-3-hidroxi-1-[3-(metilamino)-3-oxo-propil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxamida ("A145")



1-(4-amino-4-oxo-butyl)-N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxamida ("A146"),

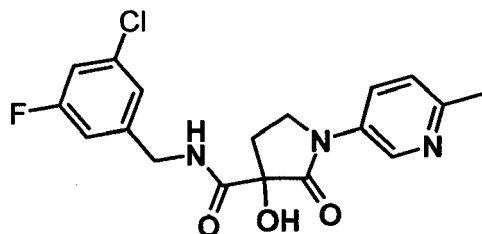
5 N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-3-hidroxi-1-[4-(metilamino)-4-oxo-butil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxamida ("A147"),

3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-ciano-etil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A148")



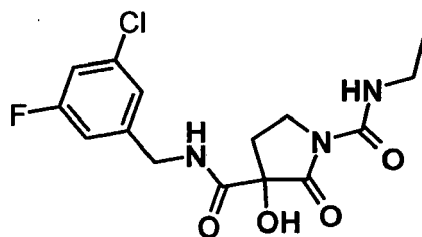
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-ciano-propil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A149")

3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A152")

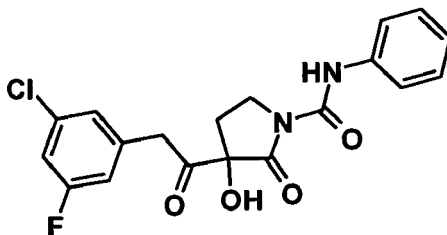


10

3-(3-cloro-5-fluoro-bencilamida) y 1-etilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico ("A153")



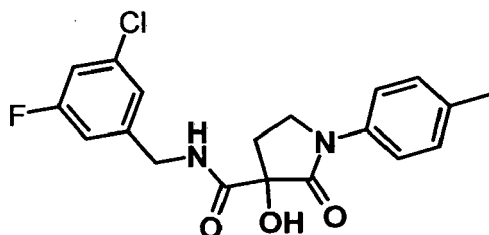
3-(3-cloro-5-fluoro-bencilamida) y 1-fenilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico ("A154")



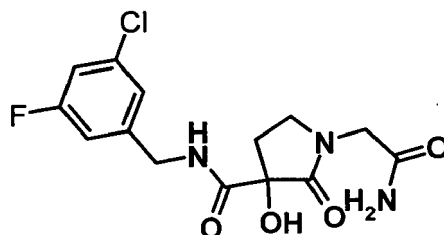
3-azido-N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)-metil]-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxamida ("A155")

5

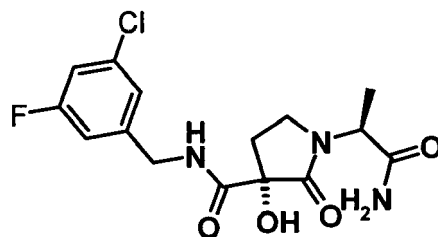
3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico ("A156")



3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-carbamoil-metil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A157")



10 (3S)-1-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxamida ("A158")



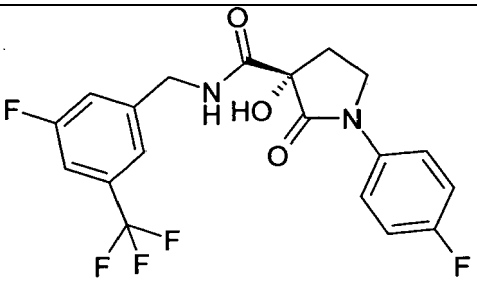
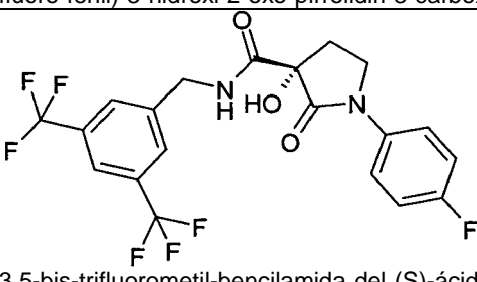
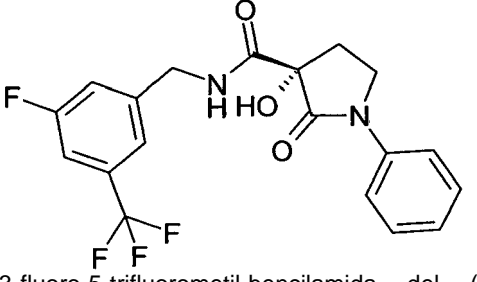
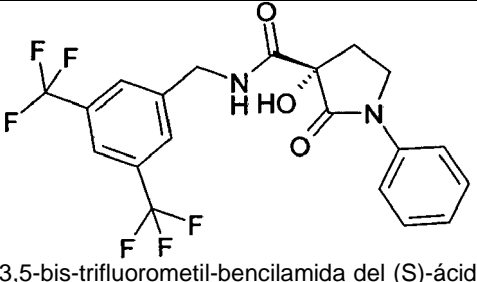
(3S)-1-[(1R)-2-amino-1-metil-2-oxo-etil]-N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxamida

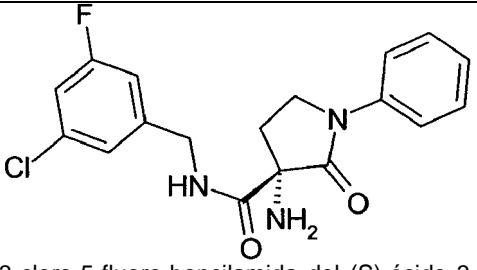
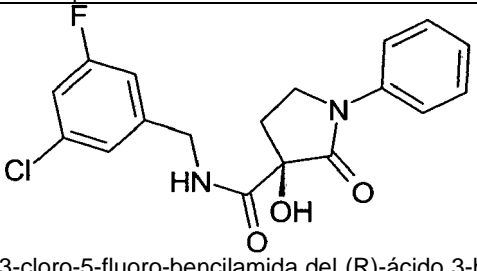
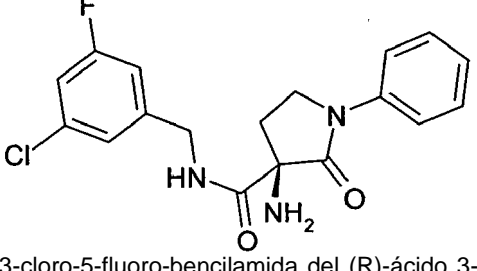
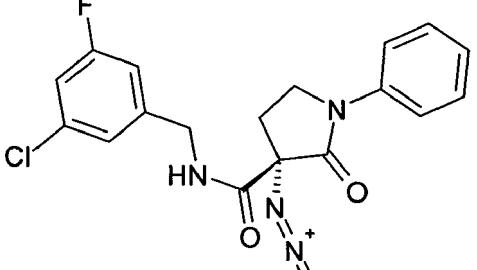
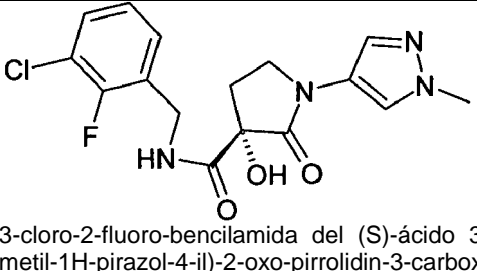
("A159"),

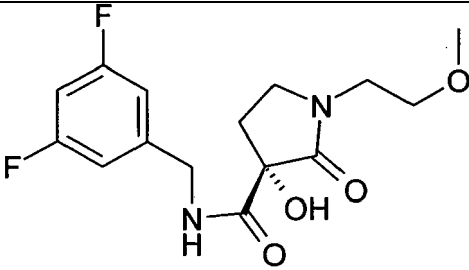
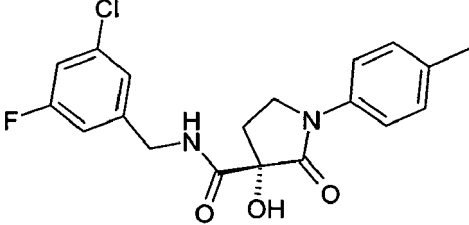
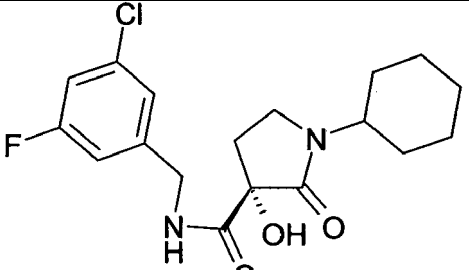
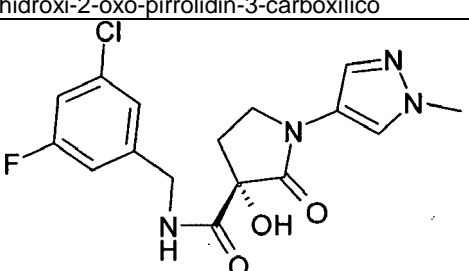
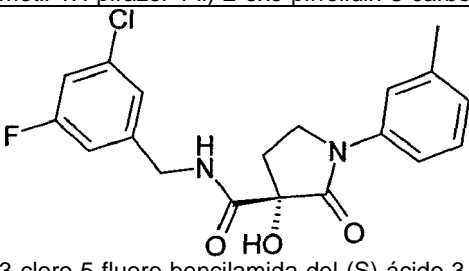
3-trifluorometil-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico ("A160"),

3,5-(bis-trifluorometil)-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico ("A161").

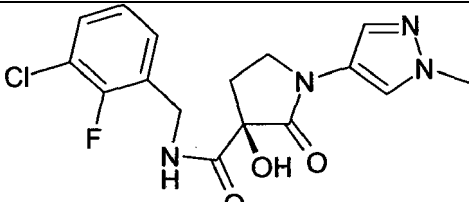
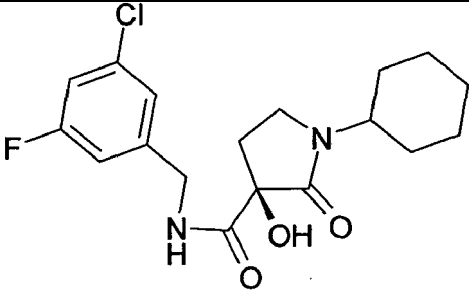
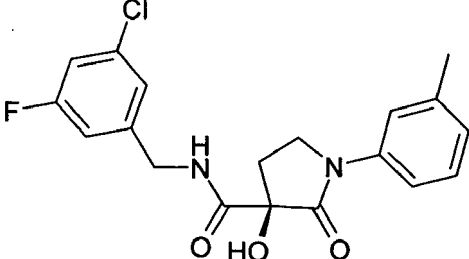
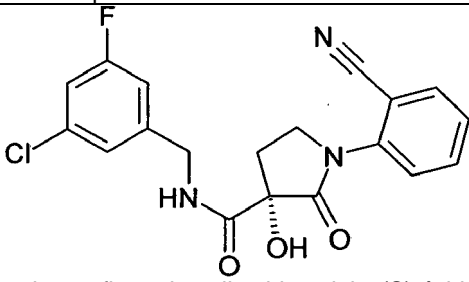
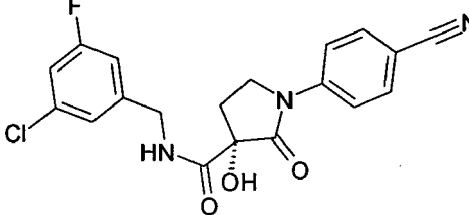
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga:

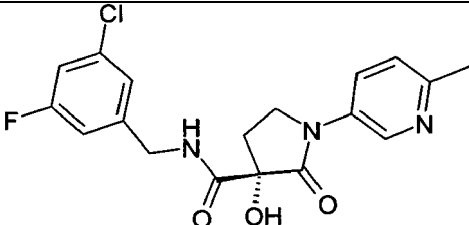
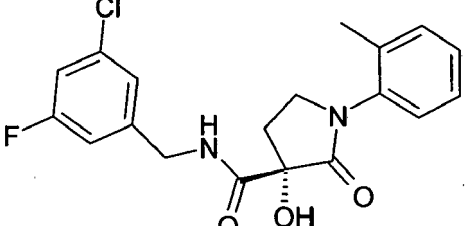
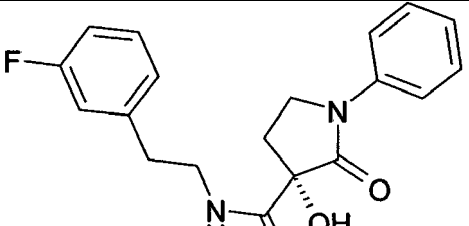
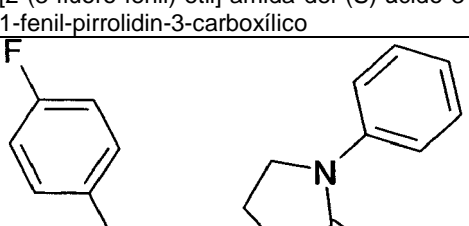
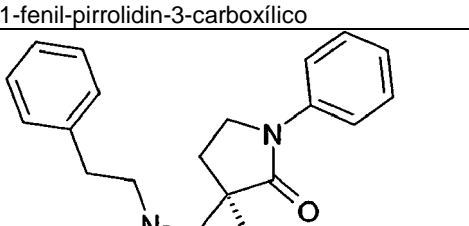
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A162"	 <p>3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,82 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 9,5, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,46 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,32 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,0, 1H), 3,84 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,6, 1H).	4,57 min [415]
"A163"	 <p>3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,90 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 4,1, 3H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,55 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,7, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 16,0, 6,0, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,5, 1H).	5,09 min [465]
"A164"	 <p>3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,81 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> = 1,6, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,47 (dd, <i>J</i> = 16,0, 6,8, 1H), 4,32 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 8,3, 5,7, 2H), 2,58 (dt, <i>J</i> = 6,7, 5,8, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,6, 1H).	4,48 min; [397]
"A165"	 <p>3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,90 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 6,2, 3H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 10,7, 5,3, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,55 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,6, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,9, 5,9, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 2,58 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,4, 4,4, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	5,02 min [447]

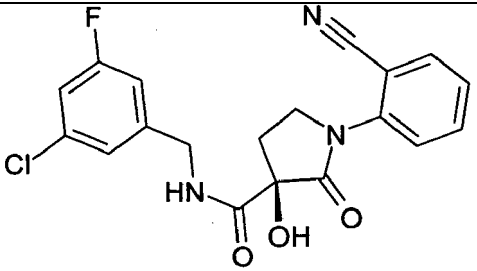
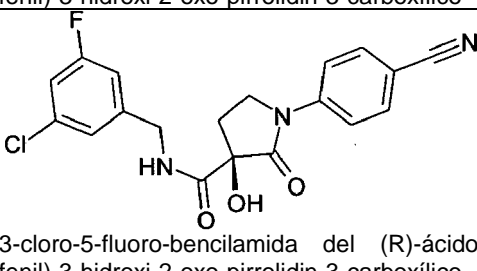
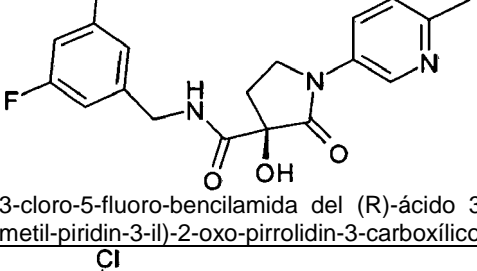
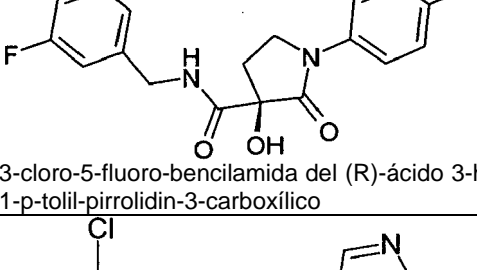
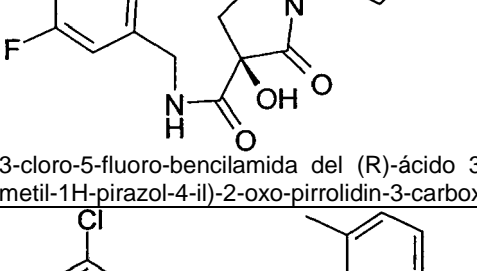
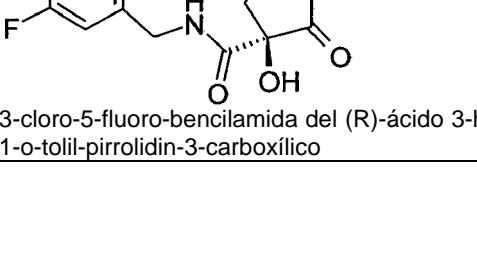
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A166"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-amino-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,9, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 14,5, 7,2, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,2, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,8, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 2,57 (s.a., 2H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 12,7, 7,8, 1H).	3,53 min [362]
"A167"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,73 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H).	4,15 min [363]
"A168"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-amino-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,77 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,8, 2H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,3, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,0, 1H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 15,9, 5,9, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 2,14 - 2,03 (m, 1H).	3,53 min [362]
"A169"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-azido-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,13 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,7, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 9,1, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 11,5, 6,2, 2H), 3,92 (d, <i>J</i> = 7,5, 3H), 1,23 (s, 3H).	5,11 min [388]
"A170"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,62 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 8,01 (s, 0H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,0, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 6,7, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,1, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,2, 1H), 3,68 (dd, <i>J</i> = 14,7, 5,9, 2H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 8,9, 4,3, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H).	3,12 min [367]

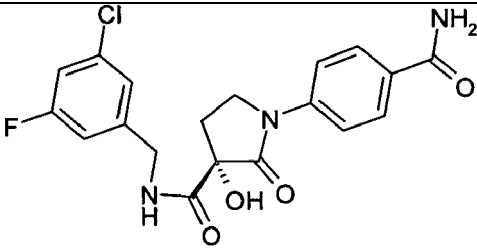
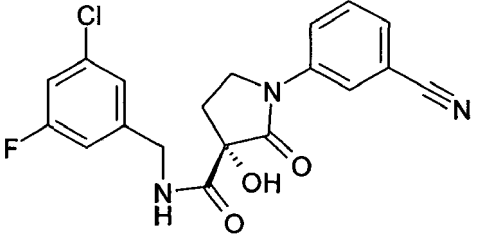
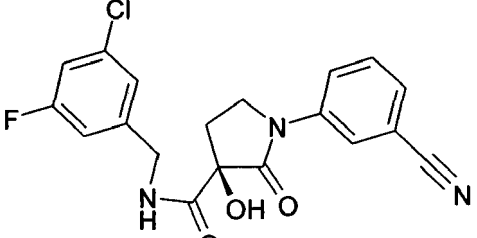
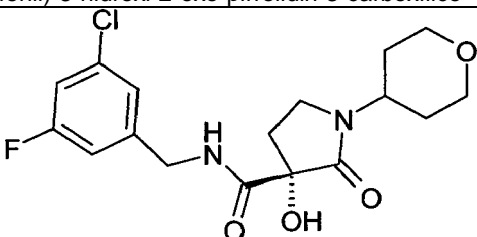
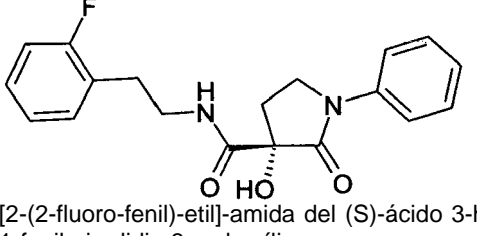
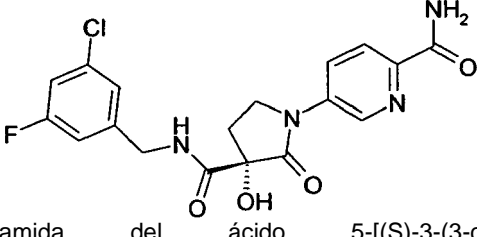
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A171"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,57 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 6,7, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,8, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 15,9, 5,9, 1H), 3,39 (ddd, <i>J</i> = 13,4, 10,5, 5,4, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H).	2,70 min [329]
"A172"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 4,9, 3,3, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 7,5, 6,1, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	4,42 min [377,3]
"A173"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-ciclohexil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,55 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,26 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,68 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 8,0, 3,8, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 3H), 1,50 - 1,21 (m, 4H), 1,19 - 0,99 (m, 2H).	4,19 min [369,3]
"A174"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 0,6, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 2H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 12,2, 7,7, 4,3, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H).	3,17 min [367]
"A175"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-m-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 6,5, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,3, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 8,0, 5,6, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	4,45 min [377]

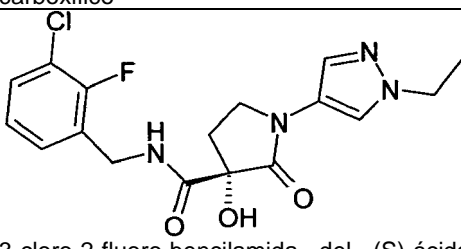
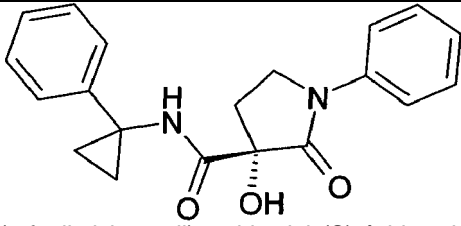
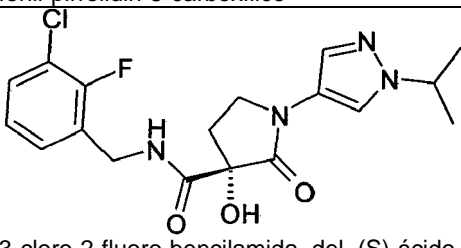
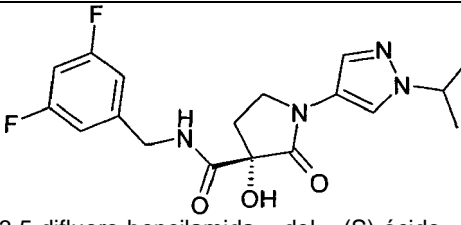
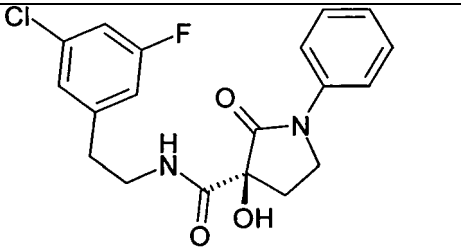


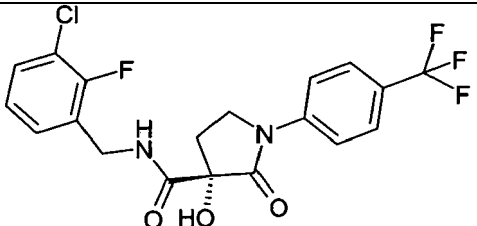
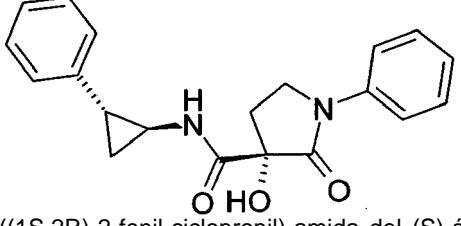
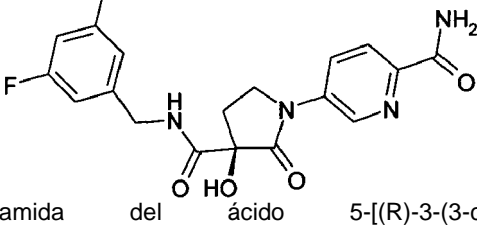
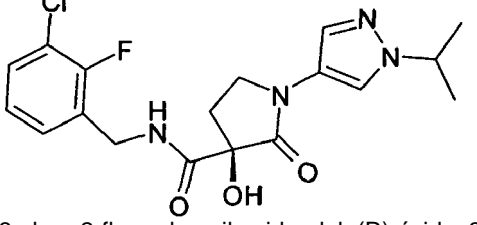
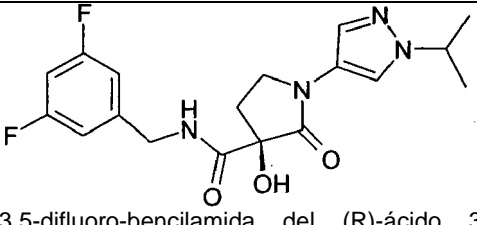
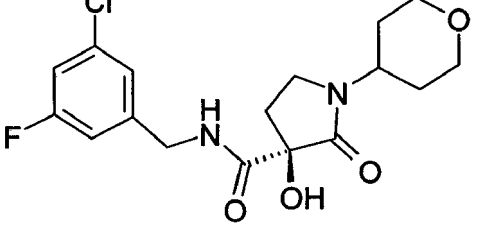
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A176"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,62 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 6,9, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,8, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,2, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,5, 1H).	3,11 min [367]
"A177"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-ciclohexil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,55 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,26 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,9, 1H), 3,68 (tt, <i>J</i> = 11,8, 3,7, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 3H), 1,50 - 1,20 (m, 5H), 1,15 - 1,01 (m, 1H).	4,19 min [369]
"A178"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-m-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 6,4, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,6, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,83 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	4,45 min [377]
"A179"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,51 (ddd, <i>J</i> = 6,3, 3,7, 1,1, 2H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,7, 7,0, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,2, 1H), 3,97 - 3,76 (m, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 1H).	3,87 min [388]
"A180"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,79 (s, 1H), 7,91 (q, <i>J</i> = 9,1, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,2, 2H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,8, 2H), 3,90 (dd, <i>J</i> = 11,5, 5,7, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 11,6, 7,4, 2H).	4,15 min [386,3]

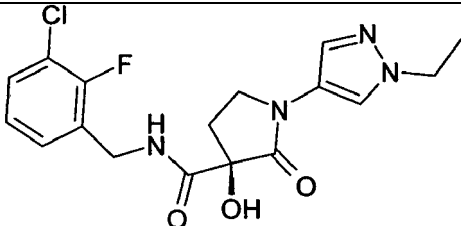
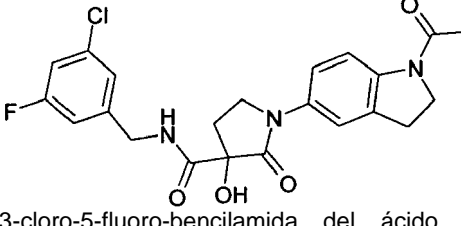
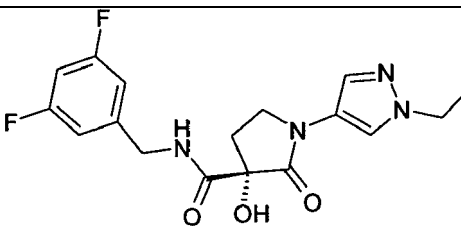
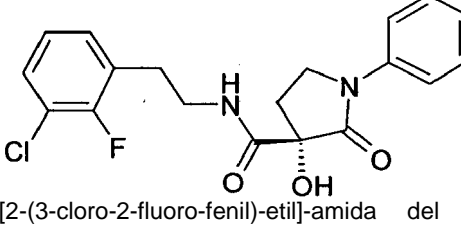
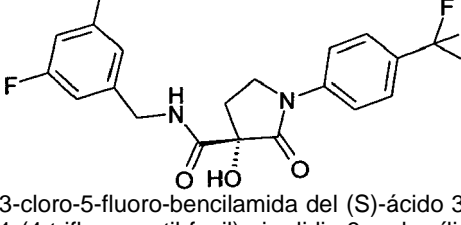
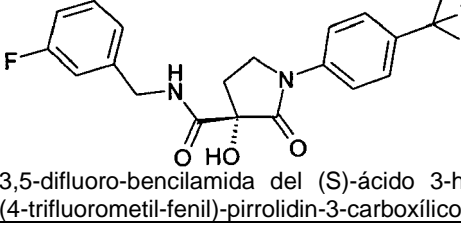
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A181"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,76 (q, <i>J</i> = 5,2, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,7, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 8,5, 5,7, 1H), 2,60 (dt, <i>J</i> = 6,8, 5,8, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,4, 1H).	2,88 min [378]
"A182"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-o-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 6H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,68 (dd, <i>J</i> = 8,3, 5,3, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,19 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H), 2,11 (s, 3H).	4,17 min [377]
"A183"	 <p>[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,02 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 2,77 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,9, 1H).	3,79 min [343,3]
"A184"	 <p>[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,00 (t, <i>J</i> = 5,8, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,7, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> = 8,9, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,86 - 3,67 (m, 2H), 3,31 - 3,13 (m, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> = 7,4, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,9, 1H).	3,78 min [343]
"A185"	 <p>fenetil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,00 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (ddd, <i>J</i> = 13,8, 7,8, 1,7, 4H), 6,62 (s, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,74 (t, <i>J</i> = 7,5, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,9, 1H).	3,64 min [325,3]

