

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 953**

51 Int. Cl.:

C07D 223/08	(2006.01)	C07D 207/26	(2006.01)
C07D 223/10	(2006.01)	C07D 211/74	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 211/76	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	A61K 31/402	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/4025	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)		
C07D 403/10	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 207/24	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2013 PCT/EP2013/000867**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13149704**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2013 E 13711291 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2834221**

54 Título: **Amidas cíclicas como inhibidores de MetAP-2**

30 Prioridad:

04.04.2012 DE 102012006884

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

27.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEINRICH, TIMO;
ZENKE, FRANK;
KRIER, MIREILLE;
FRIESE-HAMIM, MANJA y
SEENISAMY, JEYAPRAKASHNARAYANAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

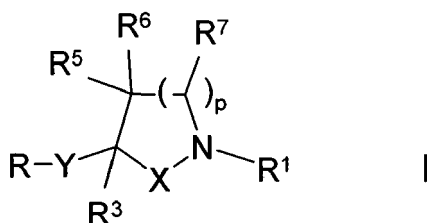
ES 2 587 953 T3

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

Amidas cíclicas como inhibidores de MetAP-2

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



- 5 en la que
- R significa NR^2R^4 , Alk, $C(=CH_2)[C(R^4)_2]_nAr^2$, Het^2 , $O[C(R^4)_2]_nAr^2$ u OA,
- X significa CO o CH_2 ,
- Y significa CO o CH_2 ,
- 10 R^1 significa H, $[C(R^4)_2]_nAr^1$, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nCyc$, $[C(R^4)_2]_nCOOH$, $[C(R^4)_2]_nCONHAr^1$, $[C(R^4)_2]_nCONH_2$, $[C(R^4)_2]_nNHA$, $[C(R^4)_2]_nNA_2$, $O[C(R^4)_2]_nAr^1$, $[C(R^4)_2]_nOR^7$, $[C(R^4)_2]_nCOO(CH_2)_nAr^1$, $[C(R^4)_2]_nCOOA$, $[C(R^4)_2]_nCONH[C(R^4)_2]_pCON(R^4)_2$ o $[C(R^4)_2]_nCONHCR^4[(CH_2)_nN(R^4)_2]CON(R^4)_2$,
- R^2 significa H, $[C(R^4)_2]_nAr^2$, $(CH_2)_nCOHet^1$, $(CH_2)_nCOAr^2$, $(CH_2)_mNA_2$ o $(CH_2)_nHet$,
- R^3 significa OH u OCOA,
- R^4 significa H o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,
- 15 R^2 y R^4 juntos también significan alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, pudiendo también estar un grupo CH_2 reemplazado por $N(CH_2)_mOH$ o SO_2 ,
- R^5 , R^6 en cada caso independientemente entre sí significan H, F o A,
- R^5 y R^6 juntos también significan alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, pudiendo también estar un grupo CH_2 reemplazado por NCOA u O,
- 20 R^7 significa H o A,
- Ar^1 significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, OH, OA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, $NHSO_2A$, $CONHCyc$, $NHSO_2Cyc$, $CONHAr^2$, $COHet^1$ y/o $NASO_2A$,
- Ar^2 significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, $CONH_2$, y/u OAr^3 ,
- Ar^3 significa fenilo no sustituido o monosustituido con NH_2 ,
- 25 Het significa un heterociclo con uno o dos núcleos saturado, insaturado o aromático con de 1 a 4 átomos de N y/u O y/o S, no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONA_2$, $NHCOA$, COA, CHO, Het^1 , SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , $CONHNH_2$, $CONHAr^3$, =O y/o Ar^3 ,
- 30 Het^1 significa heterociclo saturado con un núcleo con de 1 a 4 átomos de N y/u O y/o S, no sustituido o mono-, di- o trisustituido con =O y/o COOA,
- Het^2 significa isoindolilo,
- A significa alquilo no ramificado 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, $CONA_2$, CONHA y/o $CONH_2$, y/o en el

que uno o dos grupos CH y/o CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O, o Cyc,

Alk significa alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C

Cyc significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C no sustituido o mono-, di- o trisustituido con NHCOA, NHSO₂, OH, OA, A, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH y/o CONHA,

5 Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 1, 2, 3 ó 4,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,

p significa 1, 2 ó 3,

10 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, excluyendo los siguientes compuestos:

éster metílico del ácido 3-hidroxipiperidin-3-carboxílico,

éster terc-butílico y metílico del ácido 3-hidroxipiperidin-1,3-dicarboxílico,

éster terc-butílico del ácido 3-alil-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico,

éster terc-butílico del ácido 3-alil-3-hidroxipiperidin-1-carboxílico.