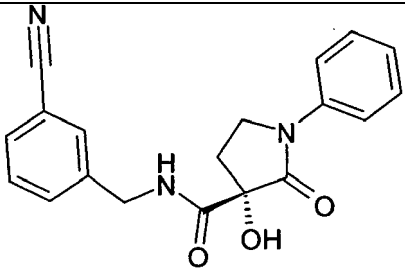
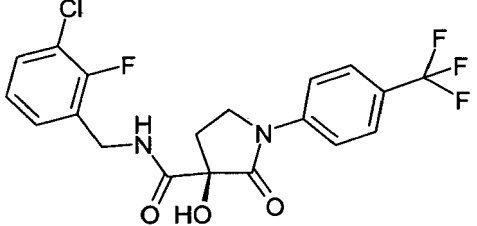
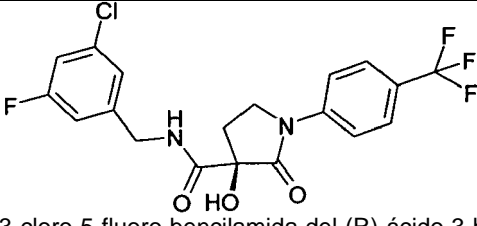
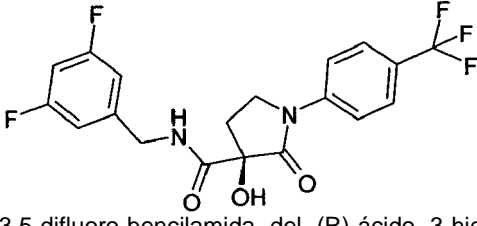
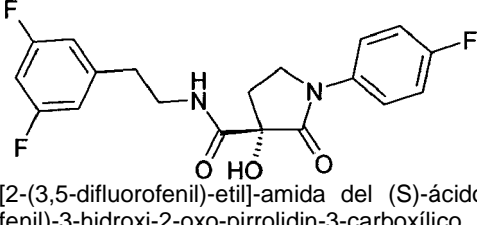
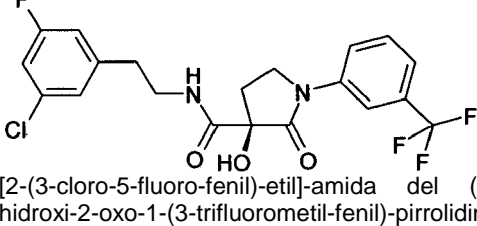
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A186"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(2-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,26 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,9, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 1H).	3,87 min [388]
"A187"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,79 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,91 (q, <i>J</i> = 9,1, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,0, 1H), 3,90 (t, <i>J</i> = 6,5, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H).	4,14 min [386,3]
"A188"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,76 (q, <i>J</i> = 5,2, 1H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,7, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 0H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 8,5, 5,7, 1H), 2,60 (dt, <i>J</i> = 6,8, 5,7, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,4, 1H).	2,88 min [378]
"A189"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 3H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,8, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	4,44 min [377]
"A190"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,6, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,9, 5,9, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 12,1, 7,6, 4,2, 1H), 2,13 (ddd, <i>J</i> = 13,1, 8,5, 6,7, 1H).	3,19 min [367]
"A191"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-o-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 6H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,68 (dd, <i>J</i> = 8,3, 5,3, 2H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,19 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H), 2,11 (s, 3H).	4,17 min [377]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A192"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,76 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,95 (s.a., 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H), 7,33 (s.a., 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,9, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,89 (dd, <i>J</i> = 9,3, 5,1, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,19 - 2,08 (m, 1H).	3,2 min [406]
"A193"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,78 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (dt, <i>J</i> = 7,4, 2,0, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,5, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 2,59 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 7,1,4,5, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,9, 1H).	4,16 min [388,3]
"A194"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,78 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 1,5, 1H), 8,08 (dt, <i>J</i> = 7,5, 2,1, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 2H), 2,59 (ddd, <i>J</i> = 11,8,7,1,4,6, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H).	4,14 min [388,1]
"A195"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,58 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,26 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 3H), 3,38 (dd, <i>J</i> = 11,9, 9,7, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 1,92 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,4, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,57 - 1,40 (m, 2H).	3,1 min [371]
"A196"	 <p>[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,08 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,7, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,25 (dt, <i>J</i> = 7,3, 4,6, 2H), 7,13 (ddd, <i>J</i> = 15,4, 11,1, 4,2, 3H), 6,60 (s, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,45 - 3,19 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,0, 1H).	3,74 min [343]
"A197"	 <p>amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piridin-2-</p>	9,00 (d, <i>J</i> = 2,4, 1H), 8,80 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H).	3,18 min [407]

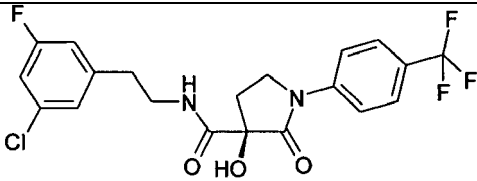
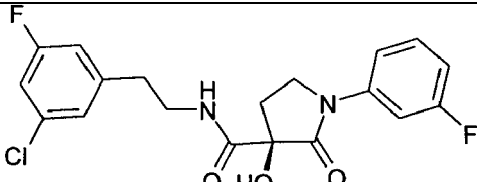
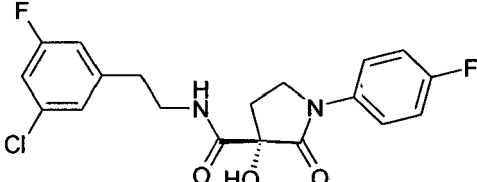
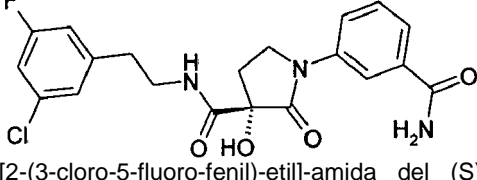
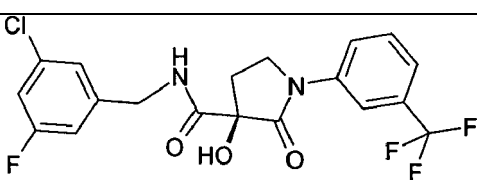
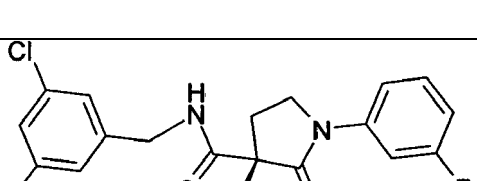
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
	carboxílico		
"A198"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,62 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 0,4, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,3, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 15,6, 5,9, 1H), 4,11 (q, <i>J</i> = 7,3, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 2H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,6, 4,2, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,3, 3H).	3,36 min [381,3]
"A199"	 <p>(1-fenil-ciclopropil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,64 (s, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,10 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,8, 1H), 1,29 - 1,18 (m, 4H).	3,61 min [337]
"A200"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,63 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 10,4, 4,1, 1H), 7,19 (dt, <i>J</i> = 8,6, 4,3, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,49 (dq, <i>J</i> = 13,3, 6,6, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,4, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,1, 1H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 2,59 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,6, 4,2, 1H), 2,12 (ddd, <i>J</i> = 18,7, 11,3, 6,3, 1H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,7, 6H).	3,61 min [395,3]
"A201"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,07 (tt, <i>J</i> = 9,4, 2,4, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,8, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 2,61 (ddd, <i>J</i> = 12,2, 7,6, 4,3, 1H), 2,13 (ddd, <i>J</i> = 13,1, 8,5, 6,8, 1H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,7, 6H).	3,37 min [379,2]
"A202"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,06 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,24 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,2, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 1,4, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 7,8, 5,8, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,43 (dt, <i>J</i> = 12,8, 5,6, 1H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H).	4,31 min [377]

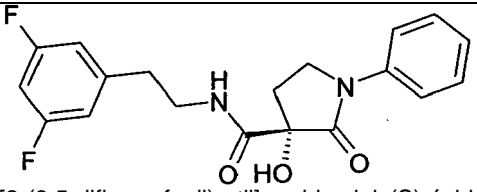
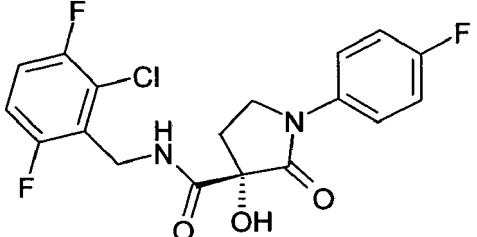
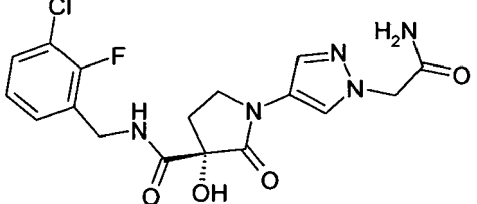
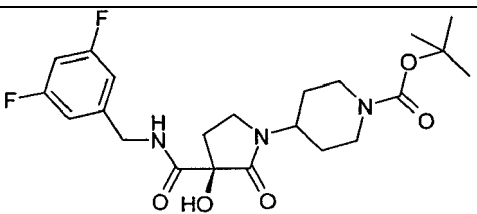
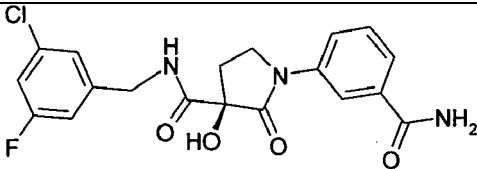
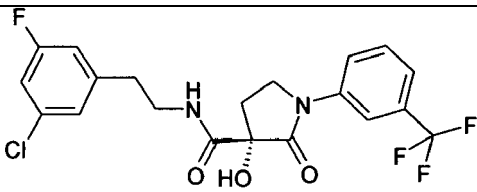
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A203"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,70 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,5, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,5, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,0, 1H), 3,91 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,6, 2H), 2,60 (dt, <i>J</i> = 6,7, 5,6, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,8, 1H).	4,89 min [431]
"A204"	 <p>((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,25 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 10,3, 4,6, 2H), 7,20 - 7,06 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 2,88 (td, <i>J</i> = 8,3, 4,9, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,40 - 1,32 (m, 1H), 1,13 (dt, <i>J</i> = 7,9, 5,8, 1H).	3,85 min [337,3]
"A205"	 <p>amida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piridin-2-carboxílico</p>	9,00 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 8,80 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,6, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,28 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,0, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H).	3,18 min [407]
"A206"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,63 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 0,5, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,18 (td, <i>J</i> = 7,9, 0,8, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,4, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,0, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 2H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 11,9, 7,5, 4,2, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,7, 6H).	3,62 min [395,3]
"A207"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 - 6,83 (m, 3H), 6,67 (d, <i>J</i> = 14,3, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 2H), 2,61 (ddd, <i>J</i> = 12,2, 7,6, 4,4, 1H), 2,12 (ddd, <i>J</i> = 19,8, 11,8, 6,7, 1H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,7, 6H).	3,38 min [379,2]
"A208"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,58 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,26 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,9, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 4,00 - 3,84 (m, 3H), 3,44 - 3,34 (m, 3H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,78 - 1,61 (m, 2H), 1,53 - 1,41 (m, 2H).	3,1 min [371]

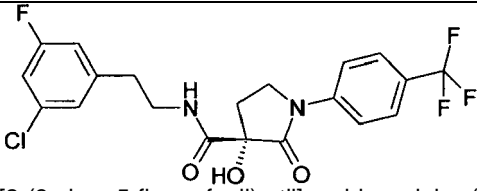
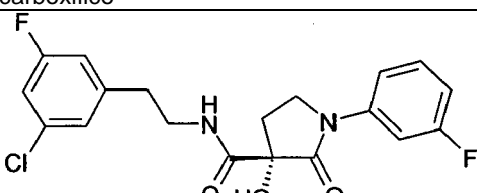
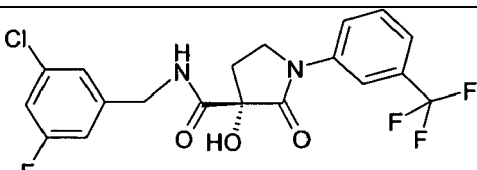
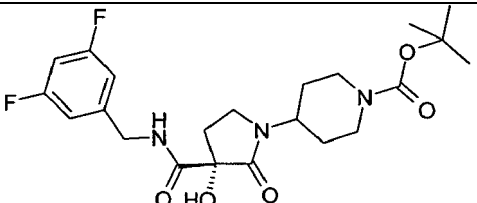
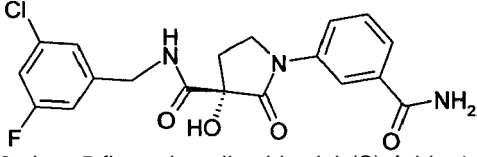
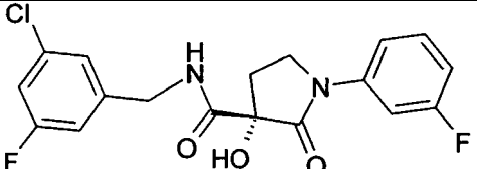
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A209"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,62 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 0,4, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,3, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 15,6, 5,9, 1H), 4,11 (q, <i>J</i> = 7,3, 2H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,6, 4,2, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,3, 3H).	3,35 min [381]
"A210"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 10,0, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 8,6, 2H), 3,81 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 8,4, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (dd, <i>J</i> = 13,8, 6,2, 1H).	3,66 min [446]
"A211"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,70 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,06 (t, <i>J</i> = 9,4, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 6,5, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,9, 1H), 4,11 (q, <i>J</i> = 7,2, 2H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 2,61 (ddd, <i>J</i> = 12,3, 7,6, 4,4, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,3, 3H).	3,06 min [365]
"A212"	 <p>[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,12 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,15 (dt, <i>J</i> = 16,5, 7,6, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,80 (dd, <i>J</i> = 7,9, 5,7, 2H), 3,39 (td, <i>J</i> = 13,8, 7,2, 1H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 2,82 (dd, <i>J</i> = 10,6, 6,7, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,04 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,9, 1H).	4,18 min [3773.]
"A213"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,78 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,1, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H).	\$\$ 6,299 min [429,0]
"A214"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,77 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 6,6, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,8, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,1, 1H), 3,92 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,7, 2H), 2,61 (dt, <i>J</i> = 6,7, 5,7, 1H), 2,16 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	\$\$ 6,055 min [413,0]

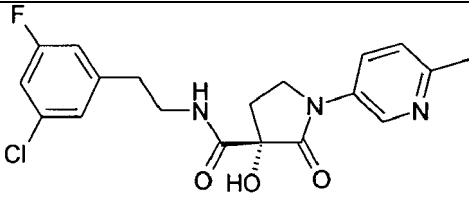
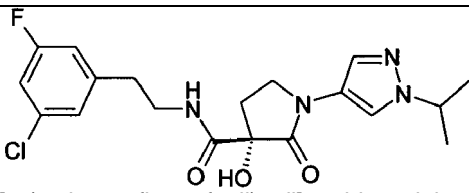
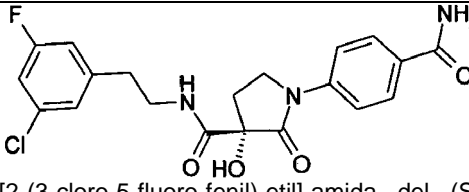
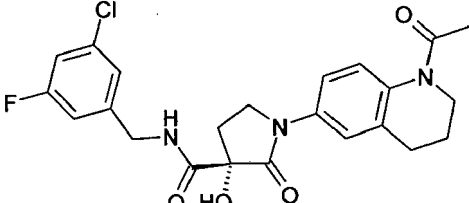
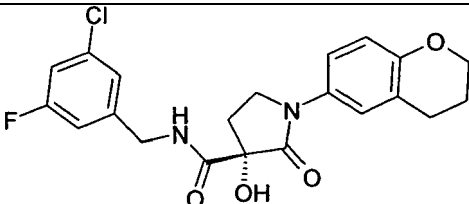
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A215"	 <p>3-ciano-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,73 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 4H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,7, 1H), 4,29 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,1, 1H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 7,6, 6,0, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H).	3,352 min [336,2]
"A216"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,70 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,3, 1H), 4,33 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,1, 1H), 3,91 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,6, 2H), 2,60 (dt, <i>J</i> = 6,6, 5,7, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,8, 1H).	4,879 min [431,0]
"A217"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,78 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,1, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H).	\$\$ 6,301 min [429,0]
"A218"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,77 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 6,6, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,91 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,7, 2H), 2,61 (dt, <i>J</i> = 6,8, 5,8, 1H), 2,16 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	4,69 min [415]
"A219"	 <p>[2-(3,5-difluorofenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,05 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,03 (tt, <i>J</i> = 9,5, 2,3, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,80 (dd, <i>J</i> = 7,8, 5,7, 2H), 3,42 - 3,25 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H), 2,44 (dt, <i>J</i> = 12,8, 5,6, 1H), 2,04 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H).	4,22 min [379,3]
"A220"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,21 (s, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,1, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,23 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,2, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,5, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 13,2, 8,5, 1H).	5,09 min [445]

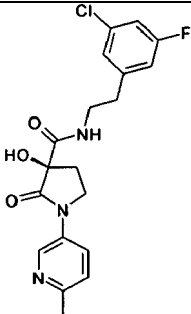
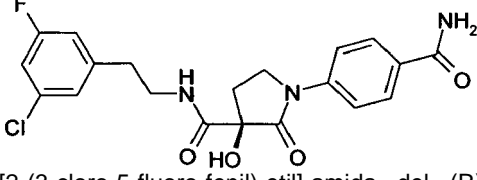
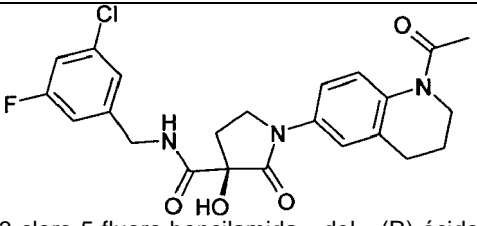
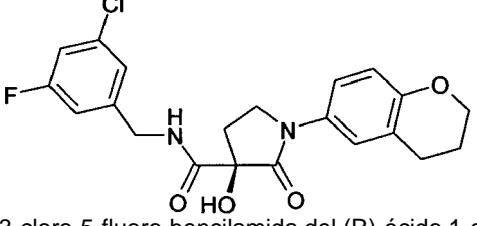
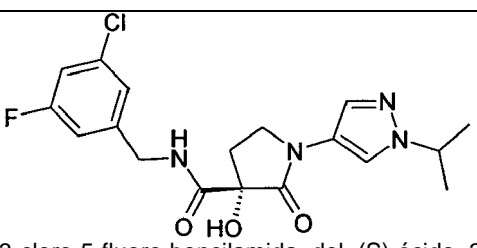


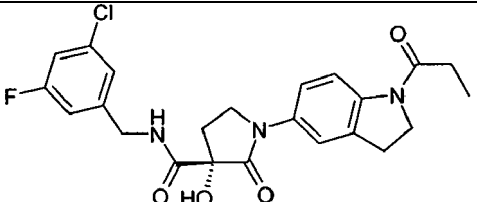
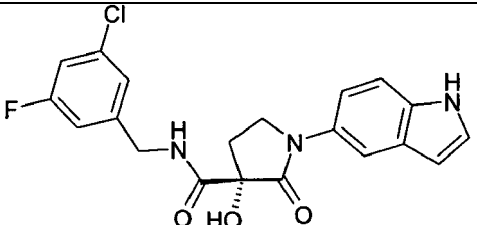
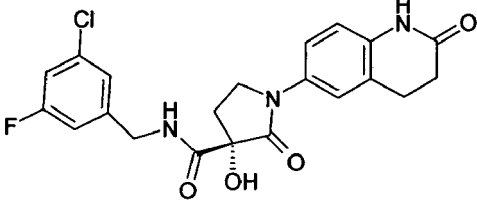
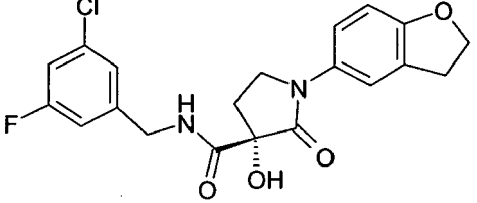
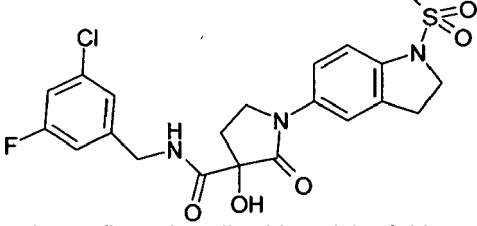
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A221"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,10 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,8, 2H), 7,24 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,1, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 12,8, 8,0, 1H).	HPLC: 5,066 min pureza del 99,06%
"A222"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 1-(3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,08 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,69 (dt, <i>J</i> = 12,0, 2,2, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,23 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,2, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 1,5, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,43 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 7,2, 4,1, 1H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,9, 1H).	4,58 min [395]
"A223"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,06 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 1,4, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,80 (dd, <i>J</i> = 7,6, 6,0, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 2,78 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H), 2,43 (dt, <i>J</i> = 12,7, 5,5, 1H), 2,04 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H).	4,4 min [395]
"A224"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,08 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,47 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,1, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 1,4, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 2,78 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 12,3, 6,0, 1H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H).	3,44 min [420]
"A225"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,80 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,3, 1H), 7,66 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 4,00 - 3,84 (m, 2H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 7,2, 4,4, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H).	4,89 min [431]
"A226"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,69 (dt, <i>J</i> = 11,9, 2,2, 1H), 7,46 (dt, <i>J</i> = 15,0, 8,6, 2H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,6, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,7, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 2H), 2,58 (dt, <i>J</i> = 6,8, 5,7, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H).	4,39 min [381]

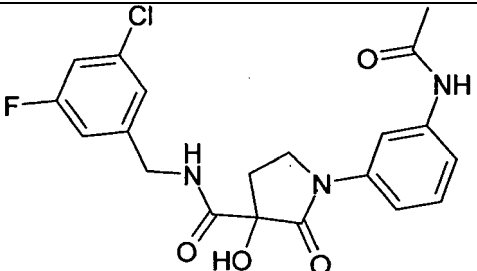
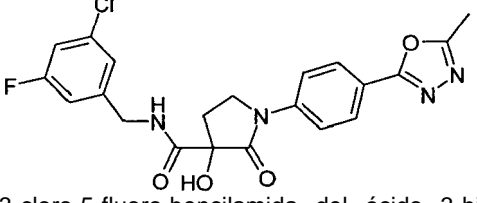
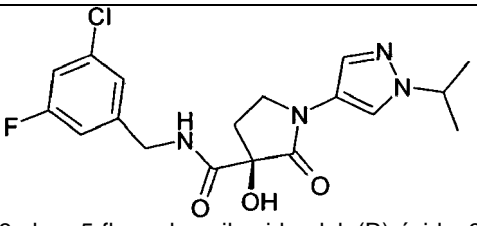
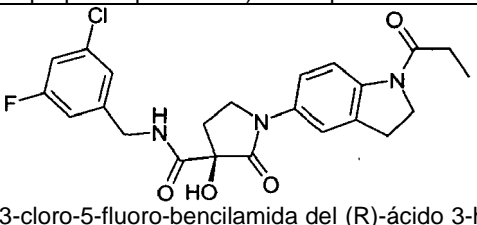
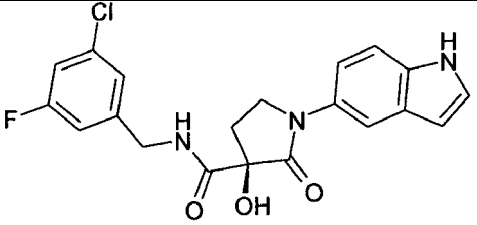
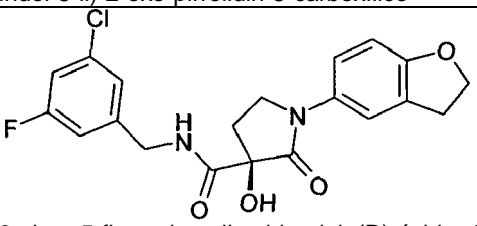
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A227"	 <p>[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,05 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,7, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,03 (tt, <i>J</i> = 9,5, 2,3, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 7,7, 5,9, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H), 2,44 (dt, <i>J</i> = 12,8, 5,5, 1H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H).	3,97 min [361,3]
"A228"	 <p>2-cloro-3,6-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,22 (t, <i>J</i> = 5,5, 1H), 7,70 (ddd, <i>J</i> = 10,7, 5,4, 3,0, 2H), 7,43 (td, <i>J</i> = 9,0, 4,7, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,50 (dd, <i>J</i> = 15,0, 5,1, 1H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 14,5, 4,5, 1H), 3,89-3,76 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,4, 1H).	4,01 min [399]
"A229"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,62 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,31 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,2, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,16 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 2,61 (ddd, <i>J</i> = 12,1, 7,5, 4,3, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 1H).	HPLC 2,866 min pureza del 96,09%
"A230"	 <p>éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-difluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>		4,17 min [354,3]
"A231"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	3,32 min [406]
"A232"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	11,12 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 6,7, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 9,5, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,8, 7,1, 2H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,8, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,14	5,09 min [445]

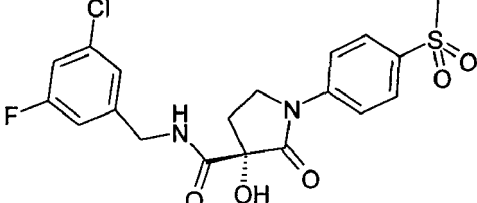
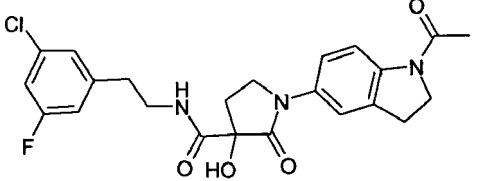
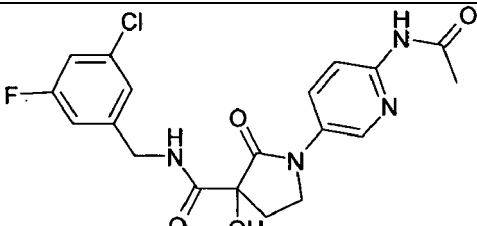
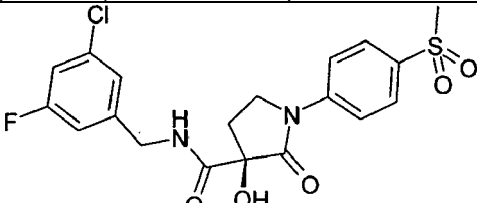
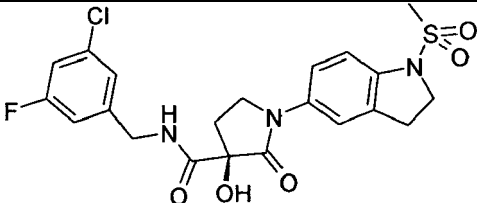
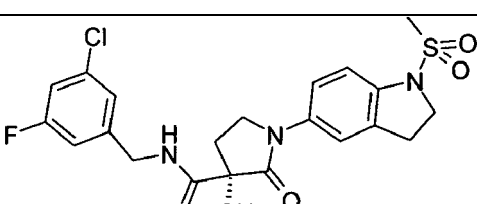
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		(t, <i>J</i> = 6,6, 1H), 2,12 - 2,08 (m, 1H).	
"A233"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,11 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,6, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 7,24 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,1, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,3, 1,8, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,9, 1H).	HPLC 5,068 min pureza del 99,04%
"A234"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,08 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,69 (dt, <i>J</i> = 12,0, 2,2, 1H), 7,46 (tdd, <i>J</i> = 16,3, 11,0, 5,1, 2H), 7,23 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,1, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,3, 1,8, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,89 - 3,70 (m, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 13,0, 8,0, 1H).	4,59 min [395]
"A235"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,80 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,2, 1H), 7,66 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,7, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,8, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 1H).	4,89 min [431]
"A236"	 <p>éster terc-butílico del ácido 4-[(S)-3-(3,5-difluoro-bencil-carbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	8,57 (d, <i>J</i> = 6,6, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 6,6, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,7, 2H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 16,0, 6,0, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 17,8, 12,9, 3H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,23 (s, 1H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,5, 2H).	4,17 min [354,3]
"A237"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-carbamoyl-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	3,25 min [406]
"A238"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,77 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,70 (dt, <i>J</i> = 11,9, 2,2, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,29 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 7,04 (td, <i>J</i> = 8,1, 1,6, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,14	4,4 min [381]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A239"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	(dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H). 8,75 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,7, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H), 7,23 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,2, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,3, 1,8, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H).	3,09 min [392,3]
"A240"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,24 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,1, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 8,0, 1H), 4,48 (dt, <i>J</i> = 13,3, 6,7, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 2,77 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 7,8, 3,9, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,7, 6H).	3,94 min [409,3]
"A241"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(4-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,09 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,9, 1H).	3,42 min [420]
"A242"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,8, 1H), 3,83 (t, <i>J</i> = 6,8, 1H), 3,65 (t, <i>J</i> = 6,3, 2H), 2,70 (t, <i>J</i> = 6,6, 1H), 2,56 (dd, <i>J</i> = 12,7, 6,0, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 2H).	3,89 min [460,3]
"A243"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-croman-6-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,7, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> = 6,4, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H).	4,41 min [419,3]

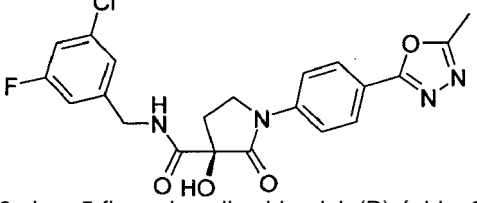
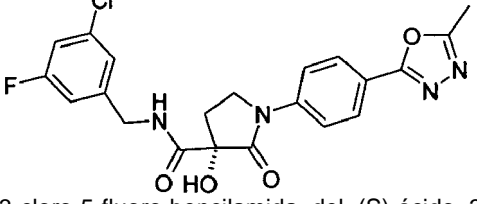
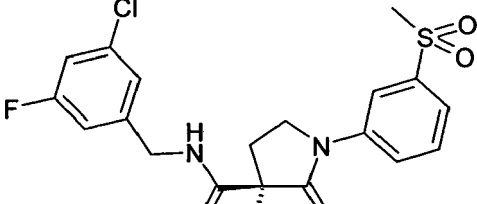
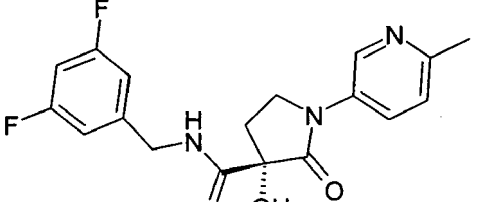
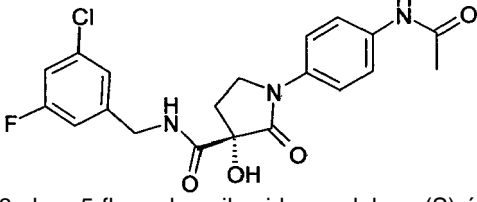
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A244"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,7, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H), 7,23 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,1, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 9,7, 1,4, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H).	3,09 min [392,3]
"A245"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 1-(4-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,09 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,9, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 12,8, 7,9, 1H).	3,42 min [420]
"A246"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,4, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,3, 1H), 3,83 (t, <i>J</i> = 6,7, 2H), 3,65 (t, <i>J</i> = 6,4, 2H), 2,70 (t, <i>J</i> = 6,5, 2H), 2,56 (dd, <i>J</i> = 12,7, 5,9, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (dd, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 2H).	3,89 min [460,3]
"A247"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-croman-6-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,7, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 16,0, 6,9, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> = 6,4, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H).	4,41 min [419,3]
"A248"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,70 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,48 (dt, <i>J</i> = 13,3, 6,7, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 2H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 12,1, 7,6, 4,2, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,7, 6H).	3,78 min [395]

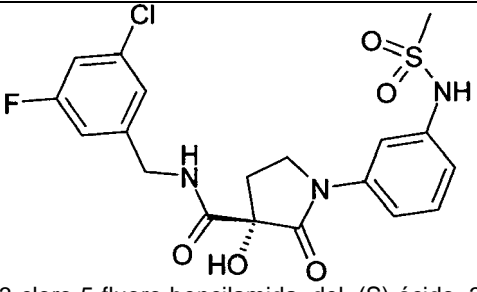
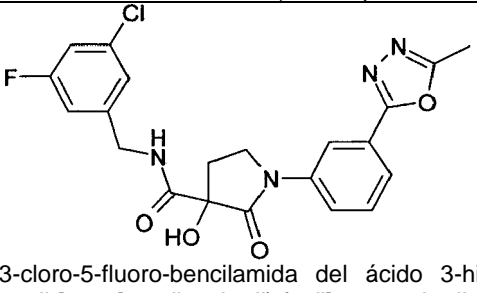
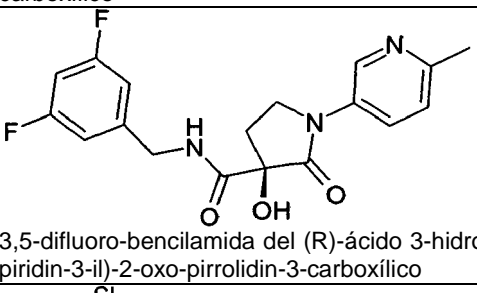
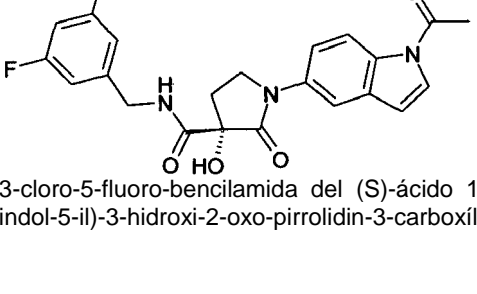
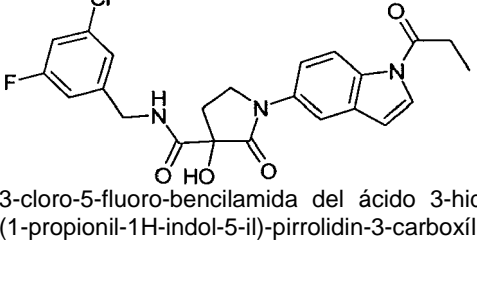
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A249"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-propionil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,4, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,72 (s, 1 H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,5, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,9, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 8,5, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 8,5, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 2H), 2,10 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,4, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 3H).	4,07 min [460]
"A250"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	11,12 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 6,7, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 9,5, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,8, 7,1, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,8, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H).	3,94 min [402]
"A251"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	12,06 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,70 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,8, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1, 1H), 3,79 (t, <i>J</i> = 6,8, 1H), 2,87 (t, <i>J</i> = 7,6, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,43 (dd, <i>J</i> = 8,3, 6,7, 2H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H).	3,38 min [432]
"A252"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,2, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,52 (t, <i>J</i> = 8,7, 2H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,18 (t, <i>J</i> = 8,7, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H).	4,06 min [405]
"A253"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,1, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,6, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 8,5, 2H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,13 (t, <i>J</i> = 8,4, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H).	3,99 min [482]

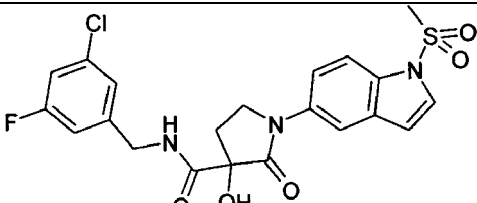
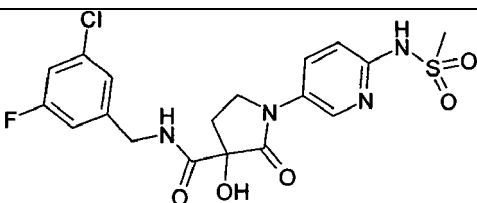
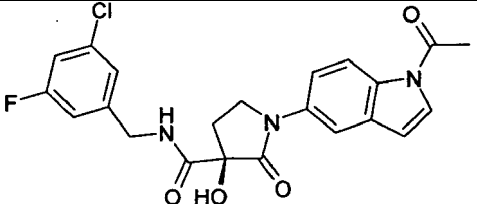
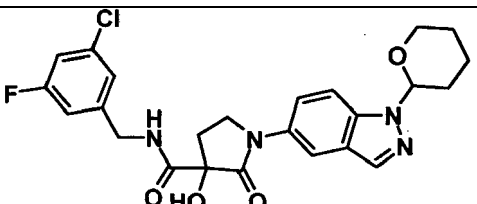
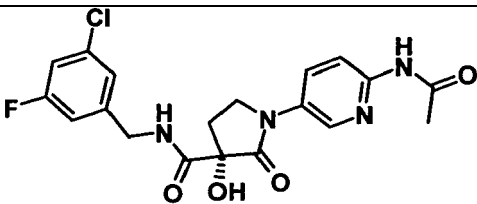
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A254"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-acetilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,2, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,3, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 8,3, 5,6, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,03 (s, 3H).	3,53 min [420]
"A255"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,78 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,16 (m, 1H).	3,76 min [445]
"A256"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		3,71 min [395]
"A257"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-propionil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,9, 2,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,5, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,0, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 8,6, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 8,5, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,45 (d, <i>J</i> = 7,4, 2H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 3H).	4,00 min [460]
"A258"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	11,12 (s, 1H), 8,70 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,6, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6,7, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H).	3,94 min [402]
"A259"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(2,3-dihidro-</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 8,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,52 (t, <i>J</i> = 8,7, 2H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 7,5, 6,1, 2H),	4,05 min [405]

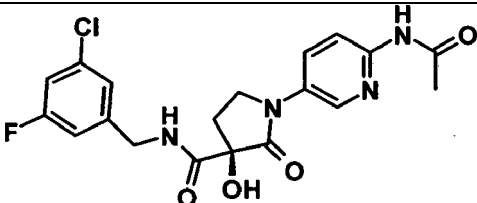
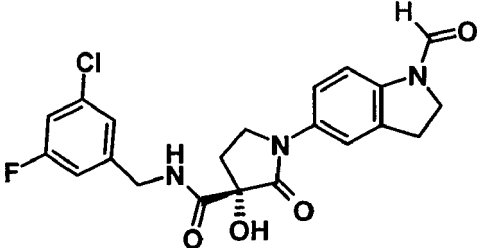
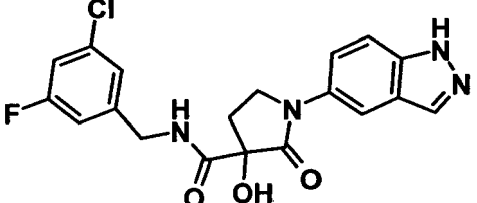
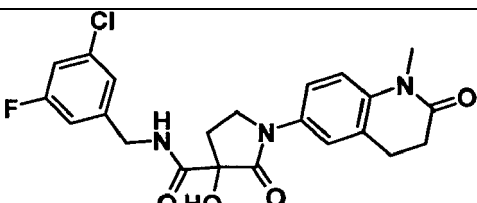
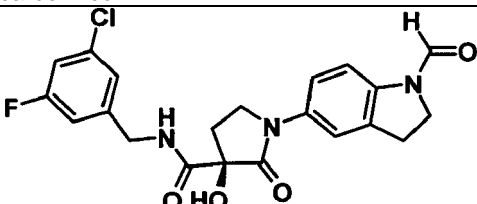
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
	benzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	3,18 (t, <i>J</i> = 8,7, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H).	
"A260"	 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(4-metanosulfonil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	8,78 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 3H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,8, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,4, 6,6, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 5,9, 1H), 3,92 (t, <i>J</i> = 6,1, 2H), 2,60 (dt, <i>J</i> = 7,1, 5,8, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H).	4,98 min [439]
"A261"	 [2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	8,05 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,24 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,1, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 8,6, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,43 - 3,23 (m, 4H), 3,15 (t, <i>J</i> = 8,5, 2H), 2,77 (t, <i>J</i> = 7,0, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (dt, <i>J</i> = 12,7, 7,8, 1H).	3,83 min [460,3]
"A262"	 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	10,54 (s, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,66 - 8,63 (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,8, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,1, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,1, 4,8, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H), 2,07 (s, 3H).	3,03 min [421]
"A263"	 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(4-metano-sulfonil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	8,78 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 3H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 16,1, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,92 (t, <i>J</i> = 6,1, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,16 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,7, 1H).	5,01 min [439]
"A264"	 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metano-sulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	8,70 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,1, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,6, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 8,5, 2H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,13 (t, <i>J</i> = 8,4, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H).	\$\$\$ 10,55 min pureza del 100%
"A265"	 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-	8,72 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,1, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,6, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 8,5, 2H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,13 (t, <i>J</i> = 8,4, 2H), 2,96 (s, 2H),	\$\$\$ 6,50 min pureza del 100%

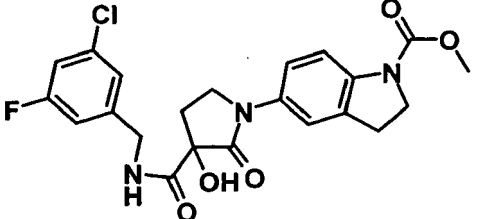
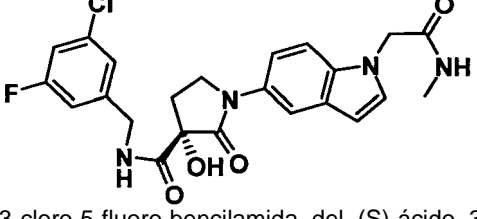
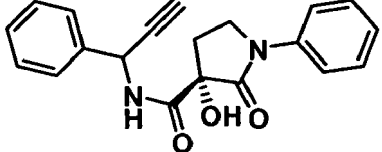
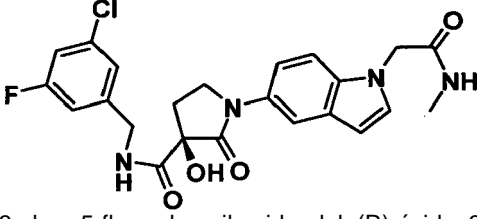
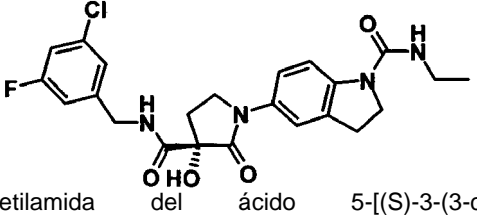


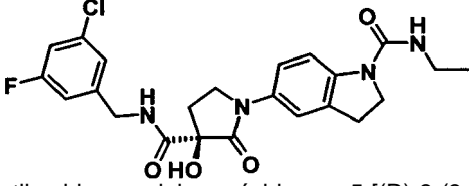
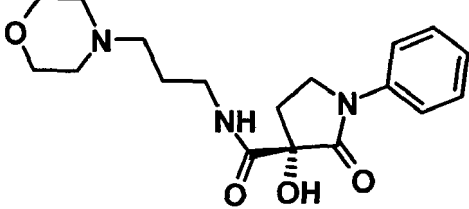
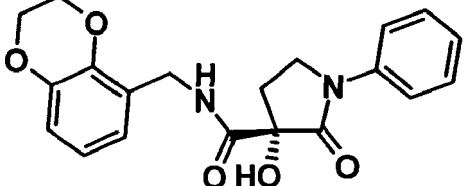
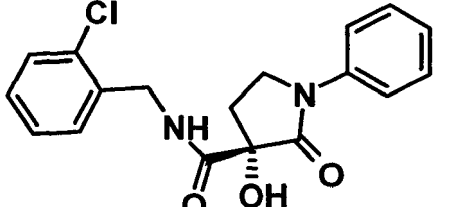
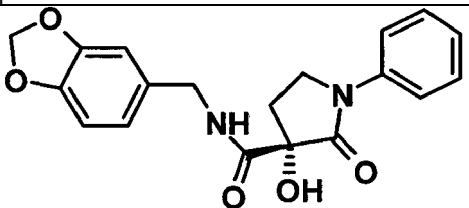
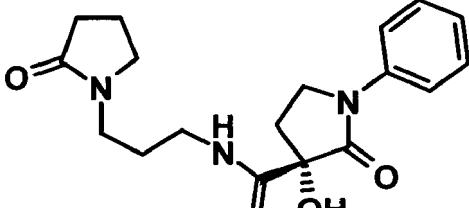
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
	metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (dt, J = 13,0, 7,7, 1H).	
"A266"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,78 (t, J = 6,4, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,6, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,17 - 2,15 (m, 1H).	\$\$\$ 14,31 min pureza del 100%
"A267"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,79 (t, J = 6,4, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,6, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,16 (m, 1H).	\$\$\$ 5,54 min pureza del 89%
"A268"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(3-metanosulfonil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,79 (t, J = 6,4, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,7, 1H), 7,71 (dt, J = 15,6, 7,8, 2H), 7,27 (d, J = 8,9, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,6, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 16,1, 6,7, 1H), 4,25 (dd, J = 15,7, 6,1, 1H), 3,93 (t, J = 6,9, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,16 (dt, J = 13,3, 7,9, 1H).	4,99 min [441]
"A269"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (dd, J = 7,5, 4,6, 2H), 8,01 (dd, J = 8,5, 2,7, 1H), 7,30 (d, J = 8,5, 1H), 7,07 (tt, J = 9,4, 2,4, 1H), 6,99 (t, J = 6,4, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,8, 1H), 4,25 (dd, J = 15,9, 6,1, 1H), 3,87 (t, J = 6,8, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (dt, J = 13,0, 7,5, 1H).	2,49 min [362]
"A270"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-acetilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,96 (s, 1H), 8,71 (t, J = 6,5, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 4H), 7,27 (d, J = 8,5, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,2, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,4, 6,6, 1H), 4,23 (dd, J = 15,7, 5,9, 1H), 3,81 (t, J = 6,8, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 2,02 (s, 3H).	3,37 min [420]

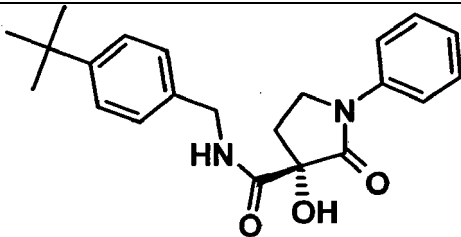
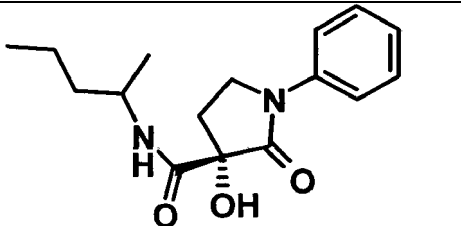
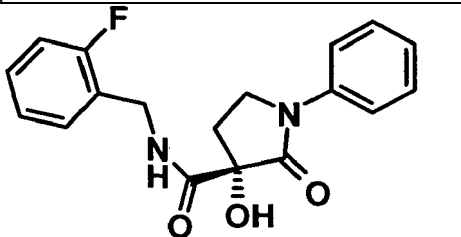
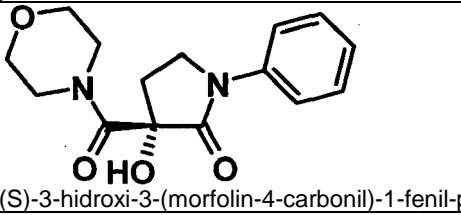
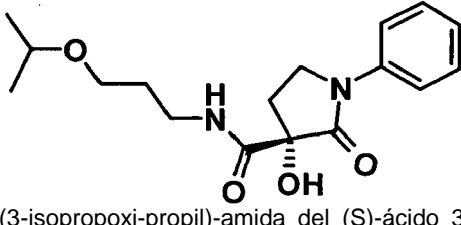
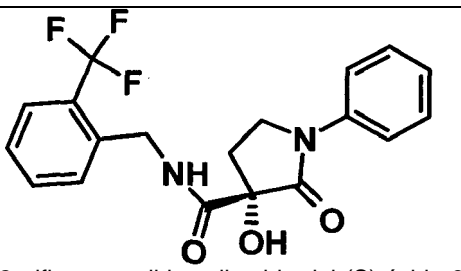
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A271"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(3-metanosulfonil-amino-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,84 (s, 1H), 8,73 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 3,9, 2,1, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,8, 1H).	3,72 min [456]
"A272"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,79 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,44 (t, <i>J</i> = 1,8, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,63 (t, <i>J</i> = 8,0, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,5, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1H).	3,80 min [445]
"A273"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (dd, <i>J</i> = 7,6, 4,7, 2H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,7, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H), 7,07 (tt, <i>J</i> = 9,3, 2,3, 1H), 6,99 (t, <i>J</i> = 6,4, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,5, 1H).	2,48 min [362]
"A274"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-acetil-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,73 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 3,8, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,2, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 4,0, 2H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1, 1H), 3,91 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,5, 1H).	4,10 min [444]
"A275"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-propionil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,2, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 4,3, 2H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,91 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 3,06 (q, <i>J</i> = 7,3, 2H), 2,61 (dt, <i>J</i> = 11,9, 5,7, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,3, 3H).	4,42 min [458]

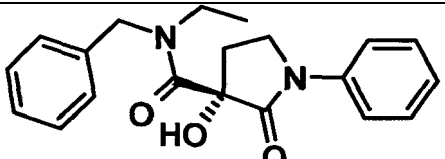
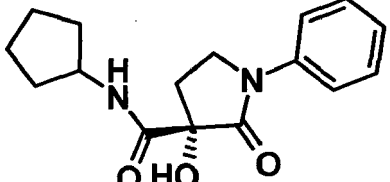
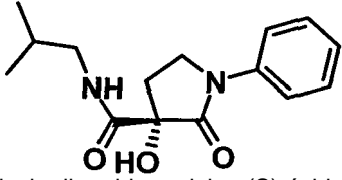
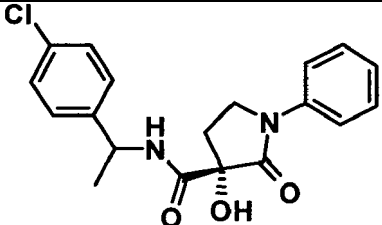
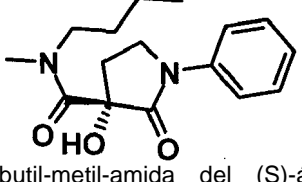
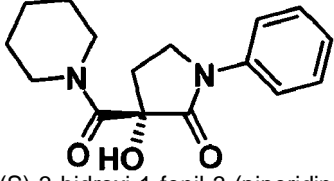
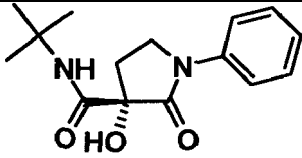
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A276"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metanosulfonil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,1, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 3,6, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 3,6, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,6, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,9, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,6, 1H).	4,24 min [480,0]
"A277"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(6-metanosulfonil-amino-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,56 (s, 1H), 8,74 (t, <i>J</i> = 6,5, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,8, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,7, 2H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,7, 5,8, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,60 (dd, <i>J</i> = 13,0, 6,2, 2H), 2,15 (dd, <i>J</i> = 14,3, 6,5, 2H).	3,26 min [457]
"A278"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(1-acetil-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 3,8, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,1, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 5,1, 2H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,91 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (dd, <i>J</i> = 12,6, 6,2, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,1, 7,6, 1H).	4,09 min [444]
"A279"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,73 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 10,1, 1,4, 1H), 7,82 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 9,1, 2,0, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 0,7, 1H), 5,84 (dd, <i>J</i> = 9,6, 2,4, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,90 (dd, <i>J</i> = 17,8, 11,2, 3H), 3,74 (ddd, <i>J</i> = 11,5, 9,3, 5,3, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,5, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 1H), 1,57 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,6, 2H).	4,34 min [486,1]
"A280"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(6-acetil-amino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,54 (s, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,66 - 8,63 (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,8, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,1, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,1, 4,8, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H), 2,07 (s, 3H).	1,873 min [421,1] \$

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A281"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,55 (s, 1H), 8,77 (t, J = 6,4, 1H), 8,66 - 8,63 (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,6, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,8, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,1, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 2,60 (ddd, J = 12,0, 7,1, 4,8, 1H), 2,14 (dt, J = 13,0, 7,6, 1H), 2,08 (s, 3H).	1,874 min [421,0] \$
"A282"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-formil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,00 (s, 1H), 8,71 (t, J = 6,4, 1H), 7,63 (d, J = 13,1, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,6, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0, 1H), 3,82 (t, J = 6,8, 2H), 3,13 (dt, J = 17,1, 8,6, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (dt, J = 12,9, 7,5, 1H).	3,51 min [432,0]
"A283"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	13,09 (s, 1H), 8,72 (t, J = 6,4, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,5, 1H), 7,76 (dd, J = 9,0, 1,9, 1H), 7,56 (d, J = 9,0, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,7, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 15,7, 6,8, 1H), 4,25 (dd, J = 15,8, 6,0, 1H), 3,91 (t, J = 6,8, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,14 (dt, J = 12,9, 7,5, 1H).	3,41 min [403,0]
"A284"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,71 (t, J = 6,3, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,4, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,7, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0, 1H), 3,83 (t, J = 6,8, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,87 (t, J = 7,3, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 3H), 2,12 (dt, J = 13,0, 7,6, 1H).	3,67 min [446,0]
"A285"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(1-formil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,00 (s, 1H), 8,71 (t, J = 6,4, 1H), 7,63 (d, J = 12,9, 1H), 7,45 (t, J = 4,7, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,1, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0, 1H), 3,82 (dd, J = 8,2, 5,6, 2H), 3,14 (dt, J = 17,1, 5,1, 2H), 2,57 (dt, J = 6,6, 5,6, 1H), 2,11 (dt, J = 13,0, 7,6, 1H).	3,52 min [432,0]

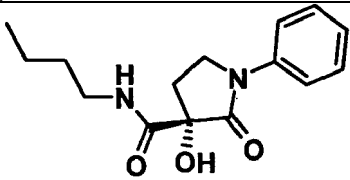
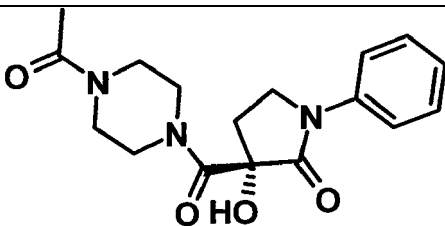
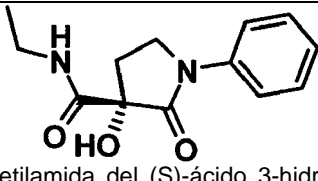
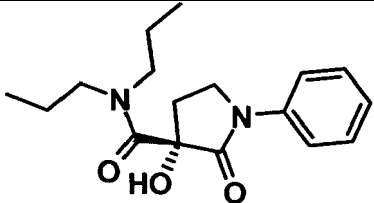
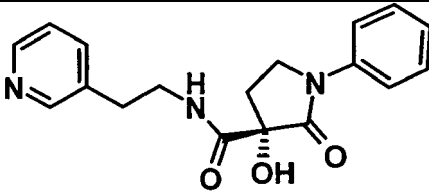
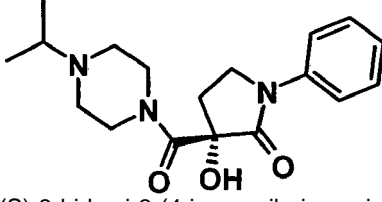
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A286"	 <p data-bbox="311 577 933 658">éster metílico del ácido 5-[3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico</p>	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,68 (s.a., 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,6, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,96 (t, <i>J</i> = 8,7, 2H), 3,81 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,11 (t, <i>J</i> = 8,6, 2H), 2,56 (dt, <i>J</i> = 17,8, 5,5, 1H), 2,10 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H).	4,198 min [462]
"A287"	 <p data-bbox="311 891 933 1016">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metilcarbamoyl-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	δ 8,70 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 4,6, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,8, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,0, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,9, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 3,1, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,44 (dd, <i>J</i> = 3,1, 0,6, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0, 1H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 4H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,5, 1H).	3,56 min [473]
"A288"	 <p data-bbox="311 1182 933 1263">(1-fenil-prop-2-inil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,64 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,2, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 5H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,02 - 5,63 (m, 1H), 3,85 (td, <i>J</i> = 8,8, 5,2, 2H), 3,50 (d, <i>J</i> = 2,5, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,8, 1H).	3,91 min [335]
"A289"	 <p data-bbox="311 1496 933 1621">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-carbamoylmetil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 4,5, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,0, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 3,1, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,0, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 3,1, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,6, 5,9, 1H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6,7, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 4H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,5, 1H).	3,56 min [473]
"A290"	 <p data-bbox="311 1854 933 1955">etilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico</p>	8,69 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,1, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (t, <i>J</i> = 5,5, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 16,0, 6,1, 1H), 3,86 (t, <i>J</i> = 8,7, 2H), 3,79 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,7, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 4H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H), 1,07 (t, <i>J</i> = 7,1, 3H).	3,78 min [475]

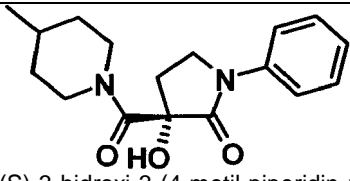
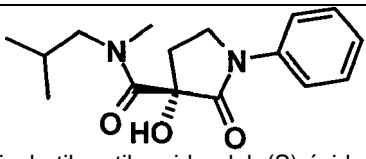
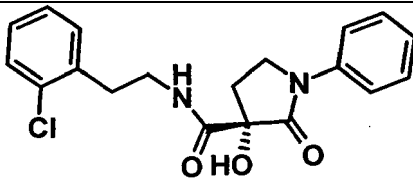
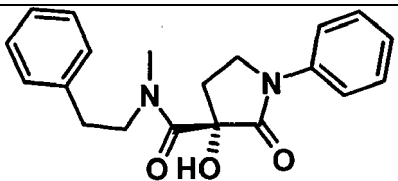
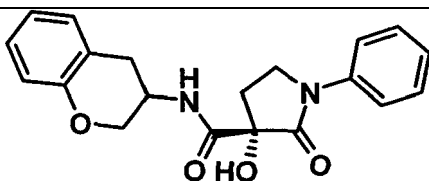
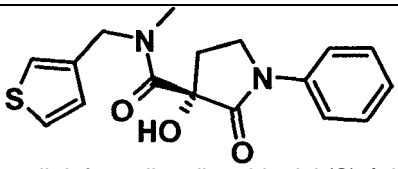
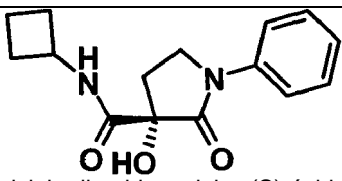
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A291"	 <p>etilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroindol-1-carboxílico</p>	δ 8,69 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,0, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,7, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (t, <i>J</i> = 5,5, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,8, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,86 (t, <i>J</i> = 8,7, 2H), 3,79 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,7, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 4H), 2,55 (dt, <i>J</i> = 6,8, 5,7, 1H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 1H), 1,07 (t, <i>J</i> = 7,1, 3H).	3,78 min [475]
"A292"	 <p>(3-morfolin-4-il-propil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,17 (t, <i>J</i> = 5,7, 1H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,7, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 3,63 - 3,51 (m, 4H), 3,14 (dd, <i>J</i> = 12,8, 6,8, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,40 - 2,20 (m, 6H), 2,07 (m, 1H), 1,58 (p, <i>J</i> = 6,8, 2H).	1,94 min [348]
"A293"	 <p>(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		3,47 min [369]
"A294"	 <p>2-cloro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,59 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,70 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,7, 2H), 7,44 - 7,24 (m, 6H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 16,2, 6,5, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 16,1, 6,1, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 8,5, 5,6, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,7, 1H).	3,82 min [345]
"A295"	 <p>(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		3,36 min [355]
"A296"	 <p>[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,01 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 10,8, 5,3, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,53 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 6,6, 3,5, 2H), 2,20 (t, <i>J</i> = 8,1, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,59 (p, <i>J</i> = 6,9, 2H).	2,35 min [346]