15 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.

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

20 En particular muestran una acción reguladora, moduladora e/o inhibidora sobre metaloproteasas, preferiblemente sobre la metionina aminopeptidasa (MetAP), especialmente sobre el subtipo MetAP-2.

Pueden utilizarse como fármaco contra el cáncer pero también como fármaco, que influye positivamente sobre el metabolismo de las grasas, pero también como fármaco contra inflamaciones.

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).

25 Se conocen otras pirrolidinonas hidroxisustituidas por:

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

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

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;

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

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

Se describen otros derivados de pirrolidina como inhibidores de METAP-2 en el documento WO 2010/003475 A2.

En el documento WO 2012/033956 A1 se describen derivados de hidroxipiperidina, que se emplean como compuestos intermedios para la producción de agonistas de muscarina.

35 A.I. Moskalenko *et al.*, Russian Journal of Organic Chemistry, 2011, vol. 47, No. 7, págs. 1091-1096, describen derivados de 3-hidroxipirrolidina, que se emplean como compuestos intermedios para la producción de derivados de

tetrahidrofurano espirocíclicos.

El desarrollo de inhibidores de MetAP-2 en el tratamiento de cáncer está descrito por S.-Q. Yin *et al.* in *Current Medicinal Chemistry*, 2012, 19, 1021-1035.

5 En el documento WO 01/79157 se describen N-alcoxiámidas e hidracidas sustituidas, que presentan actividad inhibidora de MetAP-2 y pueden utilizarse para la inhibición de 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.

10 En el documento 2008/011114 se describen compuestos como inhibidores de angiogénesis e inhibidores de MetAP-2, que pueden utilizarse para el tratamiento de leucemia linfocítica y linfoma.

15 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, 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).

20 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 modificación aminoterminal de polipéptidos naciotes 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 naciotes especialmente cuando el penúltimo aminoácido es pequeño y no tiene carga (por ejemplo Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Pro o Cys).

30 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.

35 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 como por ejemplo, carcinomas de los pulmones, del páncreas, de la tiroides, de la vejiga o del colon, enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mielocítica) o adenomas (por ejemplo adenoma vellosos de colon).

40 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.

45 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.

5 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.

10 La susceptibilidad de una determinada célula 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 15 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.

20 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.

25 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 utilizarse 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.

30 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.

Los compuestos según la invención también pueden utilizarse para el tratamiento de 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.

35 Los compuestos según la invención también pueden utilizarse para el tratamiento de hipertrofia prostática benigna.

El uso de inhibidores de Met-AP2 (compuestos de tipo fumagilina) para el tratamiento de la obesidad también se describe en el documento WO 2011/085198 A1.

Por compuestos de fórmula I se entienden también los hidratos y solvatos de estos compuestos.

40 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.

La invención por supuesto también abarca los solvatos de las sales de los compuestos de fórmula I, como por ejemplo el hidrato de clorhidrato.

45 Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención.

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:

5 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.

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 o 1:1000.

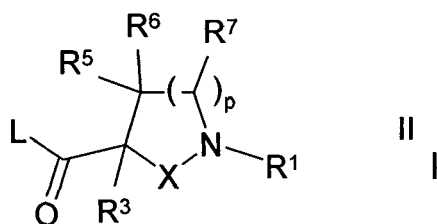
10 De manera especialmente preferible se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

El objeto de la invención son 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

a) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que

15 Y significa CO y R significa NR^2R^4 ,

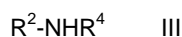
se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que X, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y p tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente que puede reaccionar,

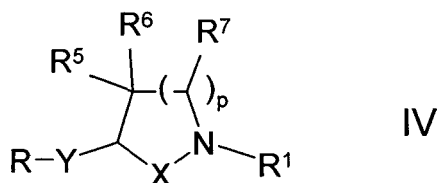
20 con un compuesto de fórmula III



en la que R^2 y R^4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) se oxida un compuesto de fórmula IV



25

en la que R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R, X, Y y p tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

c) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que X e Y significan CH_2 ,

se reduce un compuesto de fórmula I, en la que X e Y significan CO,

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

Anteriormente y a continuación, los restos R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R, X, Y y p tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

5 A significa alquilo, no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 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.