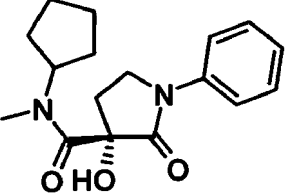
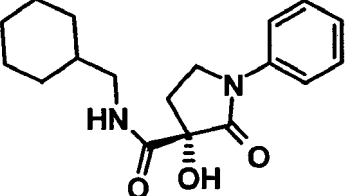
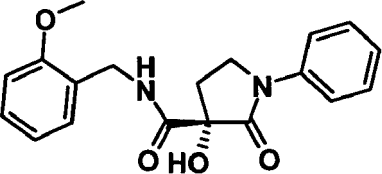
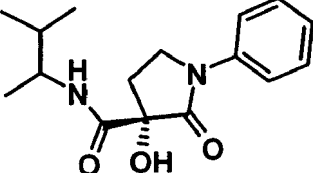
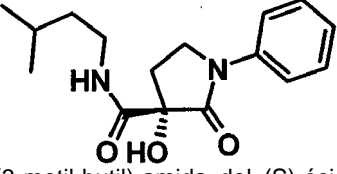
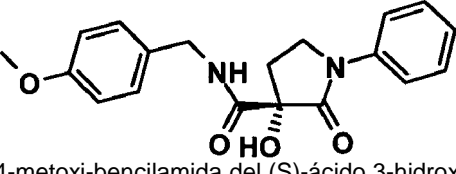
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A297"	 <p>4-terc-butil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,44 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,1, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,7, 3H), 6,66 (s, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 6,4, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 6,3, 1H), 3,86 (m, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,10 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H), 1,25 (s, 9H).	4,76 min [367]
"A298"	 <p>(1-metil-butil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,69 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,7, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 3,92 - 3,70 (m, 3H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,54 - 1,14 (m, 5H), 1,06 (dd, <i>J</i> = 6,6, 4,2, 3H), 0,84 (dt, <i>J</i> = 11,5, 7,2, 3H).	3,43 min [291]
"A299"	 <p>2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,53 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,4, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 15,5, 5,9, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 2,58 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 7,0, 4,5, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7, 1H).	3,51 min [329]
"A300"	 <p>(S)-3-hidroxi-3-(morfolin-4-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 10,8, 5,3, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,59 (m, 5H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,9, 1H).	2,38 min [291]
"A301"	 <p>(3-isopropoxi-propil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-carboxílico</p>	7,94 (t, <i>J</i> = 5,8, 1H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,7, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,49 (hept, <i>J</i> = 6,1, 1H), 3,36 (t, <i>J</i> = 6,2, 2H), 3,14 (p, <i>J</i> = 6,6, 2H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,63 (p, <i>J</i> = 6,5, 2H), 1,06 (dd, <i>J</i> = 6,1, 3,0, 6H).	3,05 min [321]
"A302"	 <p>2-trifluoro-metil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		4,20 min [379]

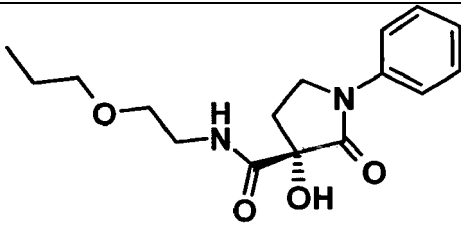
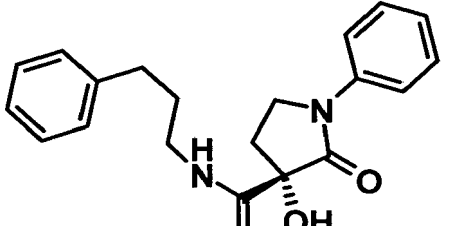
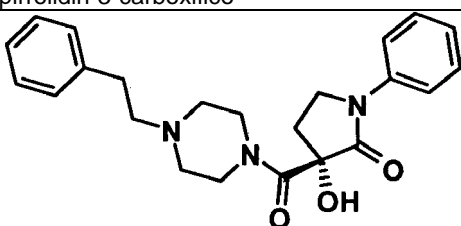
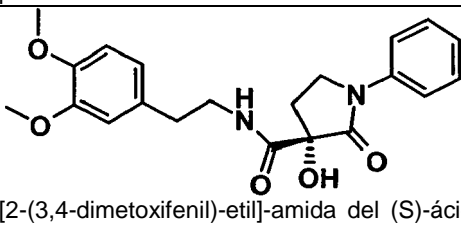
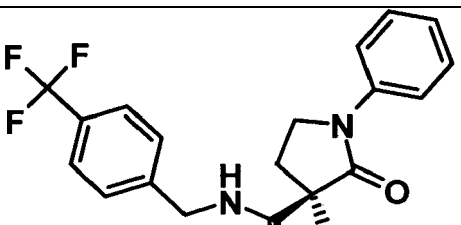
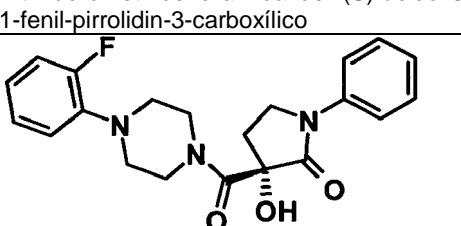
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A303"	 <p>bencil-etil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,70 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,98 (dd, <i>J</i> = 78,2, 15,8, 1H), 4,49 (dd, <i>J</i> = 48,6, 15,3, 1H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 19,3, 9,9, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 2H), 3,10 (ddd, <i>J</i> = 23,0, 13,8, 6,1, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 1H), 1,15 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 0,90 (t, <i>J</i> = 6,9, 1H).	4,22 min [339]
"A304"	 <p>ciclopentilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 4H).	3,07 min [289]
"A305"	 <p>isobutil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,87 (t, <i>J</i> = 6,1, 1H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,8, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,53 (ddd, <i>J</i> = 12,3, 7,1, 3,7, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,75 (dp, <i>J</i> = 13,5, 6,8, 1H), 0,82 (dd, <i>J</i> = 6,7, 3,2, 6H).	3,00 min [277]
"A306"	 <p>[1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,28 (t, <i>J</i> = 7,6, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 6H), 7,17 (td, <i>J</i> = 7,4, 4,4, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 9,2, 1H), 4,98 - 4,86 (m, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 2,58 (ddd, <i>J</i> = 22,2, 11,9, 7,8, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,09 (ddd, <i>J</i> = 15,9, 13,8, 8,0, 1H), 1,40 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,2, 3H).	4,18 min [359]
"A307"	 <p>butil-metil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,79 (t, <i>J</i> = 8,6, 1H), 3,71 - 3,45 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 0,87 (m, 3H).	3,64 min [291]
"A308"	 <p>(S)-3-hidroxi-1-fenil-3-(piperidin-1-carbonil)-pirrolidin-2-ona</p>	7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 10,8, 5,3, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,53 (m, 6H).	3,18 min [289]
"A309"	 <p>tert-butil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 1H), 2,05 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 8,7, 7,6, 1H), 1,28 (s, 9H).	3,10 min [277]

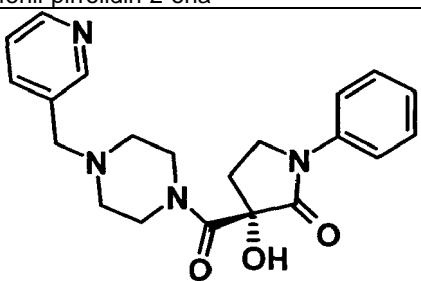
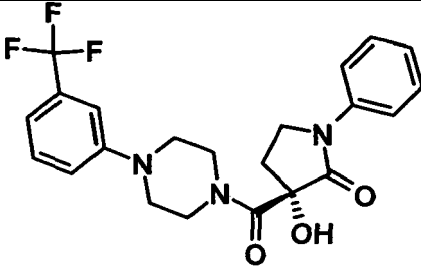
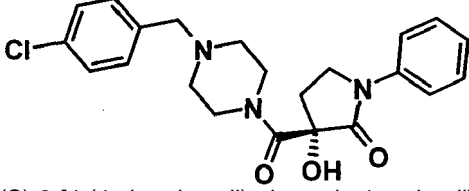
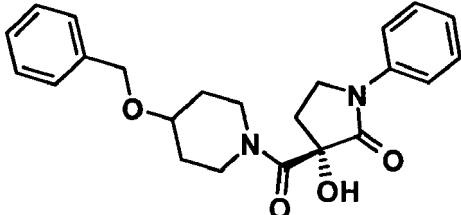
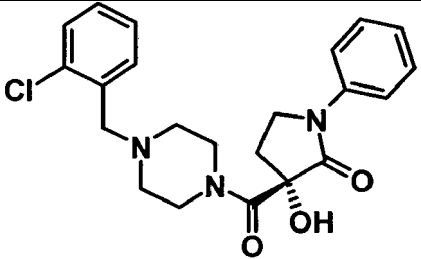


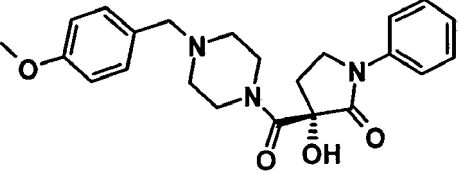
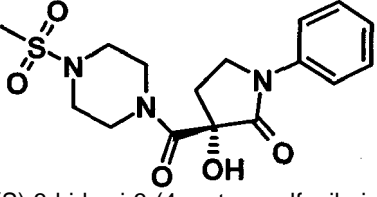
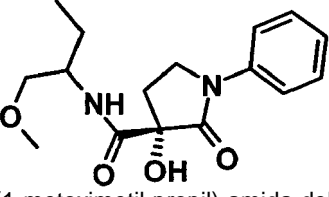
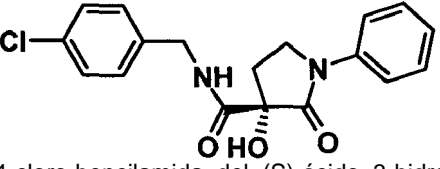
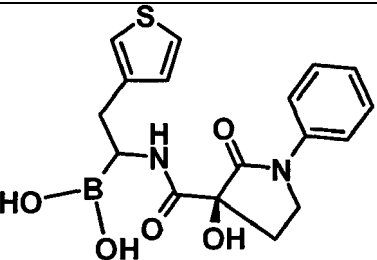
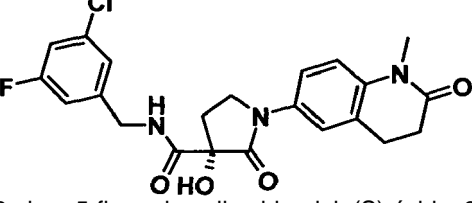
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
	terc-butilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico		
"A310"	 butilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	7,89 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,7, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 3,08 (dd, <i>J</i> = 13,2, 6,9, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,25 (dq, <i>J</i> = 14,1, 7,2, 3H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,3, 3H).	3,07 min [277]
"A311"	 (S)-3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona	7,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1 H), 7,02 (d, <i>J</i> = 15,9, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,72 - 3,53 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,16 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 2,69 (dd, <i>J</i> = 12,5, 5,9, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,6, 9,0, 1H), 2,01 (s, 3H).	2,30 min [332]
"A312"	 etilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	7,94 (t, <i>J</i> = 5,7, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,07 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 8,5, 7,4, 1H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,2, 3H).	2,15 min [249]
"A313"	 dipropilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	7,68 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,7, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,79 (td, <i>J</i> = 9,2, 1,9, 1H), 3,62 (dt, <i>J</i> = 9,3, 6,8, 1H), 3,51 (t, <i>J</i> = 7,9, 2H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 2,58 (ddd, <i>J</i> = 12,6, 6,6, 1,9, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,7, 8,8, 1H), 1,61 (pd, <i>J</i> = 13,2, 7,4, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H), 0,81 (dt, <i>J</i> = 12,3, 7,4, 6H).	4,04 min [305]
"A314"	 (2-piridin-3-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,42 (d, <i>J</i> = 1,7, 1H), 8,40 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6, 1H), 8,07 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,29 (ddd, <i>J</i> = 7,8, 4,8, 0,7, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 3,44 - 3,20 (m, 2H), 2,77 (t, <i>J</i> = 7,1, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H).	1,88 min [326]
"A315"	 (S)-3-hidroxi-3-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona	7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,59 - 3,37 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 4H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,7, 8,9, 1H), 0,96 (d, <i>J</i> = 6,5, 6H).	2,18 min [332]

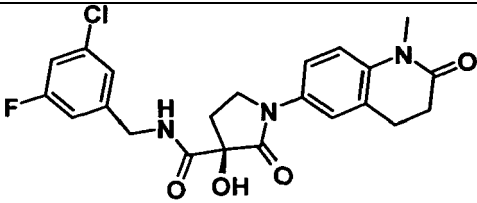
N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A316"	 <p>(S)-3-hidroxi-3-(4-metil-piperidin-1-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,67 (dt, <i>J</i> = 12,0, 6,1, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,8, 1H), 1,62 (m, 3H), 1,19 (m, 2H), 0,89 (d, <i>J</i> = 6,1, 3H).	3,69 min [303]
"A317"	 <p>isobutil-metil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,8, 8,7, 1H), 2,03 - 1,80 (m, 1H), 0,81 (d, <i>J</i> = 6,0, 6H).	3,55 min [291]
"A318"	 <p>[2-(2-cloro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,09 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 3H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,46 - 3,34 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,9, 1H).	4,00 min [359]
"A319"	 <p>metil-fenetil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,9, 2H), 7,34 - 7,12 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,69 - 3,47 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 12,7, 8,8, 1H).	4,10 min [339]
"A320"	 <p>croman-3-ilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,88 (dd, <i>J</i> = 17,7, 8,2, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,18 (td, <i>J</i> = 7,3, 1,1, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,86 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 3H), 3,00 - 2,78 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).	3,74 min [353]
"A321"	 <p>metil-tiofen-3-ilmetil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 10,8, 5,3, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 4,4, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 12,7, 8,8, 1H).	3,71 min [331]
"A322"	 <p>ciclobutilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,08 (d, <i>J</i> = 8,4, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,16 - 1,99 (5H), 1,65 - 1,52 (m, 2H).	2,73 min [275]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A323"	 <p>ciclopentil-metil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,67 (d, <i>J</i> = 7,9, 2H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 10,7, 5,3, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,61 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 12,8, 4,9, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 3H), 1,50 (m, 4H).	3,62 min [303]
"A324"	 <p>ciclohexilmetil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,84 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 3,1, 1,7, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,2, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,01 - 2,86 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,06 (ddd, <i>J</i> = 23,3, 17,6, 11,7, 1H), 1,64 (m, 5H), 1,44 (ddd, <i>J</i> = 10,9, 9,2, 5,5, 1H), 1,21 - 0,99 (m, 3H), 0,93 - 0,75 (m, 2H).	3,97 min [317]
"A325"	 <p>2-metoxi-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,25 (t, <i>J</i> = 6,2, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,30 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,4, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,1, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,59 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 7,1, 4,3, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H).	3,58 min [341]
"A326"	 <p>(1,2-dimetilpropil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	-	3,33 min [291]
"A327"	 <p>(3-metil-butil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,87 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,68 (dt, <i>J</i> = 8,9, 1,7, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,86 (dt, <i>J</i> = 8,9, 0,7, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,10 (dd, <i>J</i> = 14,4, 6,3, 2H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,07 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 8,5, 7,6, 1H), 1,54 (dp, <i>J</i> = 13,3, 6,7, 1H), 1,32 (dd, <i>J</i> = 14,5, 7,0, 2H), 0,85 (dd, <i>J</i> = 6,6, 2,2, 6H).	3,53 min [291]
"A328"	 <p>4-metoxi-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,41 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,69 (dt, <i>J</i> = 9,0, 1,7, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 14,8, 6,5, 1H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 14,8, 6,3, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,55 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 7,4, 3,9, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H).	3,41 min [341]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A329"	 (2-propoxi-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	7,82 (t, <i>J</i> = 5,7, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 2H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,2, 2H), 3,34 (d, <i>J</i> = 6,6, 2H), 3,29 (dd, <i>J</i> = 9,7, 3,8, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,4, 3H).	3,01 min [307]
"A330"	 (3-fenilpropil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,00 (t, <i>J</i> = 5,9, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,18 - 3,03 (m, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 3H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,9, 1 H), 1,73 (dt, <i>J</i> = 14,7, 7,2, 2H).	4,01 min [339]
"A331"	 (S)-3-hidroxi-3-(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona	7,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 6H), 6,70 (s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,78 (t, <i>J</i> = 8,4, 2H), 3,66 (td, <i>J</i> = 9,4, 6,7, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,47 - 2,27 (m, 3H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,5, 8,9, 1H).	3,07 min [394]
"A332"	 [2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	7,92 (t, <i>J</i> = 6,0, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,2, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 1,9, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,9, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,67 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H), 2,53 - 2,46 (m, 1H), 2,06 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,9, 1H).	3,28 min [385]
"A333"	 4-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	8,71 (t, <i>J</i> = 6,4, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 4H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,42 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,6, 1H), 4,34 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,1, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 2H), 2,58 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 6,9, 4,7, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,7, 1H).	4,29 min [379]
"A334"	 (S)-3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona	7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,20 - 6,93 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,68 (td, <i>J</i> = 9,4, 6,6, 2H), 3,51 (m. a., 1H), 2,99 (m. a., 4H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 12,6, 9,0, 1H).	4,08 min [384 + 385]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
	fenil-pirrolidin-2-ona		
"A335"	 <p>(S)-3-hidroxi-1-fenil-3-(4-(3-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-2-ona</p>	8,50 (d, <i>J</i> = 1,6, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,7, 1H), 7,71 (dt, <i>J</i> = 7,8, 1,9, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 1,1, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 1,0, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,16 (d, <i>J</i> = 5,3, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H).	1,99 min [381]
"A336"	 <p>(S)-3-hidroxi-1-fenil-3-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-2-ona</p>	δ 7,71 - 7,67 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,6, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,80 (t, <i>J</i> = 8,4, 1H), 3,68 (td, <i>J</i> = 9,4, 6,6, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,27 (m, 3H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,9, 1H).	4,81 min [434,0]
"A337"	 <p>(S)-3-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-carbonil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,67 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,38 (dt, <i>J</i> = 10,6, 2,0, 4H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,10 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,9, 1H).	3,20 min [414,0]
"A338"	 <p>(S)-3-(4-benciloxi-piperidin-1-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,35 (s, 4H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,64 (m, 3H), 3,33 - 3,18 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,63 (dd, <i>J</i> = 12,6, 5,8, 1H), 2,12 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,9, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,47 (m, 2H).	4,28 min [395]
"A339"	 <p>(S)-3-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-carbonil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,68 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,9, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,5, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,5, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 2,9, 2,0, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,9, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,78 (t, <i>J</i> = 8,4, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 4H), 2,11 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,9, 1H).	2,98 min [414]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A340"	 <p>(S)-3-hidroxi-3-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 6,7, 4,8, 2H), 7,16 (qd, <i>J</i> = 2,3, 1,3, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,10 (dt, <i>J</i> = 12,6, 8,8, 1H).	2,92 min [410]
"A341"	 <p>(S)-3-hidroxi-3-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,79 (t, <i>J</i> = 8,5, 3H), 3,66 (td, <i>J</i> = 9,4, 6,6, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 12,7, 9,0, 1H).	2,68 min [368]
"A342"	 <p>(1-metoximetil-propil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,69 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,0, 2H), 7,51 (t, <i>J</i> = 8,5, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 7,7, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 2,6, 1H), 3,91 - 3,68 (m, 3H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,24 (d, <i>J</i> = 2,2, 3H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,09 (dq, <i>J</i> = 12,9, 7,8, 1H), 1,58 - 1,33 (m, 2H), 0,81 (q, <i>J</i> = 7,5, 3H).	2,77 min + 2,83 min [307]
"A343"	 <p>4-cloro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,60 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,69 (dt, <i>J</i> = 8,9, 1,7, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,5, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,2, 6,2, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 2H), 2,56 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 7,1, 4,4, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H).	3,93 min [345,0]
"A344"	 <p>ácido [1-[[[(3S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carbonil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico</p>		HPLC 3,53 min
"A345"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, <i>J</i> = 6,3, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,7, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0, 1H), 3,83 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,87 (t, <i>J</i> = 7,3, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 3H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6, 1H).	3,67 min [446]

N.º	Estructura / nombre	<sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
"A346"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		3,67 min [446]

LCMS:

Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5 u) + modo ve

Tiempo	%B
0	05
8,0	100
8,1	100
8,5	05
10	05

\$

5 Método de LC-MS: (aparato: Agilent 1100 Series)

Columna: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4,6

Caudal: 2,4 ml/min

Disolvente A: agua + HCOOH al 0,05%

Disolvente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,04%

10 Longitud de onda: 220 nm

Gradiente: 0-2,8 min: 4% de B hasta 100% de B, 2,8-3,3 min: 100% de B.

\$\$

Método: A- NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM, B- ACN: Flujo - 1,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5 u) - modo ve

Tiempo	%B
0	05
8,0	100
8,1	100
8,5	05
10	05

15 HPLC:

Método: A- TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O, B- TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: X Bridge C8 (50x4,6 mm 3,5 u) + modo ve

# ES 2 563 317 T3

Tiempo	%B
0	5
8,0	100
8,1	100
8,5	5
10	5

\$\$\$

Método: isopropanol: Flujo - 0,8 ml/min.

Tiempo de ejecución: 20 min

Columna: Chiralpak AD

## 5 Tabla 1

Inhibición de la MetAP-2

Cl<sub>50</sub> de compuestos según la invención de fórmula I

Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> de la enzima	Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> de la enzima
"A1"	A	"A16"	B
"A2"	C	"A17"	A
"A3"	B	"A18"	A
"A4"	A	"A19"	B
"A5"	A	"A20"	A
"A6"	B	"A21"	A
"A7"	A	"A22"	A
"A8"	B	"A23"	A
"A9"	B	"A24"	B
"A10"	C	"A25"	C
"A11"	A	"A26"	C
"A12"	C	"A27"	A
"A13"	C	"A28"	A
"A14"	C	"A29"	A
"A15"	C	"A30"	A
"A31"	A	"A46"	A
"A32"	A	"A47"	A
"A33"	A	"A48"	A
"A34"	C	"A49"	A
"A35"	C	"A50"	A
"A36"	B	"A51"	A
"A37"	A	"A52"	A
"A38"	A	"A53"	C
"A39"	C	"A54"	A
"A40"	A	"A55"	A
"A41"	B	"A56"	A
"A42"	C	"A57"	A
"A43"	C	"A58"	A
"A44"	B	"A59"	A
"A45"	C	"A60"	C
"A61"	C	"A71"	A
"A62"	A	"A72"	C
"A63"	A	"A73"	B
"A64"	B	"A74"	C
"A65"	A	"A75"	C
"A66"	A	"A76"	C
"A67"	B	"A77"	B
"A68"	B	"A78"	B



Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> de la enzima	Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> de la enzima
"A69"	A	"A79"	C
"A70"	C	"A80"	
"A81"		"A231"	B
"A82"		"A233"	A
"A83"		"A240"	A
"A84"		"A250"	A
"A162"	A	"A253"	A
"A163"	C	"A254"	A
"A164"	A	"A260"	A
"A165"	C	"A261"	A
"A170"	A	"A267"	A
"A171"	B	"A270"	A
"A172"	A	"A279"	A
"A173"	A	"A282"	A
"A180"	A	"A283"	A
"A181"	A	"A284"	A
"A192"	A	"A285"	C
"A193"	A	"A286"	A
"A200"	A	"A287"	A
"A211"	A	"A288"	A
"A215"	A	"A290"	A
"A220"	B	"A292"	C
"A295"	B	"A310"	A
"A298"	B	"A316"	B
"A300"	C	"A320"	A
"A301"	B	"A321"	C
"A302"	A	"A323"	B
"A303"	C	"A324"	A
"A305"	B	"A326"	B
"A307"	10	"A329"	B
"A308"	C	"A333"	C

Cl<sub>50</sub>:    10 nM - 1 µM    = A  
           1 µM - 10 µM    = B  
           > 10 µM         = C

Los siguientes ejemplos se refieren a fármacos:

**Ejemplo A: Viales para inyección**

5 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

**Ejemplo B: Supositorios**

10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

**Ejemplo C: Disolución**

Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

15 **Ejemplo D: Ungüento**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**Ejemplo E: Comprimidos**

5 Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: Grageas**

De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

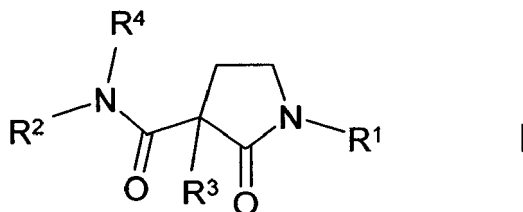
10 Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

**Ejemplo H: Ampollas**

15 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.


## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula I



I

en la que

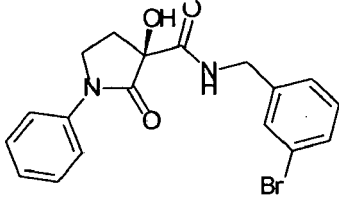
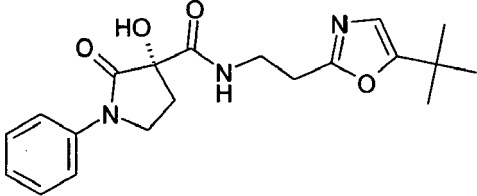
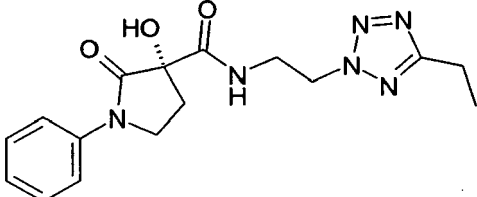
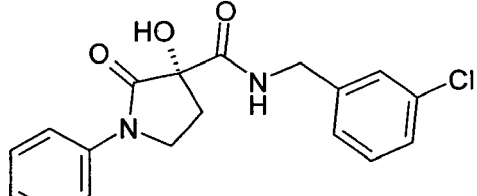
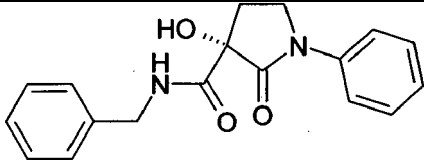
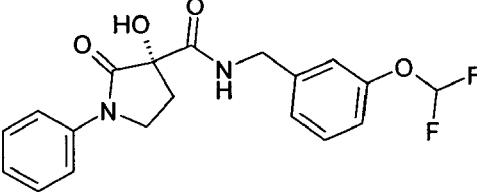
- 5  $R^1$  significa fenilo, bencilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, CN, NHCOA, NHSO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>A y/o CONH<sub>2</sub>;
- A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,
- $R^2$  significa [C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Cyc, CH[B(OH)<sub>2</sub>]CH<sub>2</sub>Het, -C-Ar<sup>2</sup>, CH(C≡CH)fenilo, A o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het,
- $R^3$  significa OH, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o F,
- 10  $R^4$  significa H o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,
- $R^2$  y  $R^4$  significan juntos también alqueno con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en el que un grupo CH<sub>2</sub> también puede estar reemplazado por NH, NA, N-COA, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>3</sup>, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>, CH-A, CH-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>3</sup>, N-SO<sub>2</sub>A u O y/o puede estar sustituido con A,
- 15 Het significa piridazinilo, pirazolilo, bencimidazolilo, piridilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-ilo, cromanilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, purinilo, naftiridinilo, pirimidinilo, indazolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo,
- 20 piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A, OA, COOA, COA, CHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>A, =O y/o Het<sup>1</sup>,
- Het<sup>1</sup> significa piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,
- 25 tetrahidropiranilo, [1,2]oxazinan-2-ilo, [1,2,5]oxadiazinan-2-ilo, [1,3]oxazinan-3-ilo o hexahidropirimidinilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con A y/u OA,
- Het<sup>2</sup> significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o tiadiazol,
- A significa alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl, Br, OH, CHO, COA, COOA, CN, CONA<sub>2</sub>, CONHA y/o CONH<sub>2</sub>, y/o en el que uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, N y/o NR<sup>4</sup>,
- 30 o Cyc,
- Ar<sup>2</sup> significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con A, Hal, CN, OH y/u OA,
- Ar<sup>3</sup> significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, OH, OA y/o A,
- 35 Cyc significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

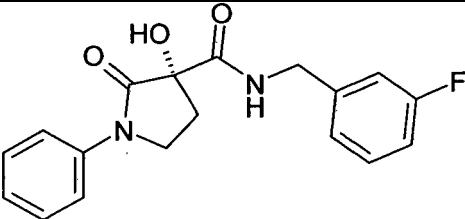
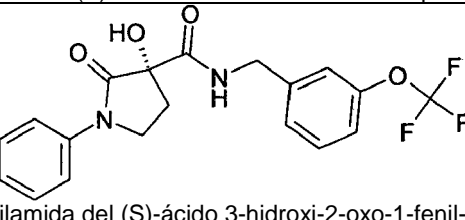
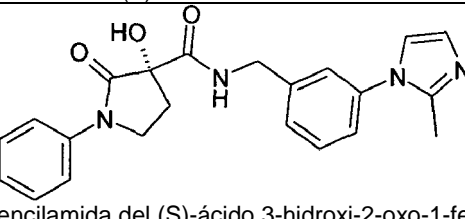
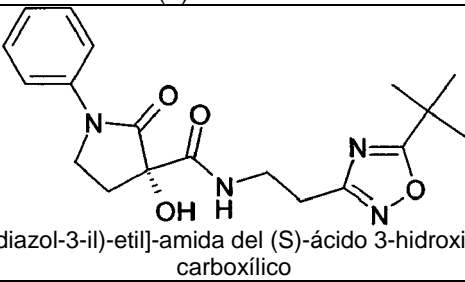
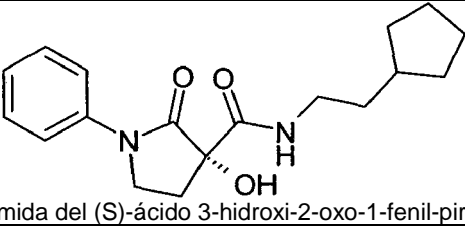
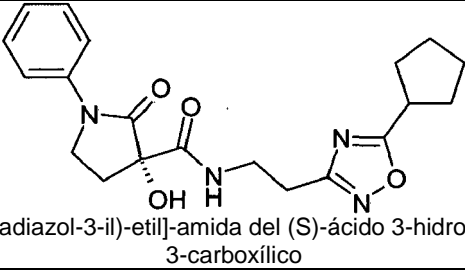
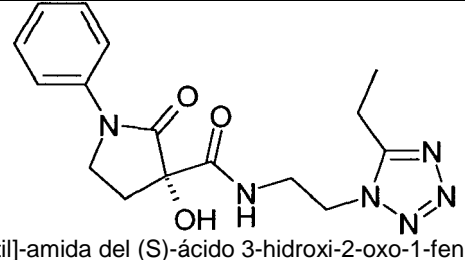
Hal significa F, Cl, Br o I,

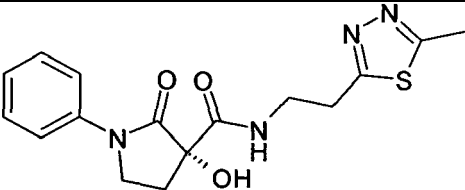
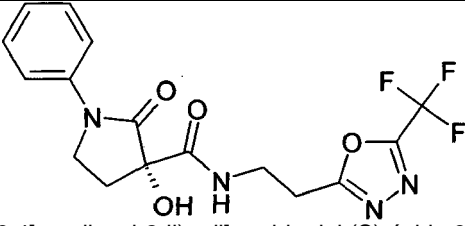
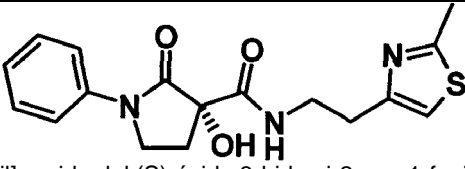
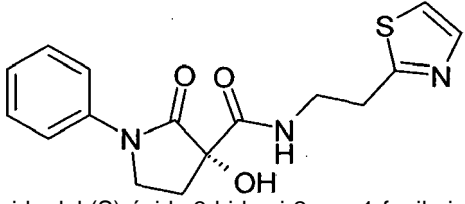
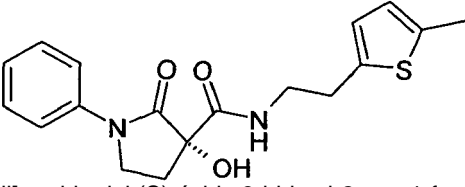
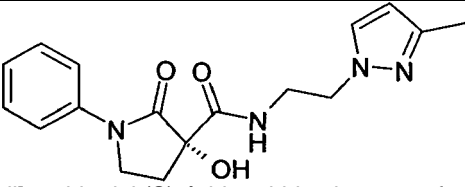
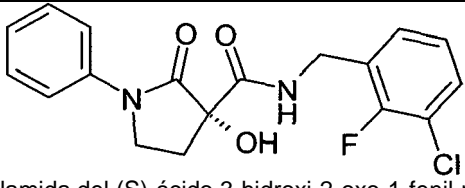
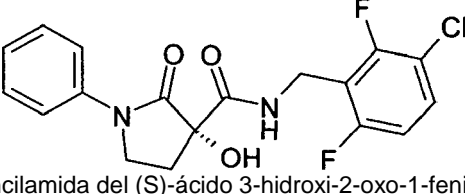
n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,

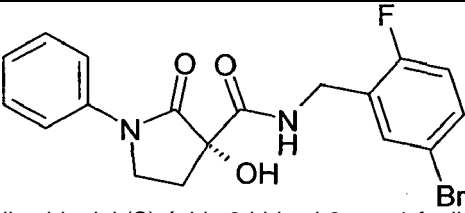
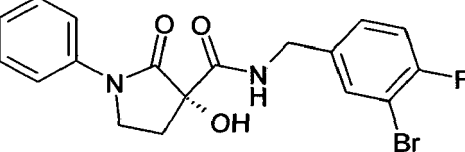
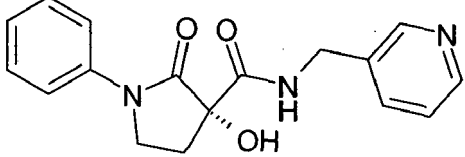
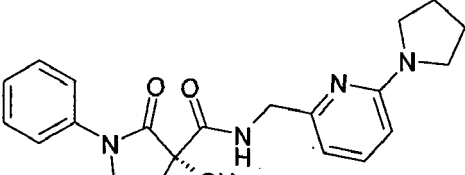
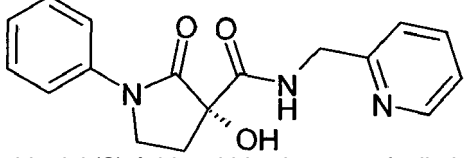
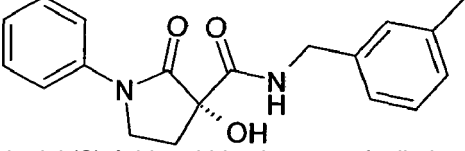
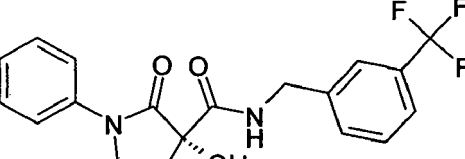
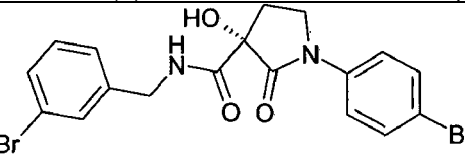
así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

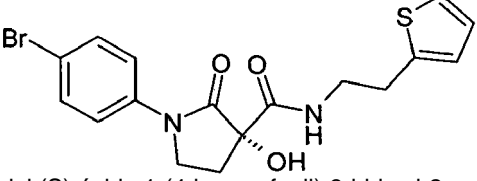
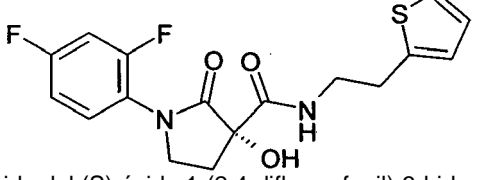
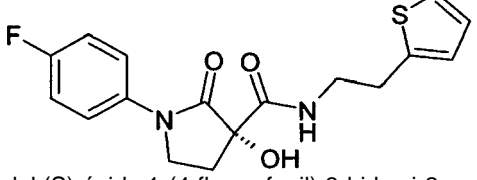
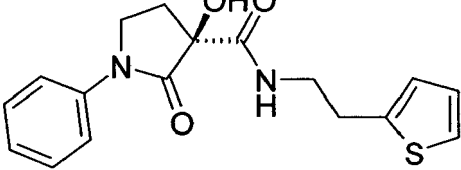
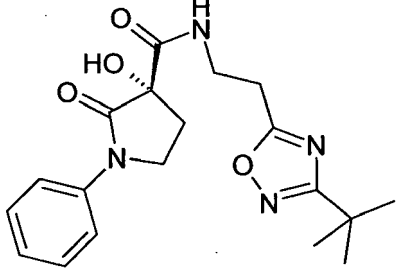
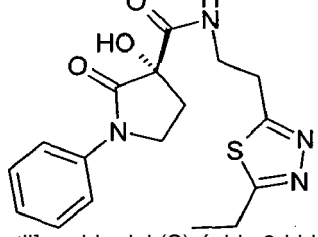
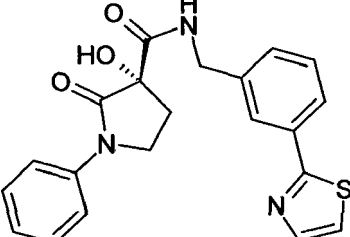
5 2. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A1"	 <p data-bbox="491 757 1342 779">3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A2"	 <p data-bbox="459 981 1374 1032">[2-(5-terc-butil-oxazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A3"	 <p data-bbox="427 1234 1406 1263">[2-(5-etil-tetrazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A4"	 <p data-bbox="496 1487 1337 1516">3-cloro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A5"	 <p data-bbox="536 1675 1294 1702">bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A6"	 <p data-bbox="448 1899 1385 1926">3-difluorometoxi-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

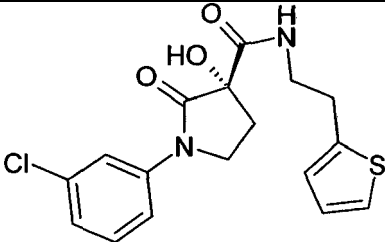
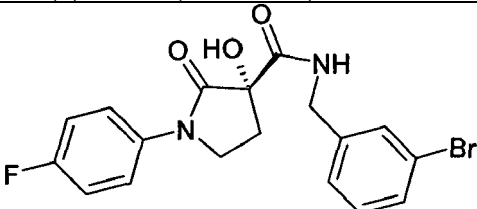
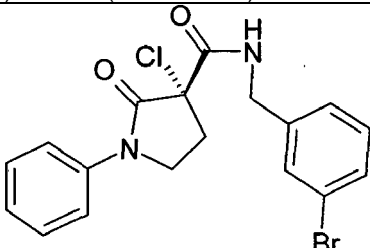
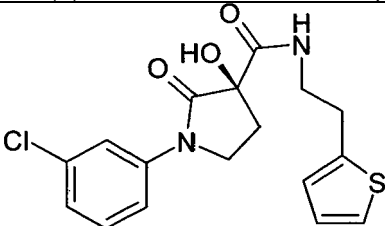
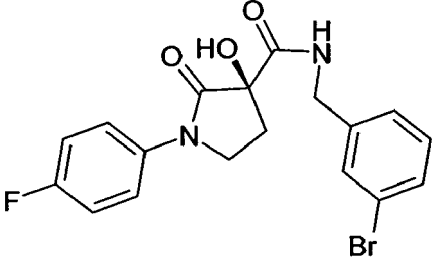
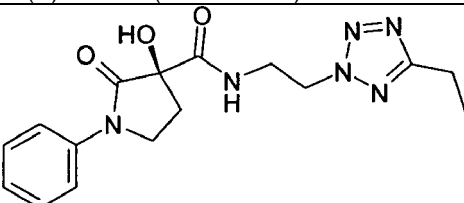
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A7"	 <p>3-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A8"	 <p>3-trifluorometoxi-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A9"	 <p>3-(2-metil-imidazol-1-il)-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A10"	 <p>[2-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A11"	 <p>(2-ciclopentil-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A12"	 <p>[2-(5-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A13"	 <p>[2-(5-etil-tetrazol-1-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

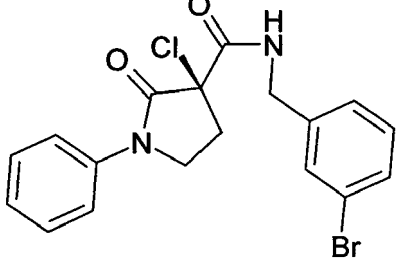
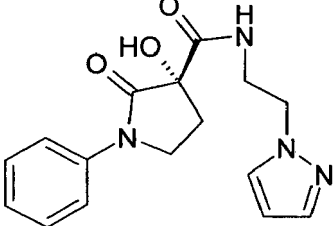
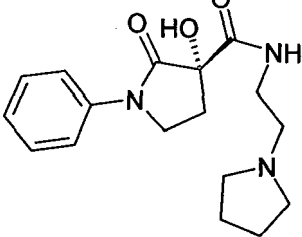
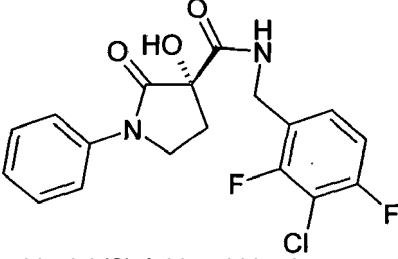
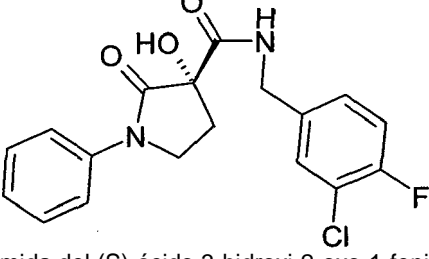
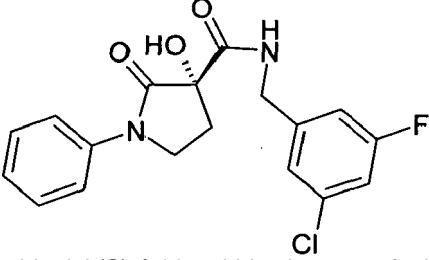
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A14"	 <p data-bbox="437 483 1394 533">[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A15"	 <p data-bbox="450 766 1382 813">[2-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A16"	 <p data-bbox="430 983 1401 1003">[2-(2-metil-tiazol-4-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A17"	 <p data-bbox="478 1207 1356 1227">(2-tiazol-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A18"	 <p data-bbox="427 1415 1404 1435">[2-(5-metil-tiofen-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A19"	 <p data-bbox="424 1624 1407 1644">[2-(3-metil-pirazol-1-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A20"	 <p data-bbox="450 1832 1382 1852">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A21"	 <p data-bbox="430 2047 1401 2045">3-cloro-2,6-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

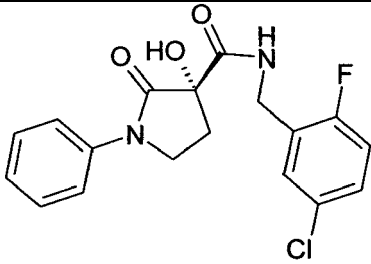
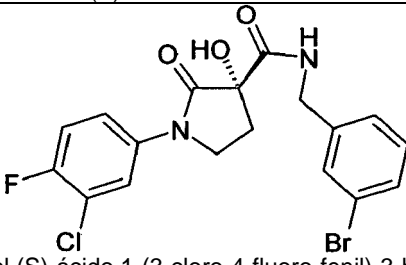
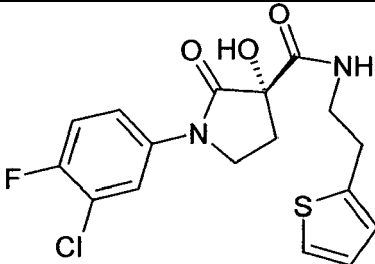
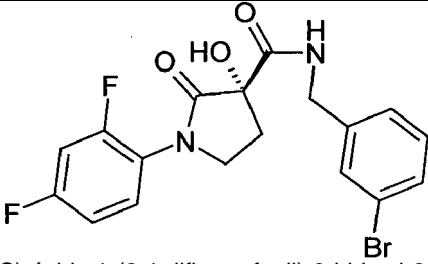
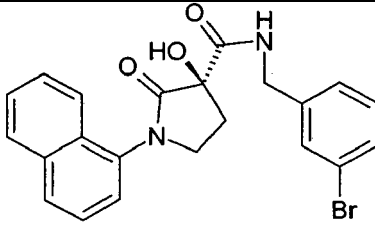
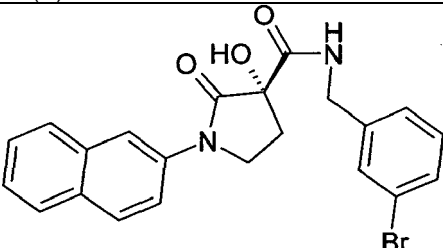
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A22"	 <p>5-bromo-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A23"	 <p>3-bromo-4-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A24"	 <p>(piridin-3-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A25"	 <p>(6-pirrolidin-1-il-piridin-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A26"	 <p>(piridin-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A27"	 <p>3-metil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A28"	 <p>3-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A29"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

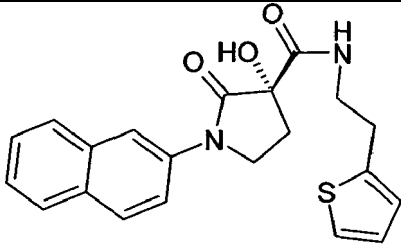
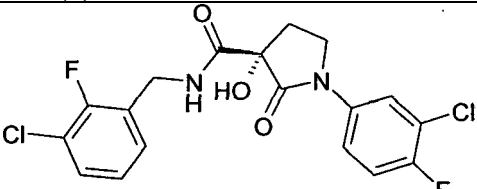
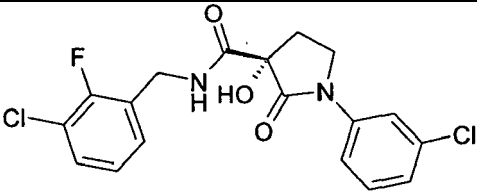
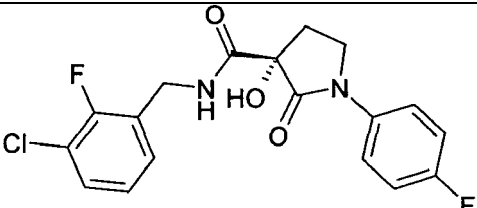
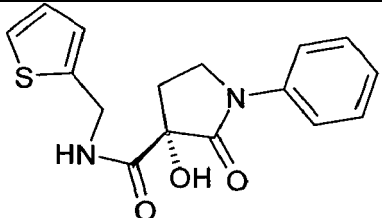
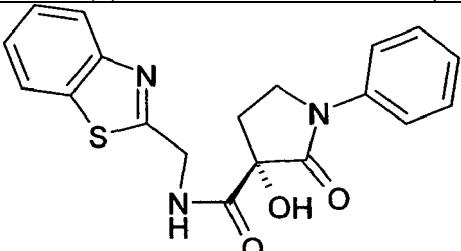
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A30"	 <p data-bbox="422 481 1412 504">(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A31"	 <p data-bbox="422 694 1412 739">(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A32"	 <p data-bbox="422 929 1412 952">(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A33"	 <p data-bbox="422 1131 1412 1153">(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A34"	 <p data-bbox="422 1433 1412 1489">[2-(3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A35"	 <p data-bbox="422 1736 1412 1780">[2-(5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A36"	 <p data-bbox="422 2027 1412 2056">3-tiazol-2-il-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

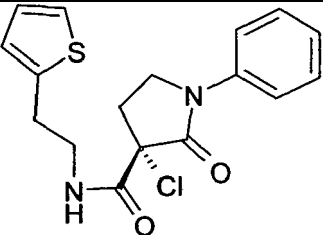
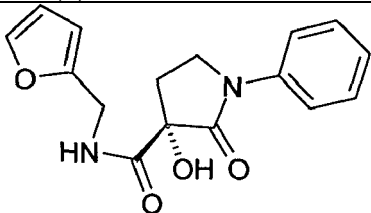
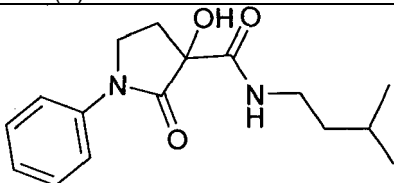
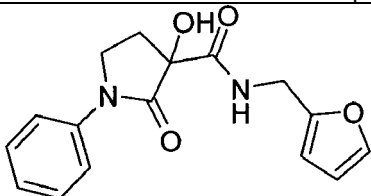
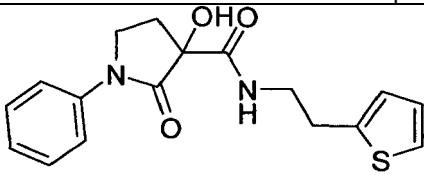
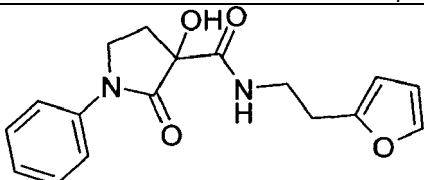
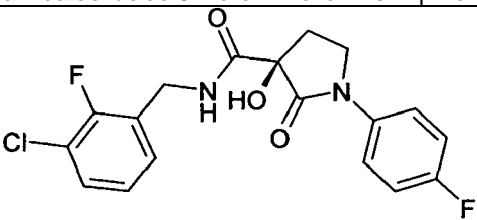


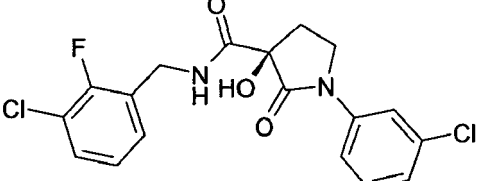
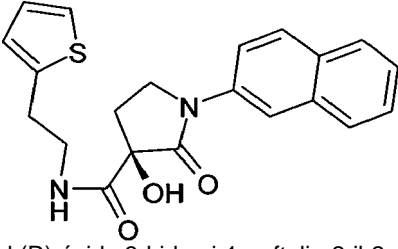
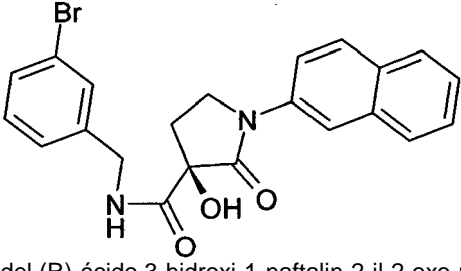
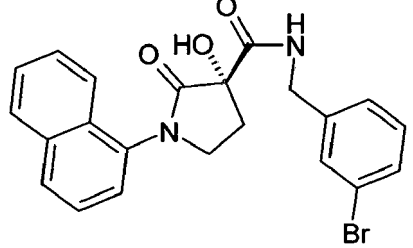
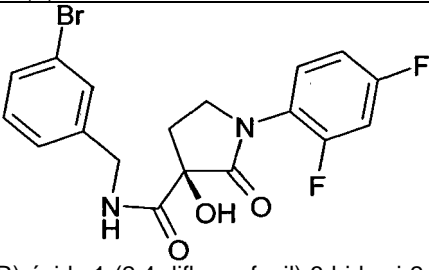
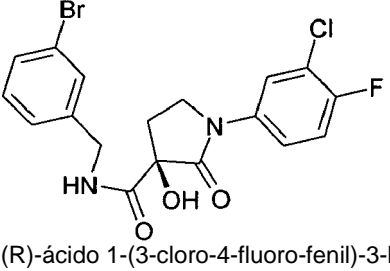
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A37"	 <p data-bbox="427 533 1406 562">(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A38"	 <p data-bbox="432 770 1401 801">3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A39"	 <p data-bbox="496 1048 1337 1081">3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 3-cloro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A40"	 <p data-bbox="427 1305 1406 1339">(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A41"	 <p data-bbox="432 1597 1401 1619">3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A42"	 <p data-bbox="427 1821 1406 1850">[2-(5-etil-tetrazol-2-il)-etil]-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

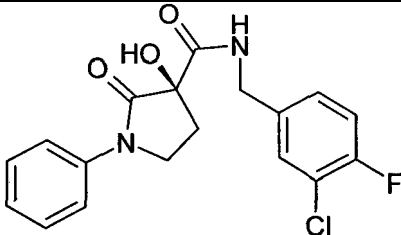
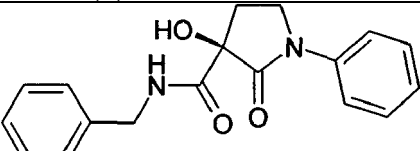
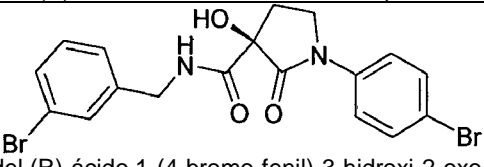
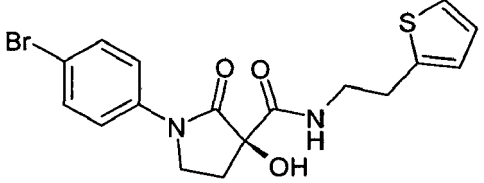
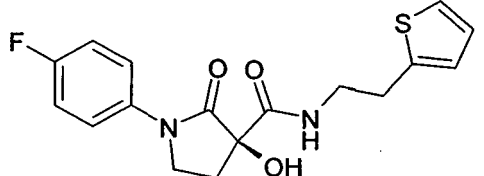
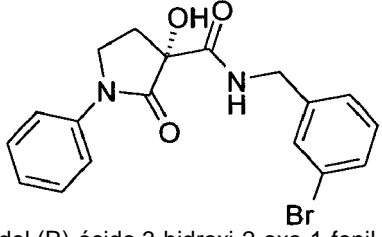
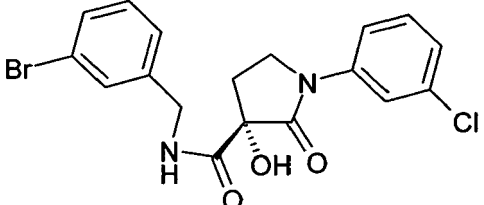
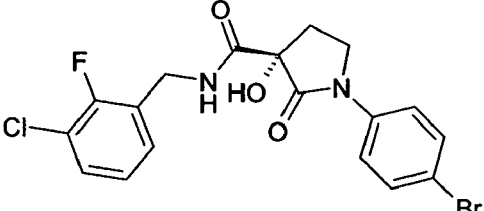
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A43"	 <p data-bbox="494 555 1340 584">3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 3-cloro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A44"	 <p data-bbox="470 817 1364 846">(2-pirazol-1-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A45"	 <p data-bbox="454 1097 1380 1126">(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A46"	 <p data-bbox="430 1377 1412 1413">3-cloro-2,4-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A47"	 <p data-bbox="446 1668 1388 1697">3-cloro-4-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A48"	 <p data-bbox="446 1948 1388 1980">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

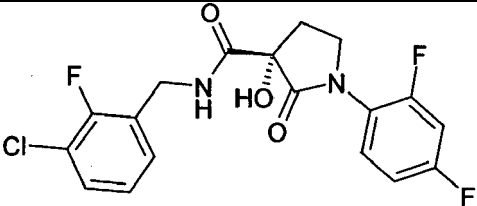
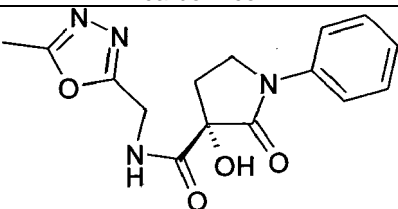
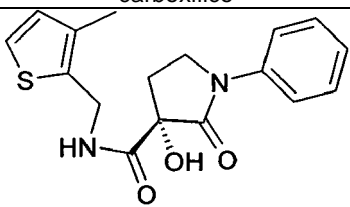
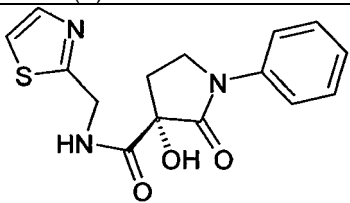
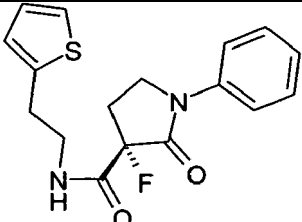
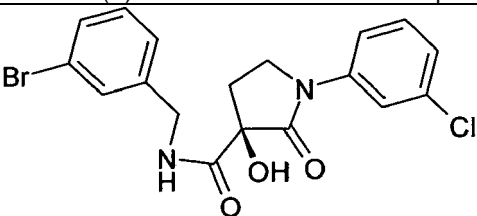
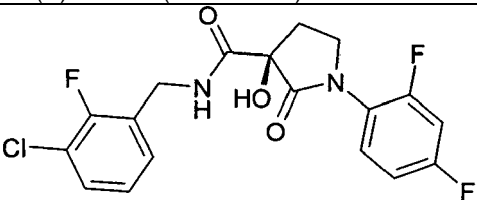
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A49"	 <p>5-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A50"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A51"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A52"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A53"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-1-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A54"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-2-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A55"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-2-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A56"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A57"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A58"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A59"	 <p>(tiofen-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A60"	 <p>(benzotiazol-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

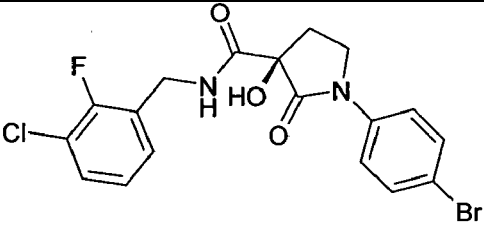
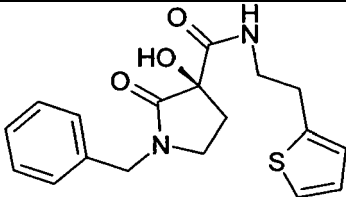
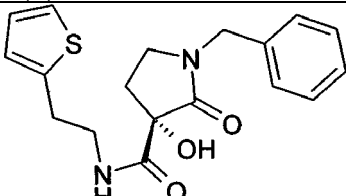
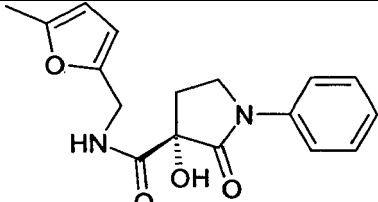
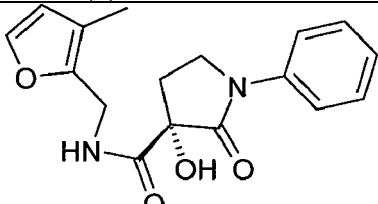
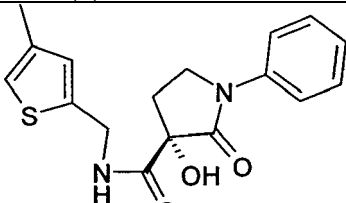
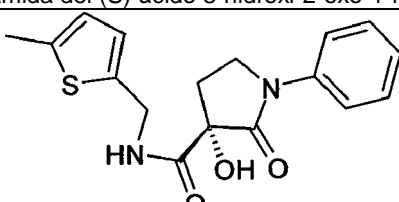
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A61"	 <p data-bbox="486 526 1348 555">(2-tiopen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-cloro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A62"	 <p data-bbox="480 766 1359 792">(furan-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A63"	 <p data-bbox="512 974 1321 1003">(3-metil-butil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A64"	 <p data-bbox="496 1198 1337 1227">(furan-2-il-metil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A65"	 <p data-bbox="496 1400 1337 1422">(2-tiopen-2-il-etil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A66"	 <p data-bbox="496 1601 1337 1630">(2-furan-2-il-etil)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A67"	 <p data-bbox="454 1848 1380 1897">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

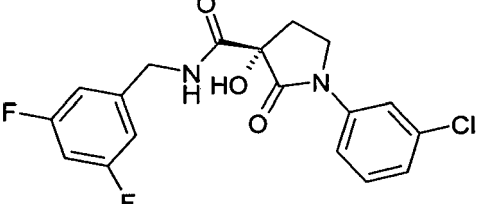
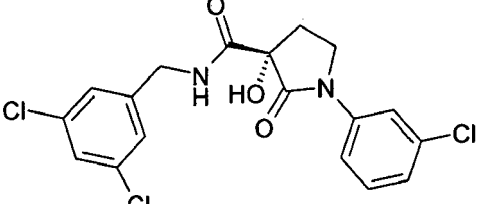
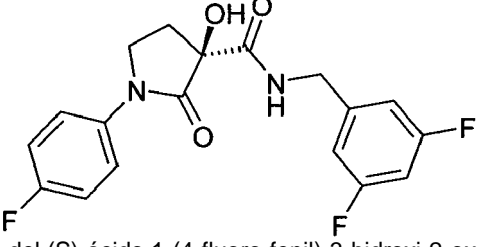
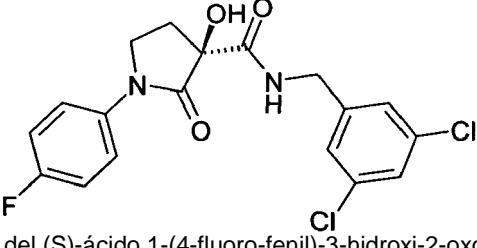
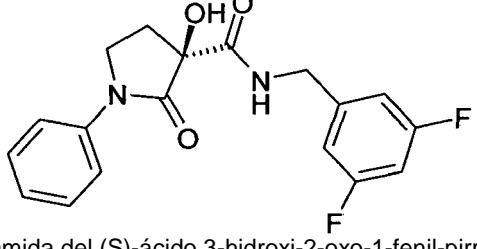
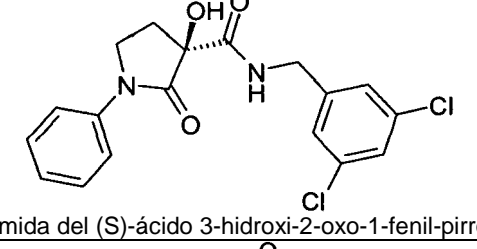
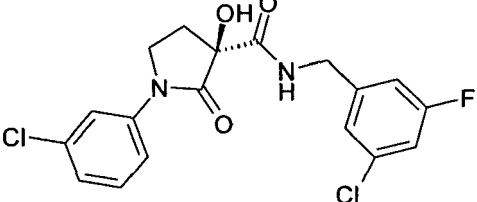
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A68"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A69"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-2-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A70"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-2-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A71"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-naftalin-1-il-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A72"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A73"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

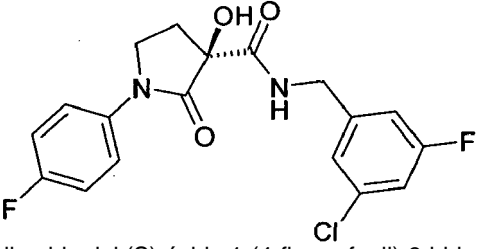
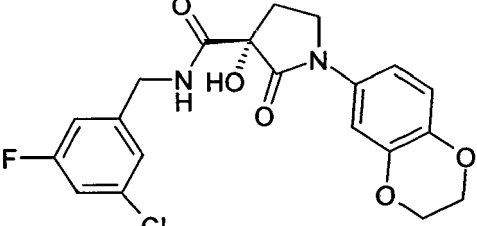
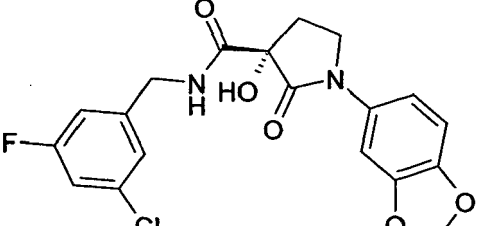
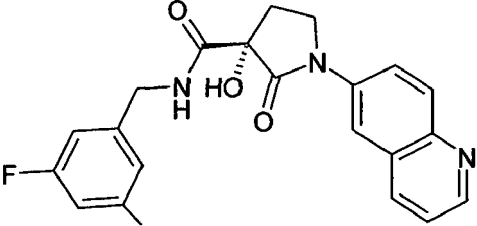
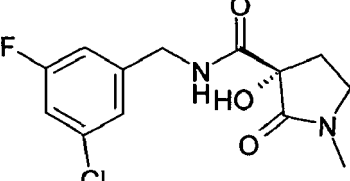
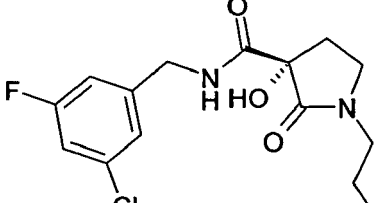
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A74"	 <p>3-cloro-4-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A75"	 <p>bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A76"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A77"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A78"	 <p>(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A79"	 <p>3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A80"	 <p>3-bromo-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A81"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-</p>

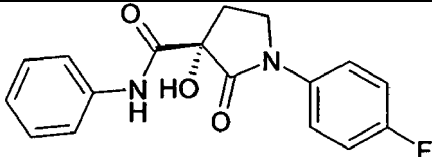
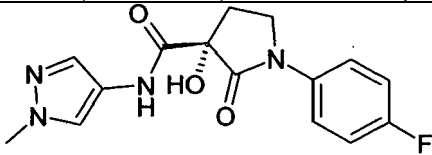
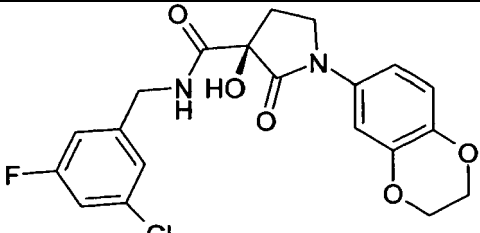
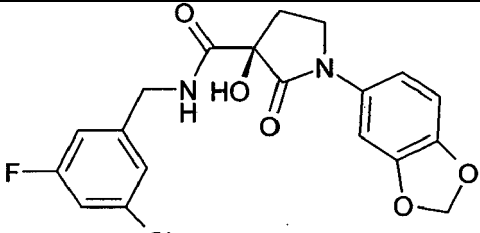
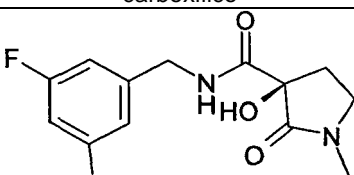
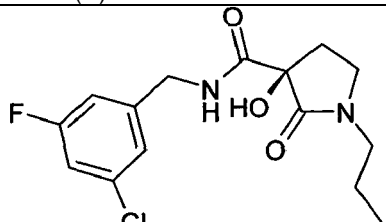
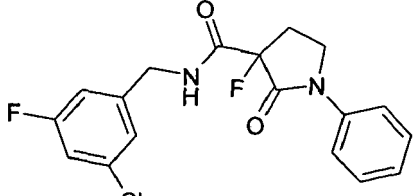
Compuesto n.º	Estructura / nombre carboxílico
"A82"	 <p data-bbox="438 526 1396 577">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A83"	 <p data-bbox="438 784 1396 835">(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A84"	 <p data-bbox="438 1041 1396 1064">(3-metil-tiofen-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A85"	 <p data-bbox="438 1265 1396 1292">(tiazol-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A86"	 <p data-bbox="438 1512 1396 1543">(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A87"	 <p data-bbox="438 1758 1396 1783">3-bromo-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A88"	 <p data-bbox="438 1982 1396 2033">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

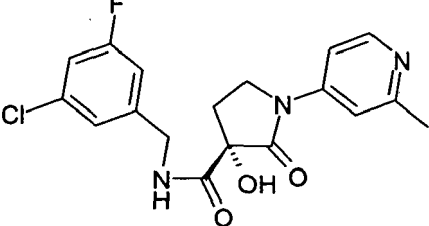
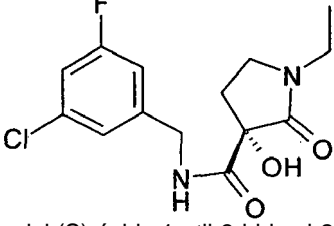
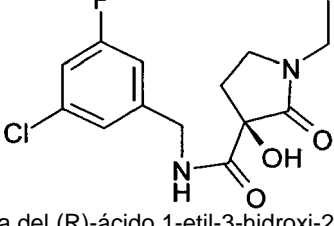
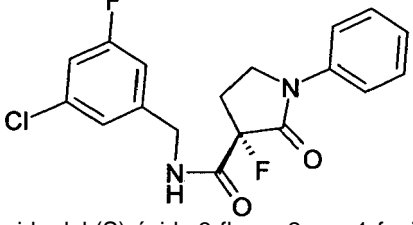
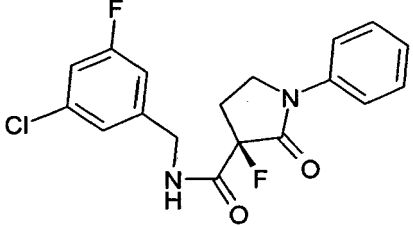
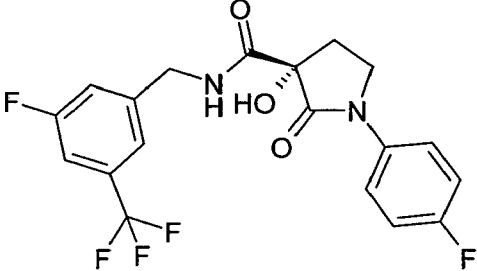


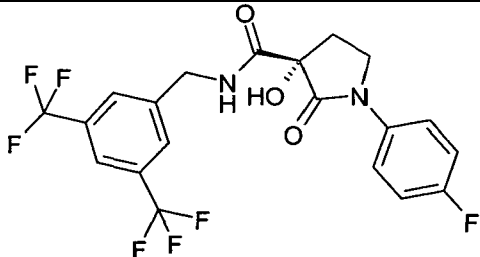
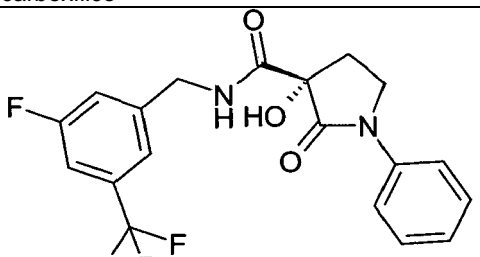
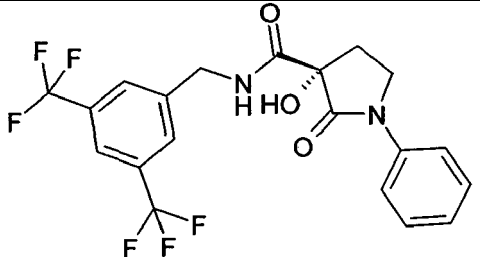
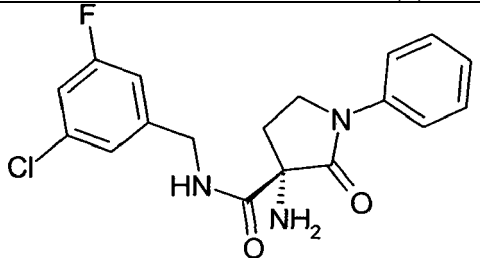
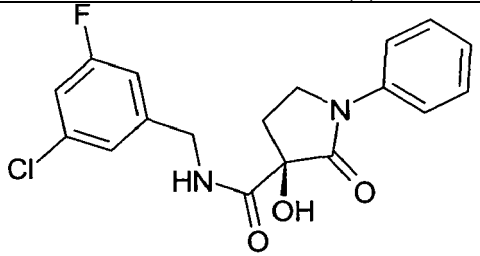
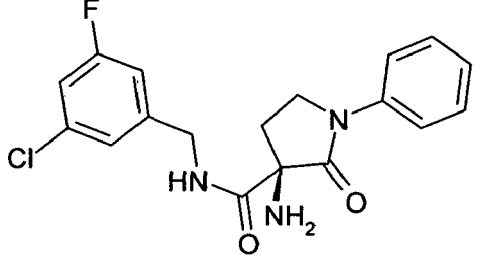
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A89"	 <p data-bbox="448 517 1382 568">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-bromo-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A90"	 <p data-bbox="464 763 1366 792">(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (R)-ácido 1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A91"	 <p data-bbox="464 987 1366 1016">(2-tiofen-2-il-etil)-amida del (S)-ácido 1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A91a"	<p data-bbox="440 1016 1390 1055">(3-cloro-5-fluoro-bencil)-amida del (S)-ácido 3-amino-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A92"	 <p data-bbox="440 1256 1390 1294">(5-metil-furan-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A93"	 <p data-bbox="440 1496 1390 1534">(3-metil-furan-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A94"	 <p data-bbox="440 1736 1390 1774">(4-metil-tiofen-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A95"	 <p data-bbox="440 1975 1390 2011">(5-metil-tiofen-2-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

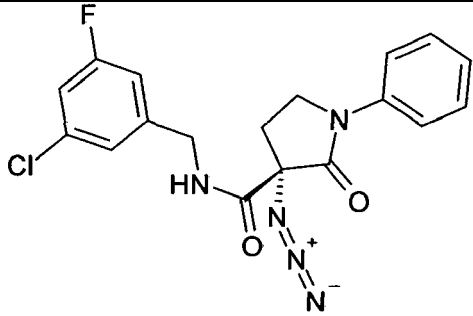
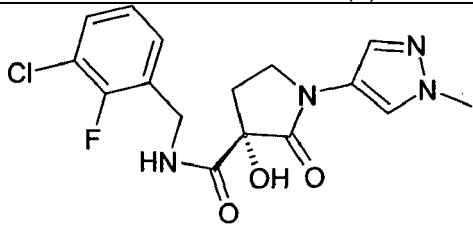
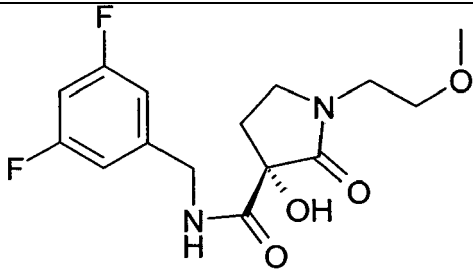
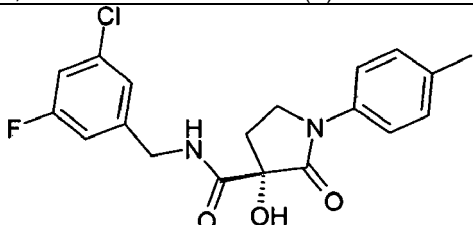
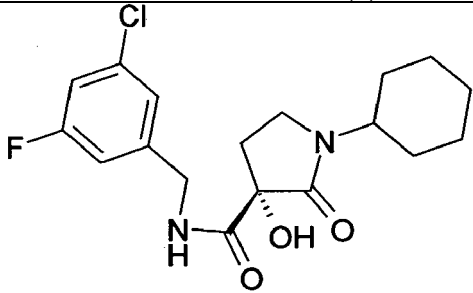
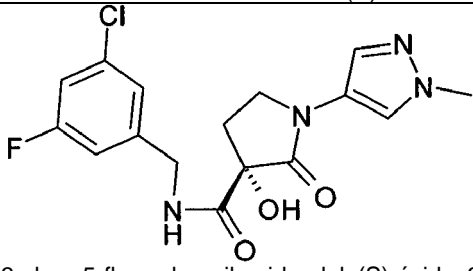
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A96"	 <p data-bbox="422 510 1412 539">3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A97"	 <p data-bbox="422 757 1412 786">3,5-dicloro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A98"	 <p data-bbox="422 1025 1412 1055">3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A99"	 <p data-bbox="422 1294 1412 1323">3,5-dicloro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A100"	 <p data-bbox="470 1563 1364 1592">3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A101"	 <p data-bbox="470 1809 1364 1839">3,5-dicloro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A102"	 <p data-bbox="454 2056 1380 2085">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-</p>

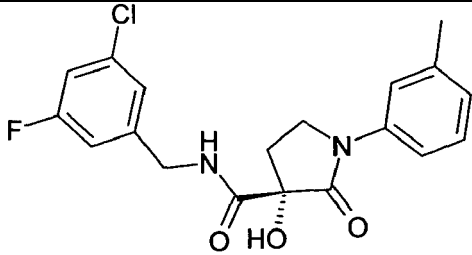
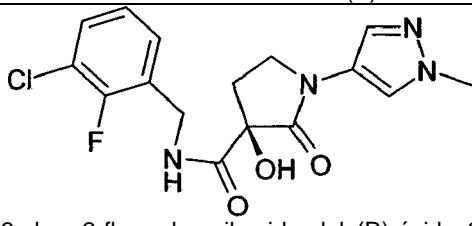
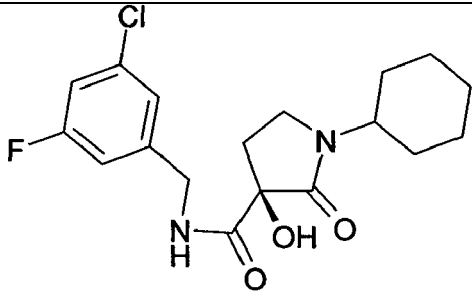
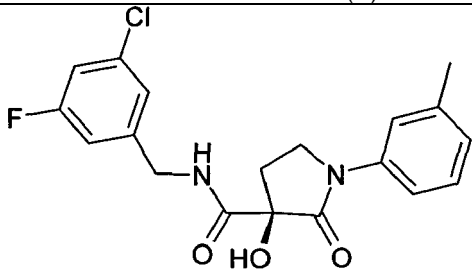
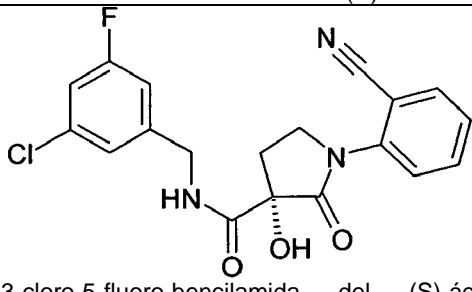
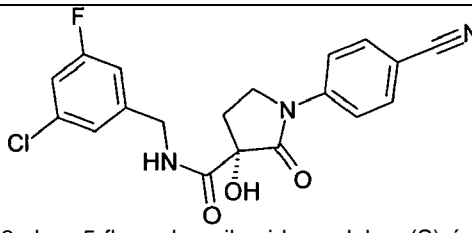
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A103"	<p style="text-align: center;">carboxílico</p>  <p style="text-align: center;">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A104"	 <p style="text-align: center;">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A105"	 <p style="text-align: center;">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A106"	 <p style="text-align: center;">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-quinolin-6-il-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A107"	 <p style="text-align: center;">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A108"	 <p style="text-align: center;">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-propil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A109"	 <p data-bbox="491 450 1342 479">fenilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A110"	 <p data-bbox="443 636 1390 687">(1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A111"	 <p data-bbox="411 920 1422 985">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A112"	 <p data-bbox="419 1218 1414 1283">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A113"	 <p data-bbox="443 1458 1390 1503">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-metil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A114"	 <p data-bbox="443 1727 1390 1765">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-propil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A115"	 <p data-bbox="475 1962 1358 2000">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

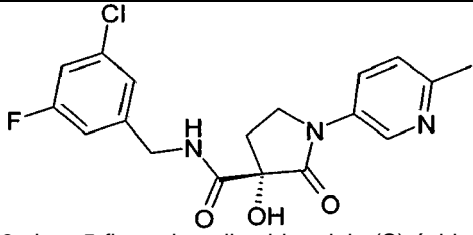
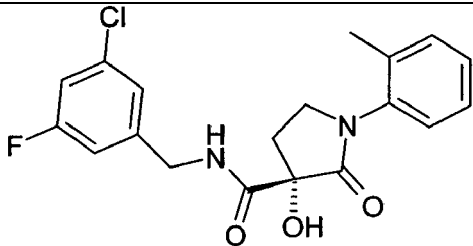
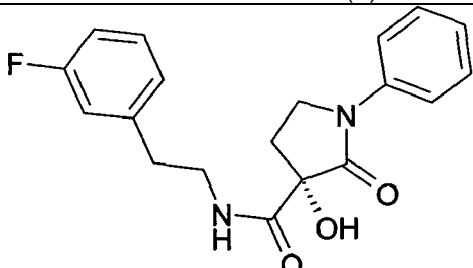
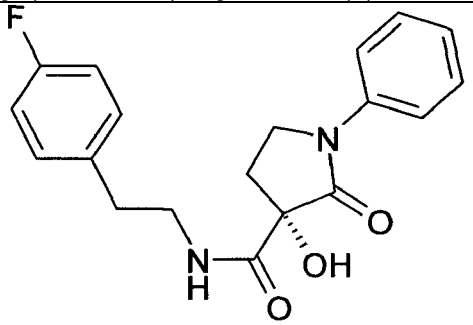
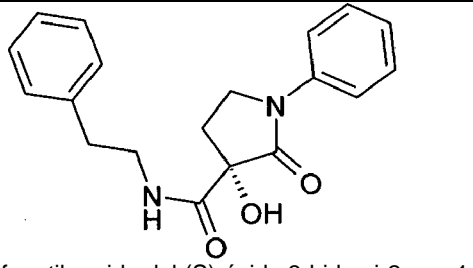
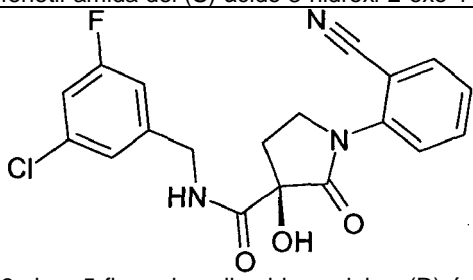
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A116"	 <p data-bbox="427 526 1404 584">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(2-metil-piridin-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A117"	 <p data-bbox="427 817 1404 842">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-etil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A118"	 <p data-bbox="427 1075 1404 1088">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-etil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A119"	 <p data-bbox="427 1321 1404 1335">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A120"	 <p data-bbox="427 1568 1404 1592">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-fluoro-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A150"	(3-cloro-5-fluoro-bencil)amida del ácido 3-azido-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A151"	(3-cloro-5-fluoro-bencil)amida del ácido 3-amino-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A162"	 <p data-bbox="414 1926 1404 1975">3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

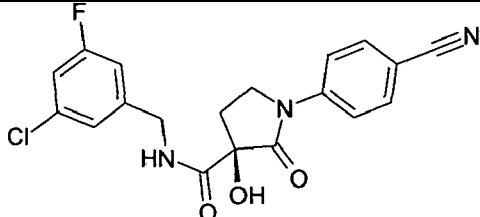
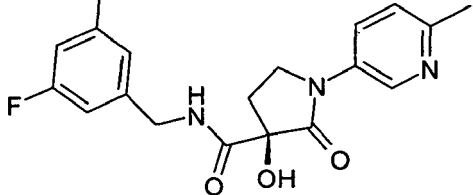
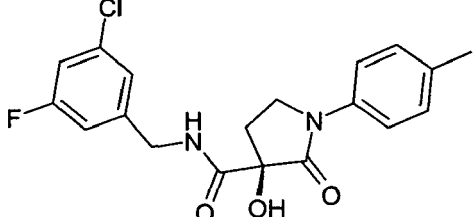
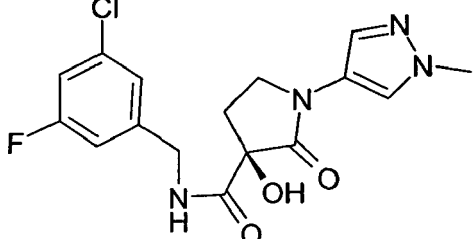
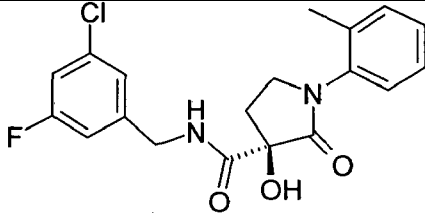
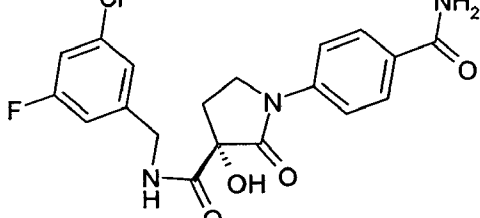
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A163"	 <p data-bbox="411 548 1420 600">3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A164"	 <p data-bbox="411 855 1420 907">3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A165"	 <p data-bbox="411 1162 1420 1191">3,5-bis-trifluorometil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A166"	 <p data-bbox="411 1447 1420 1476">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-amino 2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A167"	 <p data-bbox="411 1731 1420 1760">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A168"	 <p data-bbox="411 2016 1420 2036">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-amino-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

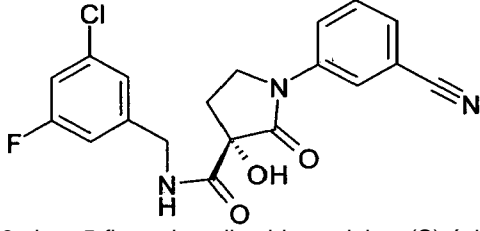
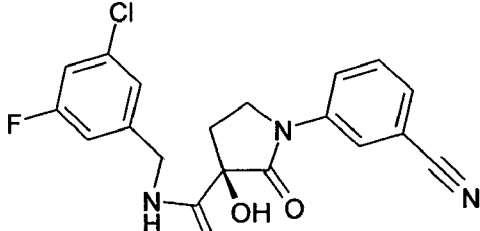
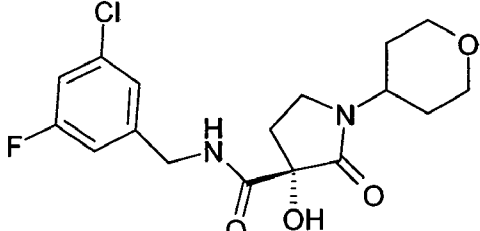
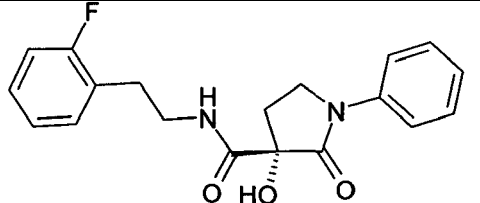
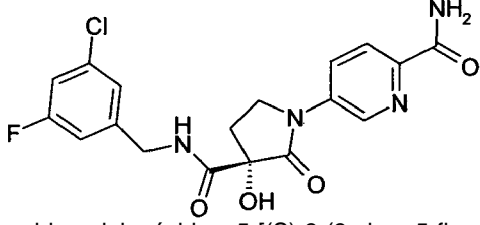
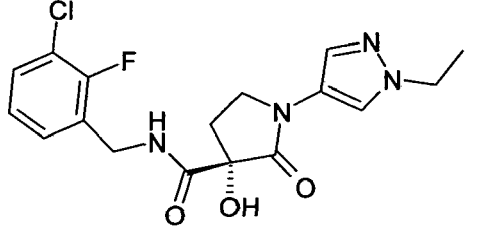
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A169"	 <p data-bbox="411 607 1329 629">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-azido-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A170"	 <p data-bbox="411 853 1426 904">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A171"	 <p data-bbox="411 1173 1402 1196">3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A172"	 <p data-bbox="411 1420 1355 1453">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A173"	 <p data-bbox="411 1744 1394 1767">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-ciclohexil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A174"	 <p data-bbox="411 2036 1426 2074">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