10 Preferiblemente A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl, y/o en el que uno o dos grupos CH y/o CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por O.

Se prefiere muy especialmente que A signifique 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.

15 Alquilo cíclico significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R significa preferiblemente NR^2R^4 , además de Alk, $C(=CH_2)[C(R^4)_2]_nAr^2$ o Het^2 .

R significa de manera especialmente preferible NR^2R^4 , de manera muy especialmente preferible $NHCH_2Ar^2$.

X significa preferiblemente CO, además de CH_2 .

Y significa preferiblemente CO, además de CH_2 .

20 R^1 significa preferiblemente $[C(R^4)_2]_nAr^1$, $(CH_2)_nHet$ o $(CH_2)_nCyc$, además de $[C(R^4)_2]_nCOOH$, $[C(R^4)_2]_nCONHAr^1$, $[C(R^4)_2]_nCONH_2$, $[C(R^4)_2]_nNHA$ o $[C(R^4)_2]_nNA_2$.

R^4 significa preferiblemente H, metilo, etilo o propilo, de manera muy especialmente preferible H o metilo.

25 Ar^1 significa por ejemplo fenilo, 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-aminocarbonilfenilo, 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 o 2,5-difluoro-4-bromofenilo.

30 Ar^2 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-aminocarbonilfenilo,

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.

Ar^2 significa además de manera especialmente preferible un fenilo mono- o disustituido con Hal.

35 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-benzimidazolilo, 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-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 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 totalmente hidratados.

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-dioxano, 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-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

Het significa además preferiblemente pirazinilo, pirazolilo, benzimidazolilo, piridilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, tetrahidropirano, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indazolilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzofuranilo, azetidino, 3-azabicyclo[3.2.0]hexilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, 2,3-dihidro-benzo-isotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-benzotiazinilo o hexahidro-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OA, CN, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, NHCOA, COA, CHO, Het¹, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, CONHNH₂, CONHAr³, =O y/o Ar³.

Het¹ significa preferiblemente piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 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/o OA.

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

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.

Correspondiente a esto, son objeto de la invención especialmente cualquiera de los compuestos de fórmula I, en la 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 lc, 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 Het significa pirazinilo, pirazolilo, benzimidazolilo, piridilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, tetrahidropirano, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidro-quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzofuranilo, azetidino, 3-aza-bicyclo[3.2.0]hexilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, 2,3-dihidro-benzo-isotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-benzo-tiazinilo o hexahidro-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OA, CN, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, NHCOA, COA, CHO, Het¹, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, CONHNH₂, CONHAr³, =O y/o Ar³;

en lb Het¹ significa piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 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/o OA;

en lc R significa NR²R⁴, Alk, C(=CH₂)[C(R⁴)₂]_nAr², Het², O[C(R⁴)₂]_nAr² u OA,

X significa CO o CH₂,

Y significa CO o CH₂,

R¹ significa H, [C(R⁴)₂]_nAr¹, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nCyc, [C(R⁴)₂]_nCOOH, [C(R⁴)₂]_nCONHAr¹, [C(R⁴)₂]_nCONH₂, [C(R⁴)₂]_nNHA, [C(R⁴)₂]_nNA₂, O[C(R⁴)₂]_nAr¹, [C(R⁴)₂]_nOR⁷, [C(R⁴)₂]_nCOO(CH₂)_nAr¹, [C(R⁴)₂]_nCOOA, [C(R⁴)₂]_nCONH[C(R⁴)₂]_pCON(R⁴)₂ o [C(R⁴)₂]_nCONHCR⁴[(CH₂)_nN(R⁴)₂]_pCON(R⁴)₂,