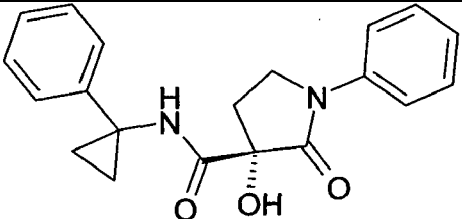
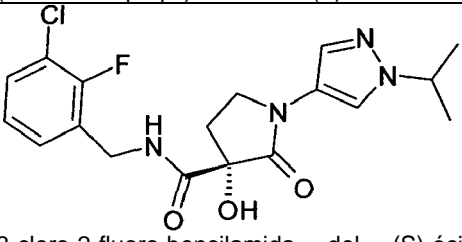
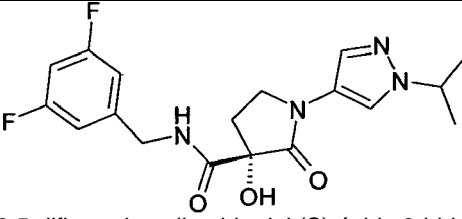
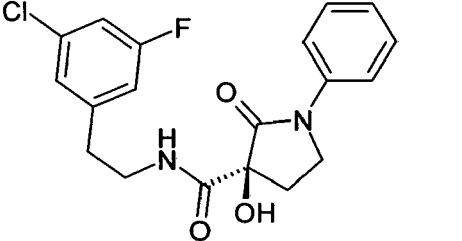
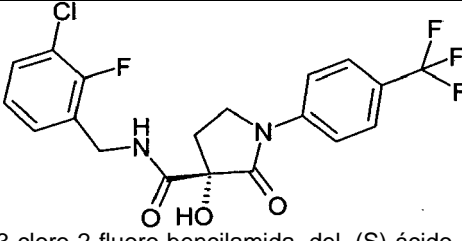
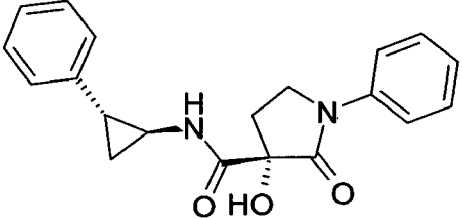
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A175"	 <p data-bbox="411 546 1362 568">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-m-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A176"	 <p data-bbox="411 792 1426 837">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A177"	 <p data-bbox="411 1128 1394 1151">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-ciclohexil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A178"	 <p data-bbox="411 1420 1362 1442">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-m-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A179"	 <p data-bbox="411 1733 1426 1771">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A180"	 <p data-bbox="411 2002 1426 2042">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

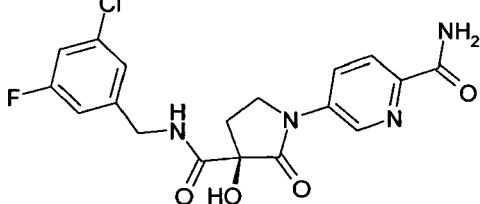
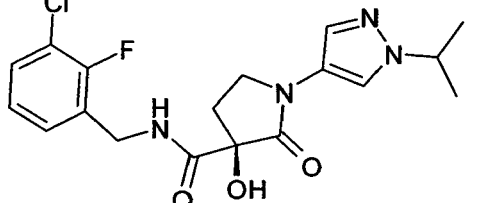
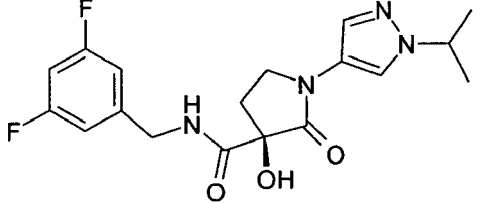
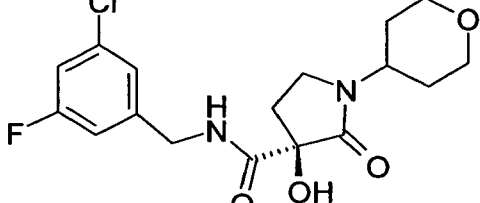
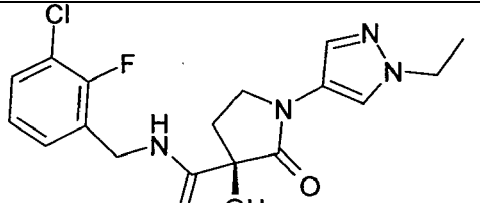
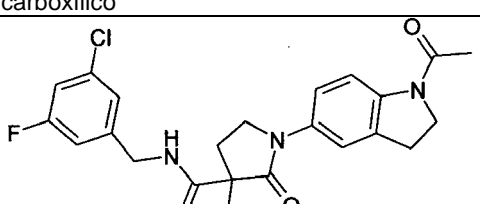


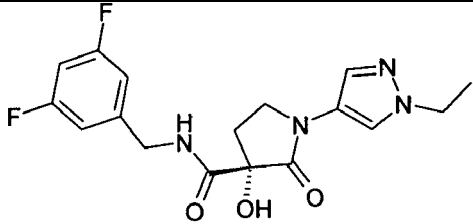
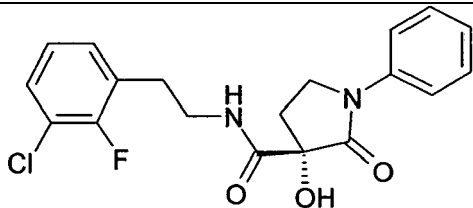
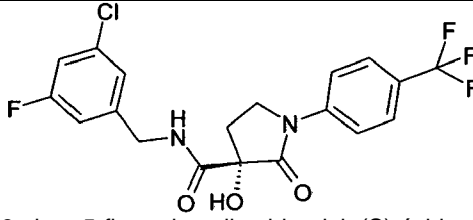
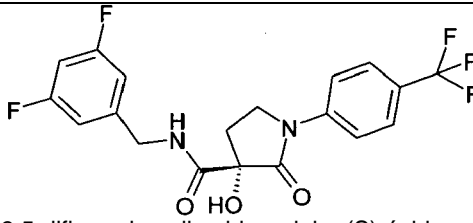
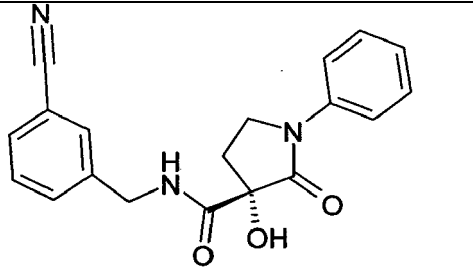
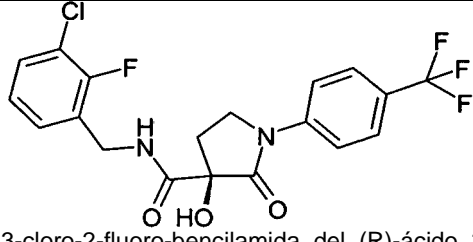
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A181"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A182"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-o-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A183"	 <p>[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A184"	 <p>[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A185"	 <p>fenetil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A186"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(2-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-</p>

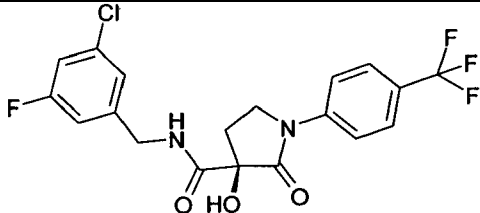
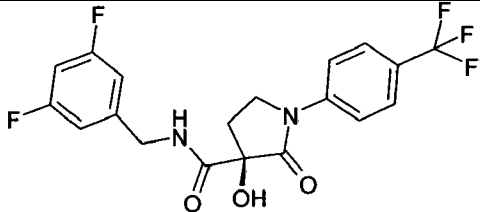
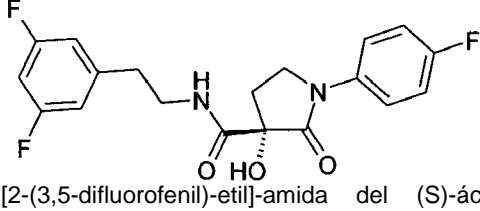
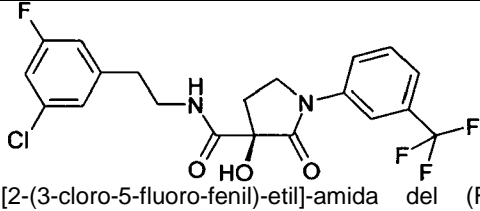
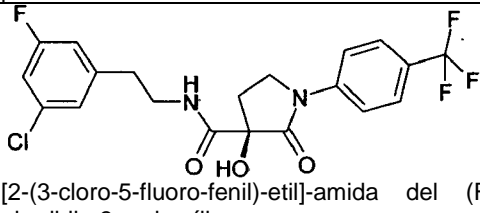
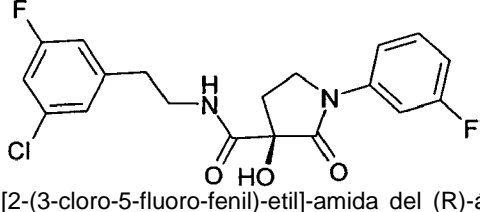
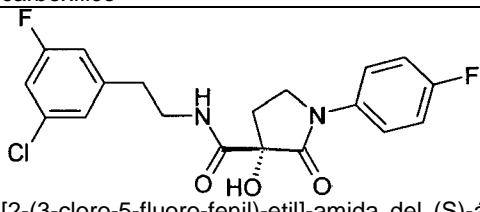
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A187"	<p data-bbox="403 300 528 329">carboxílico</p>  <p data-bbox="403 539 1420 595">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(4-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A188"	 <p data-bbox="403 817 1420 873">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A189"	 <p data-bbox="403 1095 1420 1128">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A190"	 <p data-bbox="403 1373 1420 1429">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A191"	 <p data-bbox="403 1650 1420 1684">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-o-tolil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A192"	 <p data-bbox="403 1906 1420 1964">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

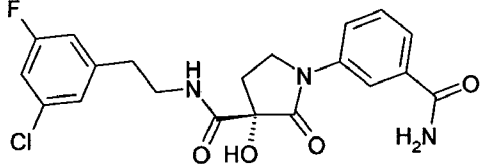
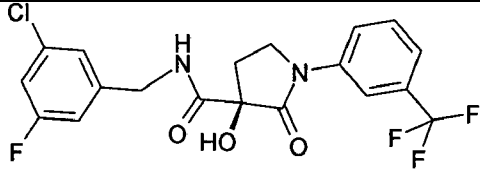
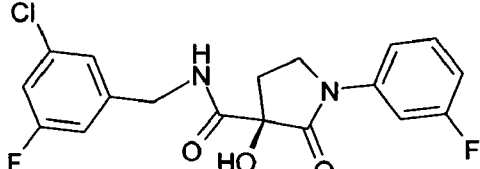
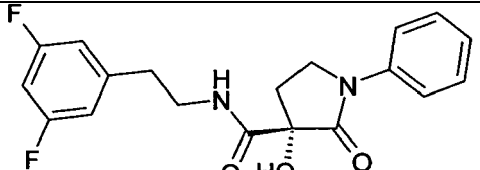
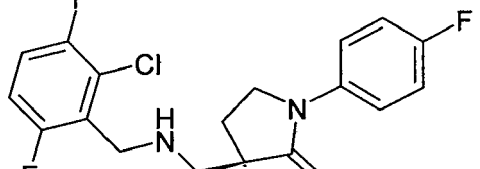
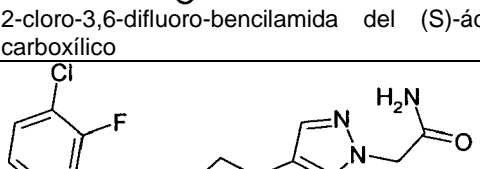
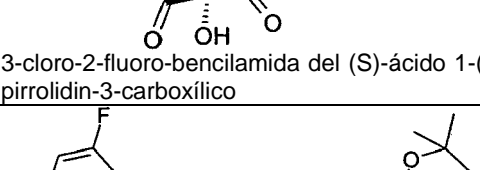
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A193"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A194"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A195"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahydro-piran-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A196"	 <p>[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A197"	 <p>amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencil-carbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piridin-2-carboxílico</p>
"A198"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A199"	 <p data-bbox="408 510 1310 539">(1-fenil-ciclopropil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A200"	 <p data-bbox="408 779 1426 824">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A201"	 <p data-bbox="408 1041 1426 1093">3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A202"	 <p data-bbox="408 1332 1426 1361">[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A203"	 <p data-bbox="408 1601 1426 1646">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A204"	 <p data-bbox="408 1863 1406 1888">((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

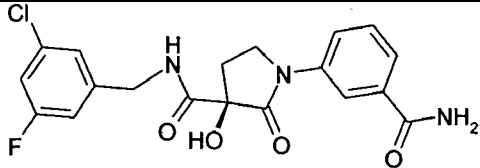
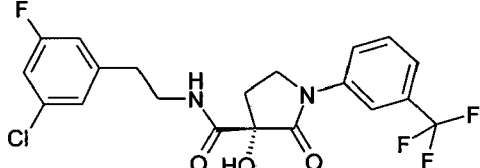
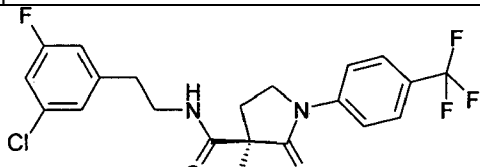
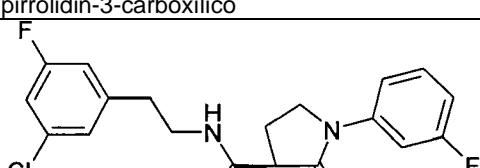
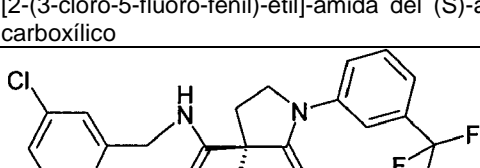
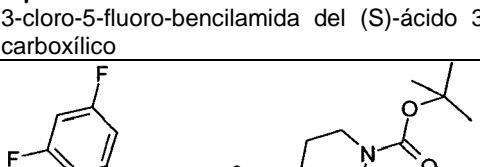
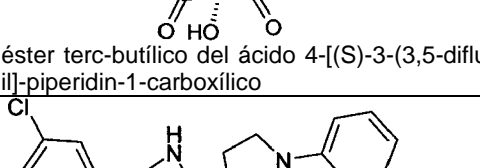
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A205"	 <p>amida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencil-carbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piridin-2-carboxílico</p>
"A206"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A207"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A208"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A209"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A210"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

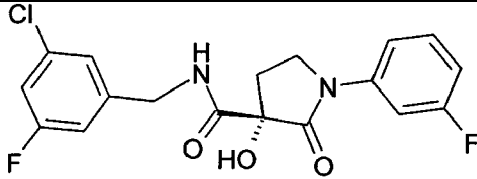
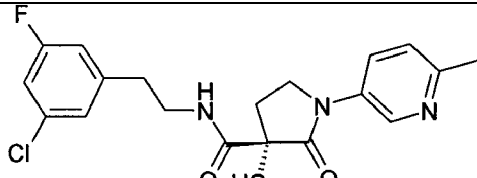
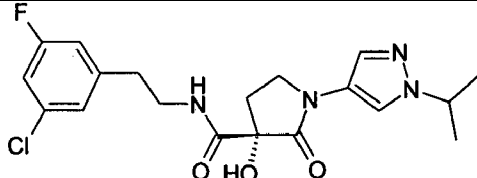
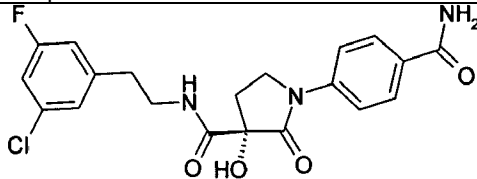
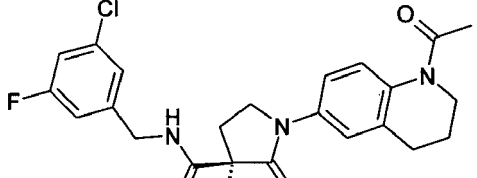
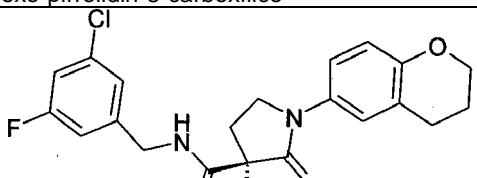
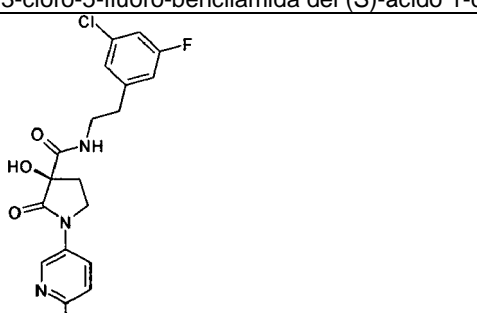
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A211"	 <p data-bbox="411 515 1420 566">3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A212"	 <p data-bbox="411 772 1420 801">[2-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A213"	 <p data-bbox="411 1019 1420 1066">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A214"	 <p data-bbox="411 1288 1420 1335">3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A215"	 <p data-bbox="411 1601 1420 1630">3-ciano-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A216"	 <p data-bbox="411 1870 1420 1906">3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>

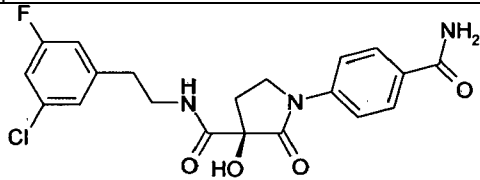
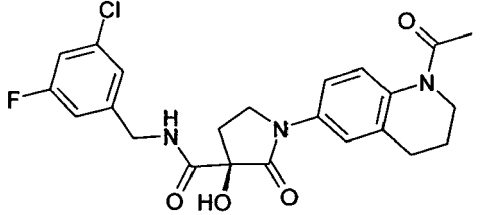
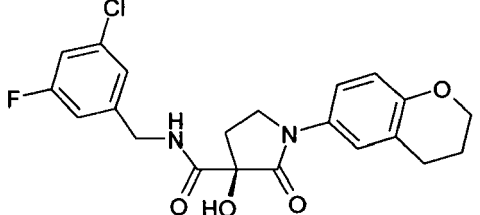
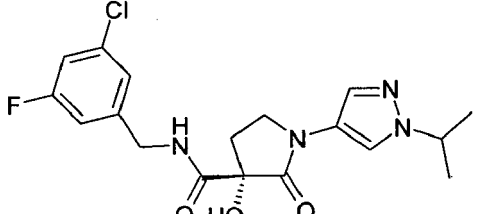
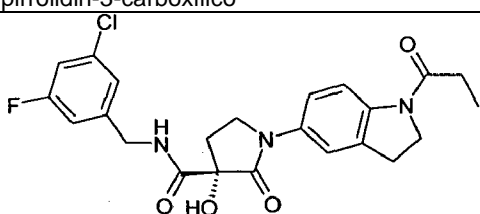
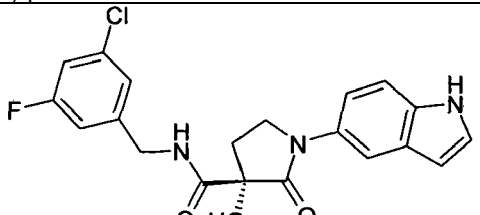
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A217"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A218"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A219"	 <p>[2-(3,5-difluorofenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A220"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A221"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A222"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 1-(3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A223"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

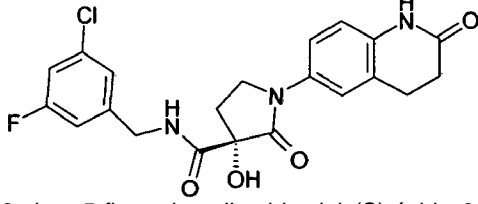
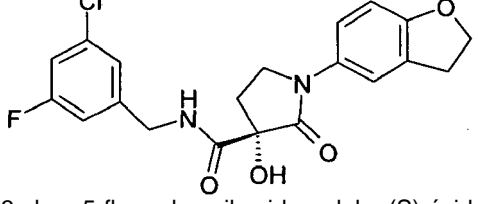
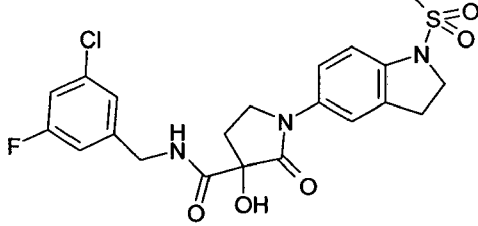
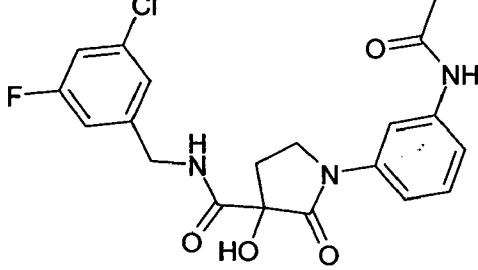
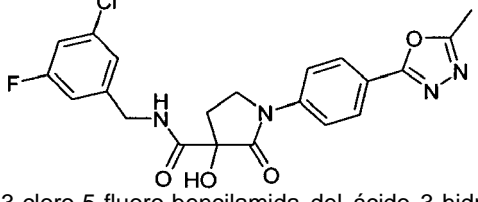
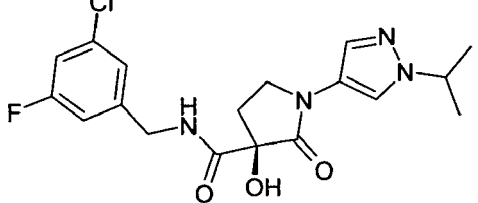
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A224"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A225"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A226"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A227"	 <p>[2-(3,5-difluorofenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A228"	 <p>2-cloro-3,6-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A229"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-carbamoil-metil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A230"	 <p>éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-difluoro-bencil-carbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>

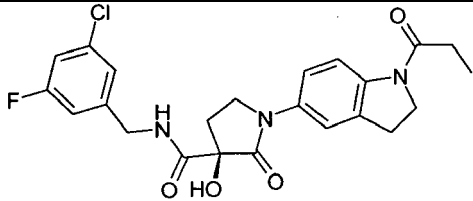
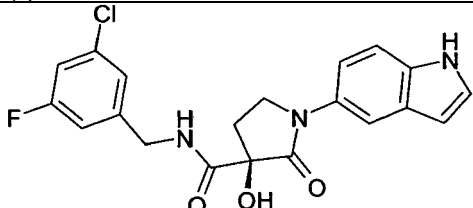
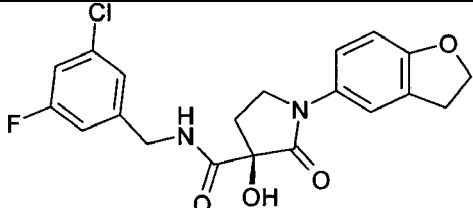
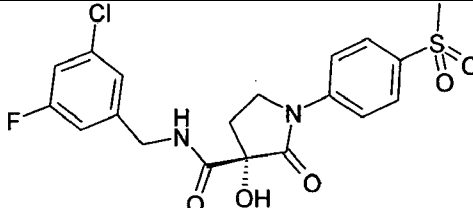
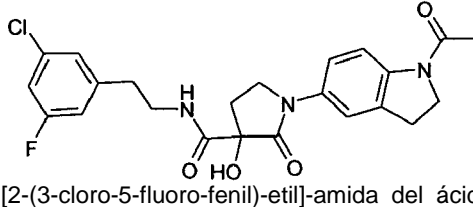
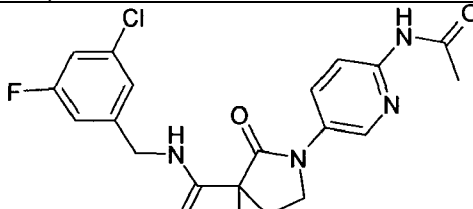


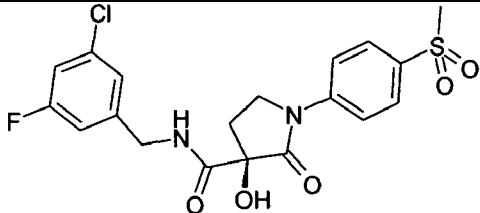
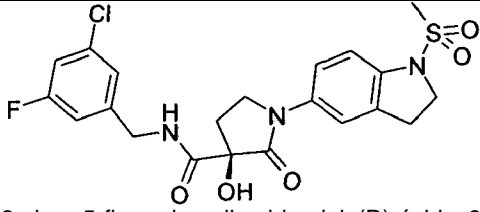
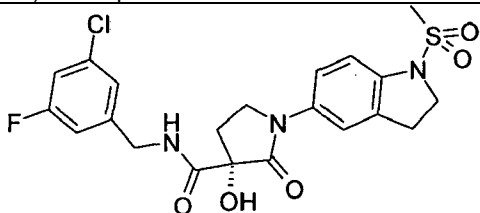
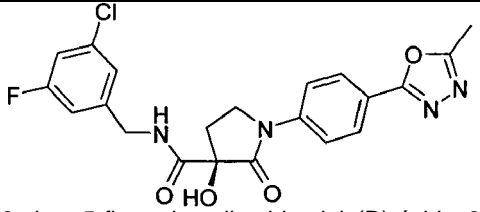
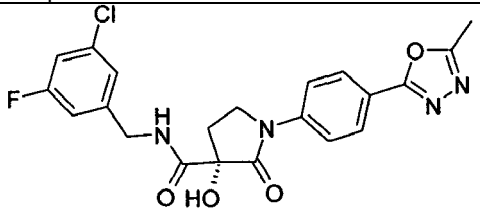
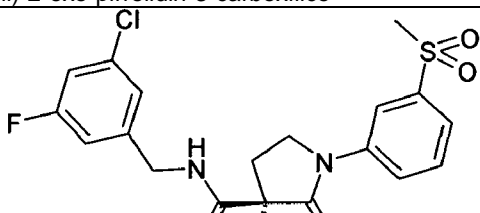
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A231"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A232"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A233"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A234"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A235"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A236"	 <p>éster terc-butílico del ácido 4-[(S)-3-(3,5-difluoro-bencil-carbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>
"A237"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

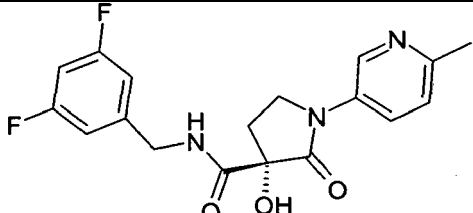
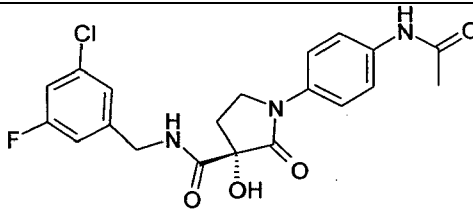
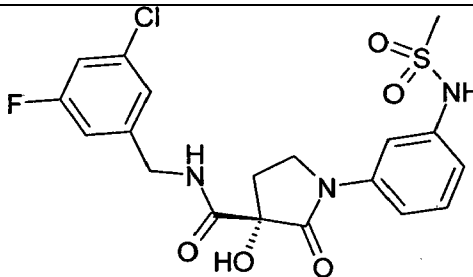
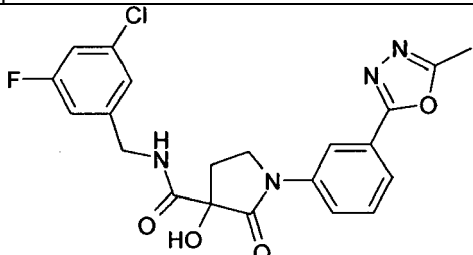
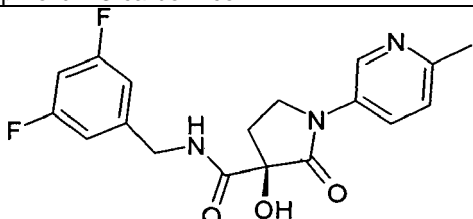
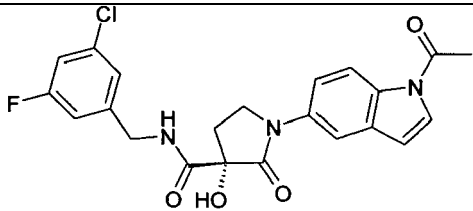
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A238"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(3-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A239"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A240"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A241"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (S)-ácido 1-(4-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A242"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A243"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-croman-6-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A244"	

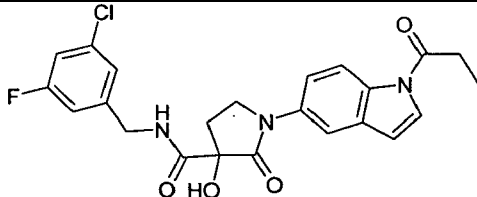
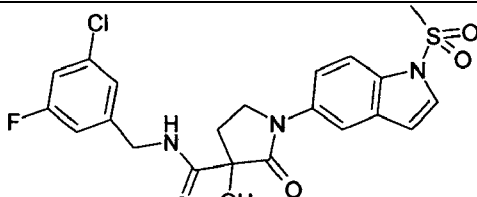
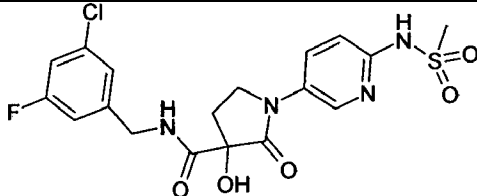
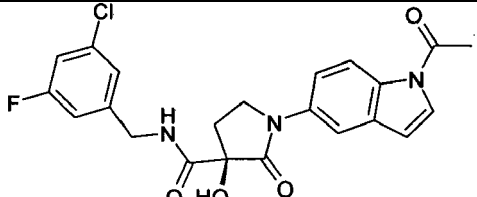
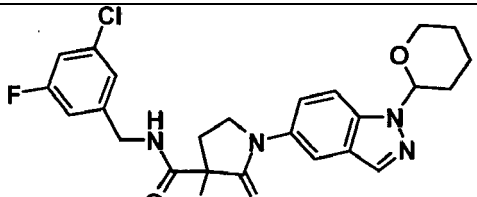
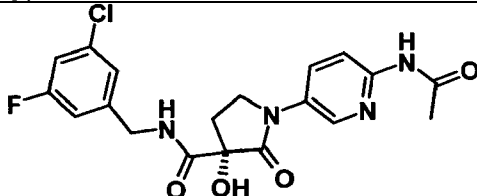
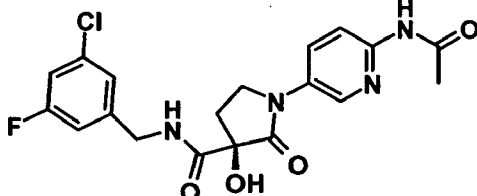
Compuesto n.º	Estructura / nombre
	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A245"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del (R)-ácido 1-(4-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A246"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A247"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-croman-6-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A248"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A249"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-propionil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A250"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A251"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A252"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A253"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metanosulfonyl-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A254"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-acetilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A255"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A256"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

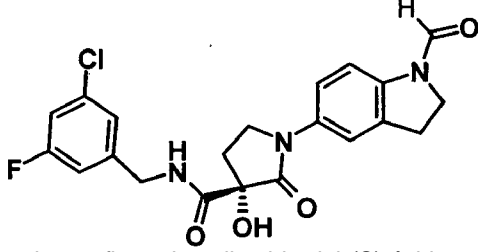
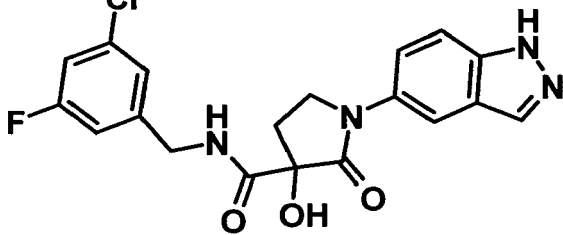
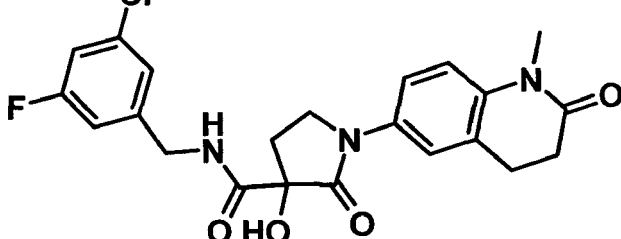
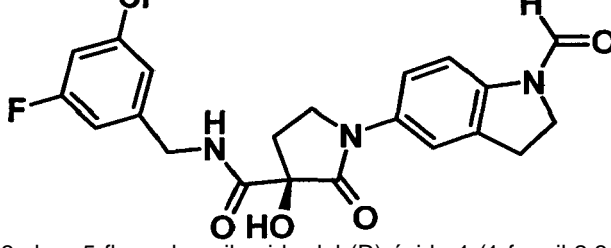
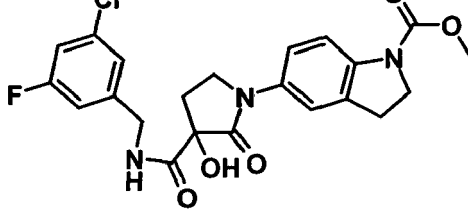
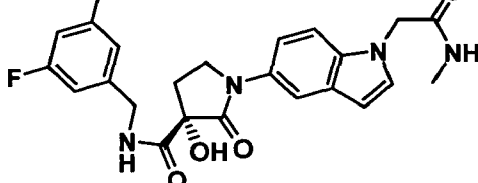
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A257"	 <p data-bbox="411 492 1420 544">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-propionil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A258"	 <p data-bbox="411 750 1420 813">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A259"	 <p data-bbox="411 1019 1420 1081">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A260"	 <p data-bbox="411 1288 1420 1350">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(4-metanosulfonil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A261"	 <p data-bbox="411 1556 1420 1585">[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A262"	 <p data-bbox="411 1792 1420 1870">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

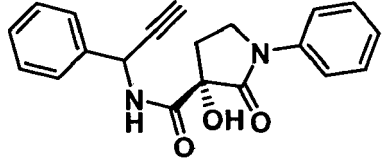
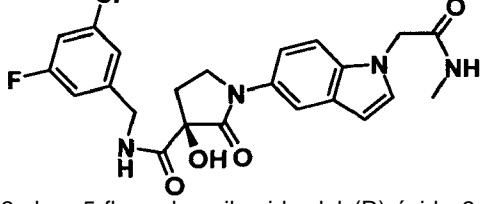
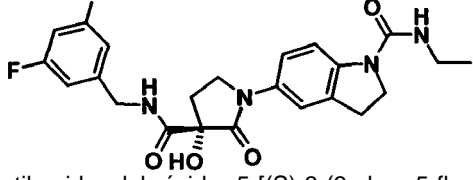
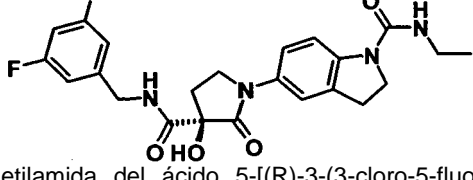
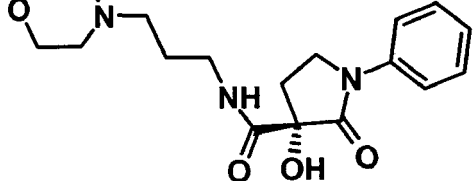
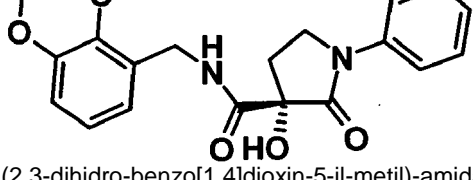
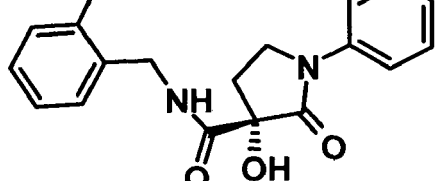
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A263"	 <p data-bbox="411 504 1420 562">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(4-metano-sulfonil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A264"	 <p data-bbox="411 772 1420 819">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metano-sulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A265"	 <p data-bbox="411 1030 1420 1088">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A266"	 <p data-bbox="411 1299 1420 1346">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A267"	 <p data-bbox="411 1556 1420 1603">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A268"	 <p data-bbox="411 1814 1420 1908">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(3-metanosulfonil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

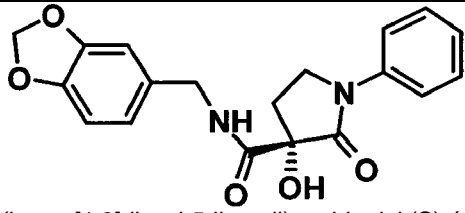
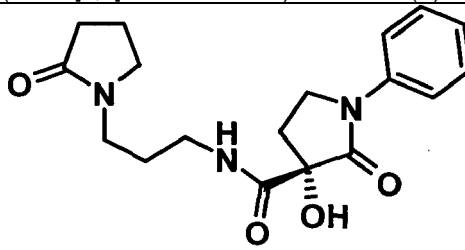
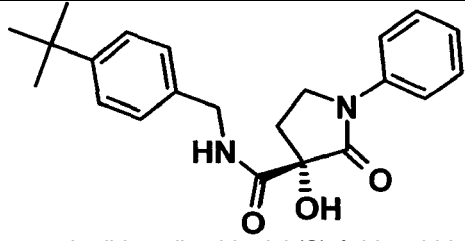
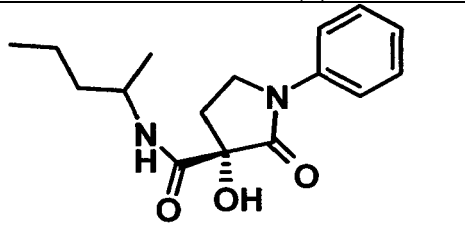
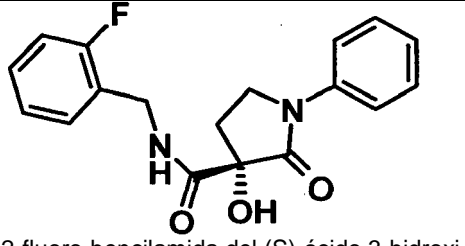
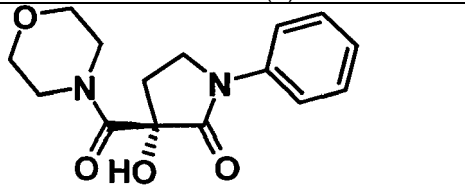
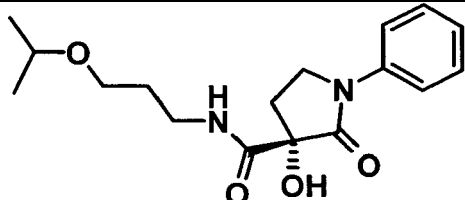
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A269"	 <p data-bbox="411 510 1428 566">3,5-difluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A270"	 <p data-bbox="411 777 1428 824">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(4-acetilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A271"	 <p data-bbox="411 1099 1428 1153">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(3-metanosulfonil-amino-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A272"	 <p data-bbox="411 1406 1428 1464">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A273"	 <p data-bbox="411 1682 1428 1742">3,5-difluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A274"	 <p data-bbox="411 1951 1428 2000">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-acetil-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

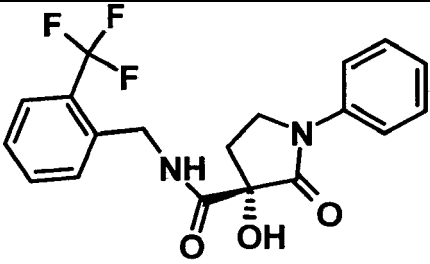
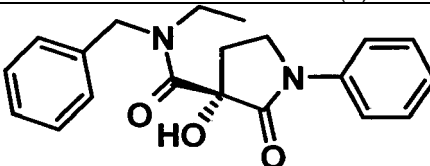
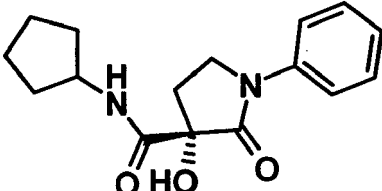
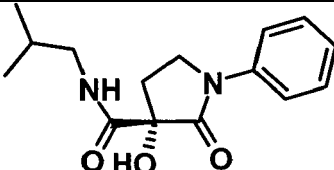
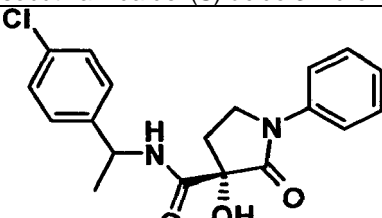
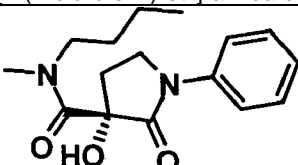
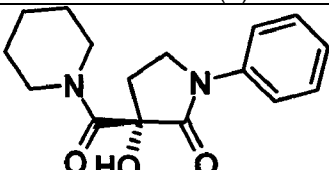
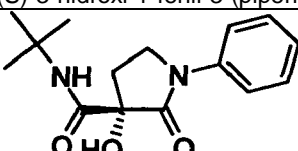
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A275"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-propionil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A276"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metanosulfonyl-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A277"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(6-metanosulfonyl-amino-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A278"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(1-acetil-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A279"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A280"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A281"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-</p>

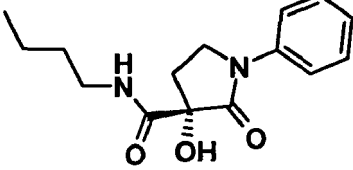
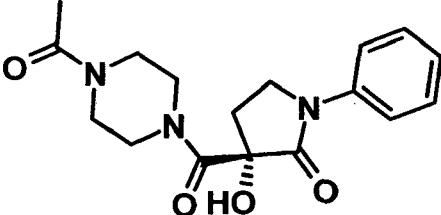
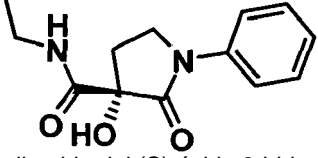
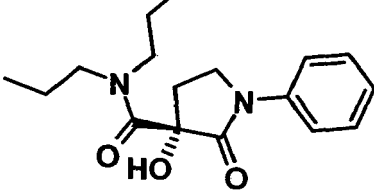
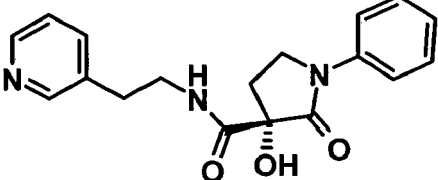
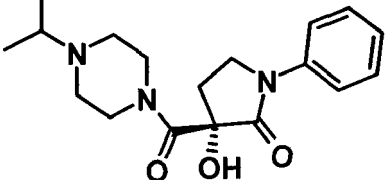
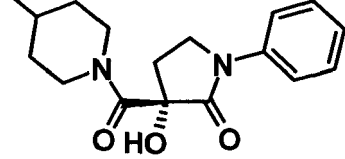
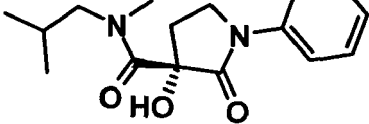


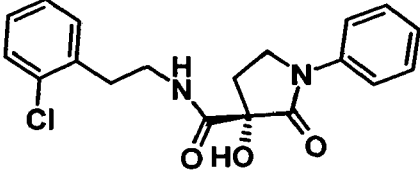
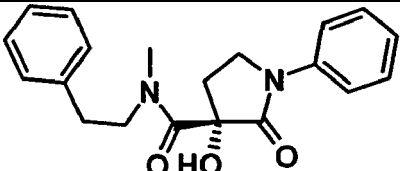
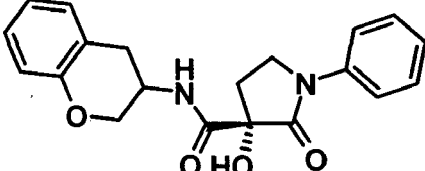
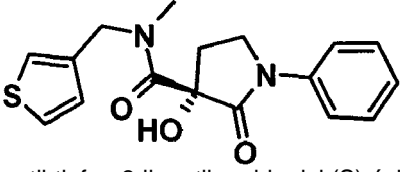
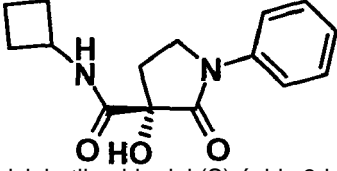
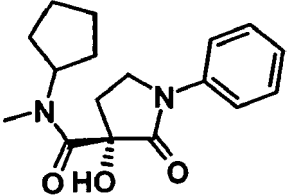
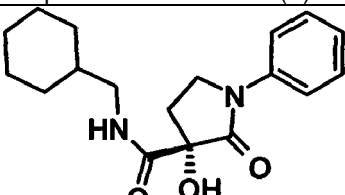
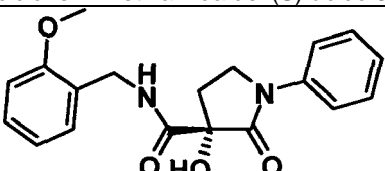
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A282"	<p data-bbox="411 297 647 327">pirrolidin-3-carboxílico</p>  <p data-bbox="411 577 1423 622">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 1-(1-formil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A283"	 <p data-bbox="411 878 1423 931">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A284"	 <p data-bbox="411 1191 1423 1249">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A285"	 <p data-bbox="411 1518 1423 1563">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 1-(1-formil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A286"	 <p data-bbox="411 1796 1423 1850">éster metílico del ácido 5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencil-carbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>
"A287"	

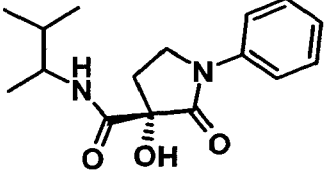
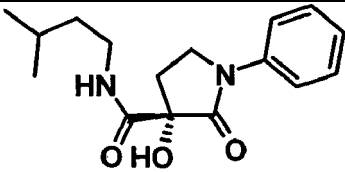
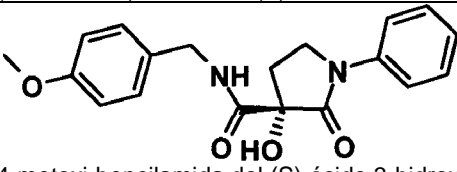
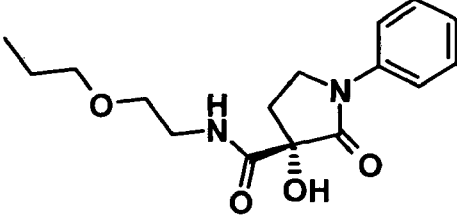
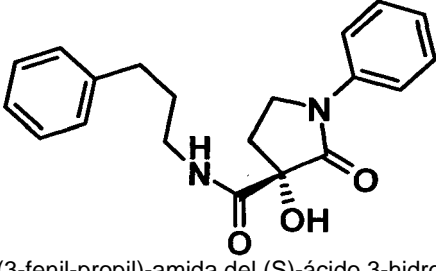
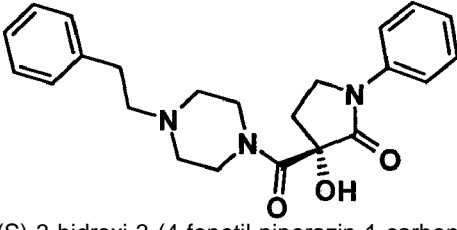
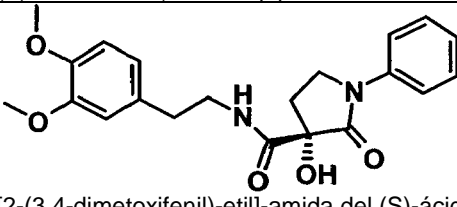
Compuesto n.º	Estructura / nombre
	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-carbamoil-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A288"	 <p>(1-fenil-prop-2-inil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A289"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-carbamoil-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A290"	 <p>etilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencil-carbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>
"A291"	 <p>etilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencil-carbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>
"A292"	 <p>(3-morfolin-4-ilpropil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A293"	 <p>(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A294"	 <p>2-cloro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

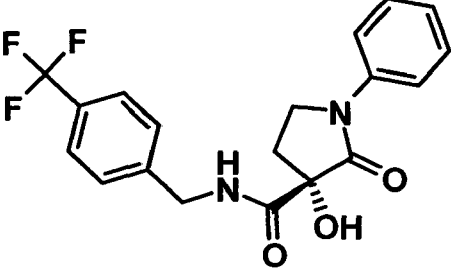
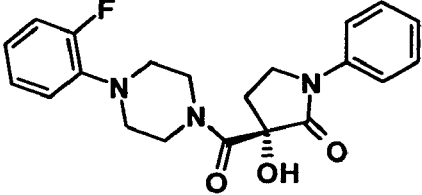
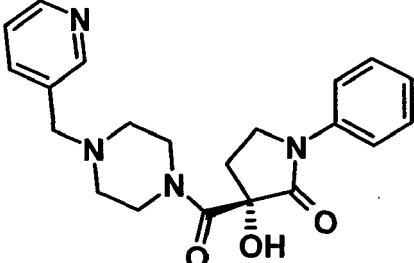
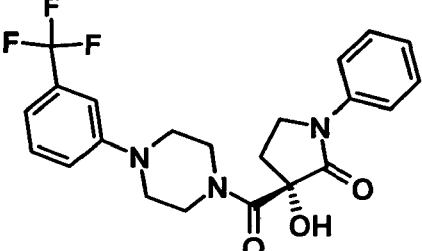
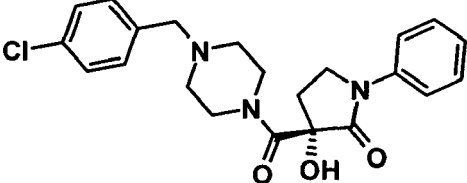
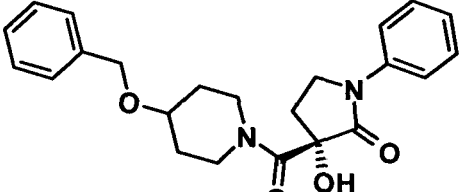
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A295"	 <p data-bbox="411 504 1404 524">(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A296"	 <p data-bbox="411 772 1420 824">[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A297"	 <p data-bbox="411 1064 1292 1084">4-terc-butil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A298"	 <p data-bbox="411 1310 1244 1335">(1-metil-butil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A299"	 <p data-bbox="411 1579 1260 1594">2-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A300"	 <p data-bbox="411 1780 1021 1805">(S)-3-hidroxi-3-(morfolin-4-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A301"	 <p data-bbox="411 2004 1324 2033">(3-isopropoxi-propil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A302"	 <p data-bbox="411 555 1434 577">2-trifluoro-metil-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A303"	 <p data-bbox="411 741 1434 775">bencil-etil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A304"	 <p data-bbox="411 965 1434 999">ciclopentilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A305"	 <p data-bbox="411 1167 1434 1196">isobutil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A306"	 <p data-bbox="411 1413 1434 1451">[1-(4-clorofenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A307"	 <p data-bbox="411 1615 1434 1648">butil-metil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A308"	 <p data-bbox="411 1816 1434 1845">(S)-3-hidroxi-1-fenil-3-(piperidin-1-carbonil)-pirrolidin-2-ona</p>
"A309"	 <p data-bbox="411 1995 1434 2029">terc-butilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

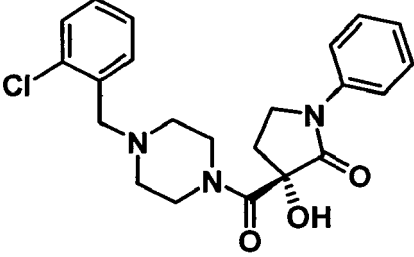
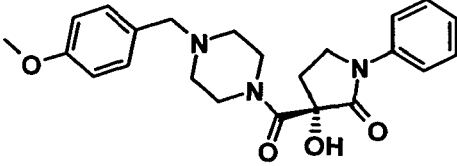
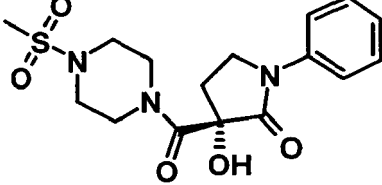
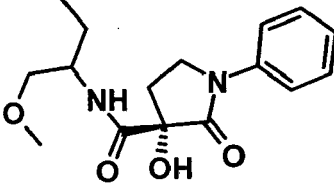
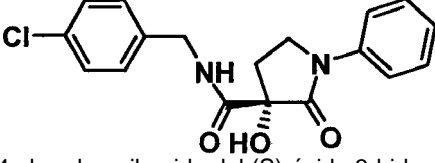
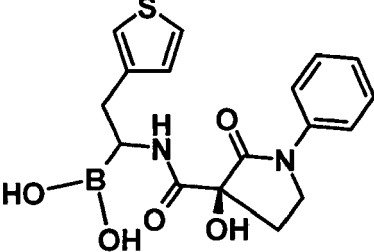
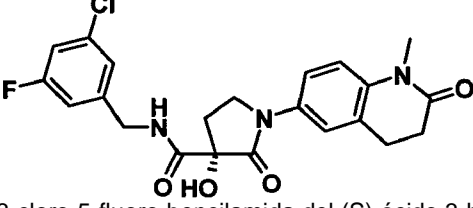
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A310"	 <p>butilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A311"	 <p>(S)-3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A312"	 <p>etilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A313"	 <p>dipropilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A314"	 <p>(2-piridin-3-il-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A315"	 <p>(S)-3-hidroxi-3-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A316"	 <p>(S)-3-hidroxi-3-(4-metil-piperidin-1-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A317"	 <p>isobutil-metil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

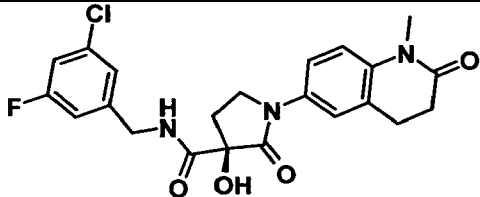
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A318"	 <p data-bbox="411 472 1321 488">[2-(2-clorofenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A319"	 <p data-bbox="411 667 1238 696">metil-fenetil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A320"	 <p data-bbox="411 875 1225 904">croman-3-ilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A321"	 <p data-bbox="411 1084 1331 1099">metil-tiofen-3-il-metil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A322"	 <p data-bbox="411 1279 1198 1294">ciclobutilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A323"	 <p data-bbox="411 1496 1278 1512">ciclopentil-metil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A324"	 <p data-bbox="411 1736 1273 1751">ciclohexil-metil-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A325"	 <p data-bbox="411 1921 1270 1951">2-metoxi-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A326"	 <p data-bbox="411 472 1300 488">(1,2-dimetilpropil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A327"	 <p data-bbox="411 667 1252 683">(3-metil-butil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A328"	 <p data-bbox="411 862 1268 878">4-metoxi-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A329"	 <p data-bbox="411 1102 1268 1122">(2-propoxi-etil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A330"	 <p data-bbox="411 1400 1268 1415">(3-fenil-propil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A331"	 <p data-bbox="411 1644 1141 1659">(S)-3-hidroxi-3-(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A332"	 <p data-bbox="411 1865 1380 1881">[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>

Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A333"	 <p data-bbox="411 568 1428 591">(S)-3-[4-(2,2,2-trifluorobencil)amido]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A334"	 <p data-bbox="411 792 1428 815">(S)-3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A335"	 <p data-bbox="411 1084 1428 1120">(S)-3-hidroxi-1-fenil-3-[4-(3-piridin-3-il-metil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-2-ona</p>
"A336"	 <p data-bbox="411 1375 1428 1411">(S)-3-hidroxi-1-fenil-3-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-2-ona</p>
"A337"	 <p data-bbox="411 1599 1428 1626">(S)-3-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-carbonil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A338"	 <p data-bbox="411 1823 1428 1863">(S)-3-(4-benciloxi-piperidin-1-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>



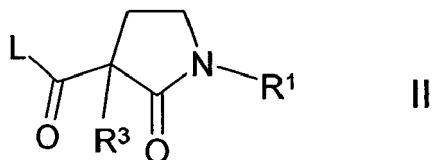
Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A339"	 <p>(S)-3-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-carbonil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A340"	 <p>(S)-3-hidroxi-3-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-carbonil]-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A341"	 <p>(S)-3-hidroxi-3-(4-metanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>
"A342"	 <p>(1-metoximetil-propil)-amida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A343"	 <p>4-cloro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"A344"	 <p>ácido [1-[[3(S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carbonil]amino]-2-(3-tienil)etil]borónico</p>
"A345"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (S)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

Compuesto n.º	Estructura / nombre
"A346"	 <p data-bbox="411 488 1422 542">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del (R)-ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

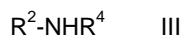
3. Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-2 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L significa Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente que puede reaccionar o libre,

10 con un compuesto de fórmula III

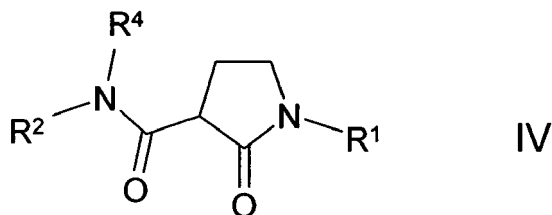


en la que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que R<sup>3</sup> significa OH,

15 se oxida un compuesto de fórmula IV



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

c) se convierte un resto R<sup>3</sup> en otro resto R<sup>3</sup>, intercambiando un grupo OH por un átomo de halógeno,

20 o se intercambio un átomo de halógeno por N<sub>3</sub>,

y/o se convierte una base o un ácido de fórmula I en una de sus sales.

4. Fármaco, que contiene al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1-2 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el

caso vehículos y/o excipientes.

- 5 5. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1-2, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para el tratamiento de tumores, metástasis tumorales, enfermedades proliferativas de las células mesangiales, hemangioma, retinopatía proliferativa, artritis reumatoide, neovascularización aterosclerótica, psoriasis, neovascularización ocular, osteoporosis, diabetes y obesidad, leucemia linfoide, linfoma, malaria y hipertrofia prostática.
- 10 6. Compuestos según la reivindicación 5, en los que la enfermedad tumoral se selecciona del grupo del epitelio escamoso simple, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe, del pulmón, de la piel, leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de mama, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.
- 15 7. Compuestos de fórmula I según reivindicación 1-2 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para su uso para el tratamiento de tumores, en los que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador del receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidores de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa de VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa así como 10) inhibidores de la angiogénesis adicionales.
- 20 8. Compuestos de fórmula I según reivindicación 1-2 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para su uso para el tratamiento de tumores, en los que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador del receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidores de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa de VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa así como 10) inhibidores de la angiogénesis adicionales.
- 25