	R ²	H, [C(R ⁴) ₂] _n Ar ² , (CH ₂) _n COHet ¹ , (CH ₂) _n COAr ² , (CH ₂) _m NA ₂ o (CH ₂) _n Het,
	R ³	significa OH u OCOA,
	R ⁴	significa H o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,
5	R ² y R ⁴	juntos también significan alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, pudiendo también estar un grupo CH ₂ reemplazado por N(CH ₂) _m OH o SO ₂ ,
	R ⁵ , R ⁶	en cada caso independientemente entre sí significan H o A,
	R ⁵ y R ⁶	juntos también significan alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, pudiendo también estar un grupo CH ₂ reemplazado por NCOA u O,
	R ⁷	significa H o A,
10	Ar ¹	significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, OH, OA, CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , NHSO ₂ A, CONHCyc, NHSO ₂ Cyc, CONHAr ² , COHet ¹ y/o NASO ₂ A,
	Ar ²	significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, CONH ₂ , y/u OAr ³ ,
	Ar ³	significa fenilo no sustituido o monosustituido con NH ₂ ,
15	Het	significa pirazinilo, pirazolilo, benzimidazolilo, piridilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, tetrahidropiranoilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidro-quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indazolilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzofuranilo, azetidinoilo, 3-aza-biciclo[3.2.0]hexilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, 2,3-dihidro-benzo-isotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-benzo-tiazinilo o hexahidro-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OA, CN, NH ₂ , NHA, NA ₂ , NO ₂ , CN, COOH, COA, (CH ₂) _n CONH ₂ , (CH ₂) _n CONHA, (CH ₂) _n CONA ₂ , NHCOA, COA, CHO, Het ¹ , SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NA ₂ , CONHNH ₂ , CONHAr ³ , =O y/o Ar ³ ,
20		
25	Het ¹	significa piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrahidropiranoilo, [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 ²	significa isoindolilo,
30	A	significa alquilo no ramificado 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 ₂ , CONHA y/o CONH ₂ , y/o en el que uno o dos grupos CH y/o CH ₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O, o Cyc,
	Alk	significa alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C
	Cyc	significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C no sustituido o mono-, di- o trisustituido con NHCOA, NHSO ₂ , OH, OA, A, NH ₂ , NHA, NA ₂ , COOA, COOH y/o CONHA,
35	Hal	significa F, Cl, Br o I,
	m	significa 1, 2, 3 ó 4,
	n	significa 0, 1, 2, 3 ó 4,
	p	significa 1, 2 ó 3,

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

Los compuestos de fórmula I y también las sustancias de partida para su producción se obtienen por lo demás

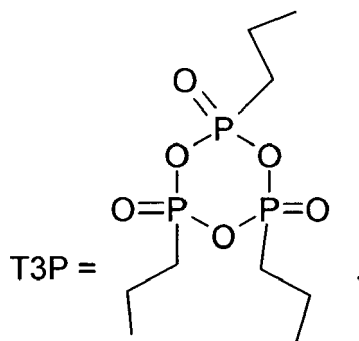
según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A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

- 5 Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

Por regla general se conocen los compuestos de fórmula II y de fórmula III. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos.

- 10 En los compuestos de fórmula II L preferiblemente significa 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).

- 15 La reacción se produce preferiblemente en presencia de un agente de deshidrogenación, como por ejemplo de una carbodiimida como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCCI"), 1,1'-carbonil-diimidazol o N-3-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida ("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;



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, dimetilaminilina, piridina o quinolina.

- 20 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.

- 25 El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150°, normalmente entre 40° y 130°, de manera especialmente preferible entre 60° y 110°C.

- 30 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol 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 nitrobenzono; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

- 35 Se prefieren especialmente éteres de glicol, como monometil éter de etilenglicol, THF, diclorometano y/o DMF.

Además pueden obtenerse los compuestos de fórmula I preferiblemente oxidando compuestos de fórmula IV.

La oxidación tiene lugar preferiblemente con hidróperóxido 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° y 150°, normalmente entre 40° y 130°, de manera especialmente preferible

entre 60° y 110°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.

5 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 benenosulfonato, 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, benenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetonato, 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, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, 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, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C₁-C₄), 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.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetonato, 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.

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.

5 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'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

10 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.

15 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.

20 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
25 puede influir positivamente en la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

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

30 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
35 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.

40 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/los vehículo(s) o excipiente(s).

45 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.

50 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.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella

5 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.

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.

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 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.

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.

Los compuestos según la invención así como las sales, los solvatos y los 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, los solvatos y los 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 de palmitoilo. 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.

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).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas,

suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

5 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.

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.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

15 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.

20 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.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

25 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.

30

35 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.

40 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.

45

50 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.

5 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.

10 Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1-5, 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.

15 Isótopos

Además se prevé que un compuesto de fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopos de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto quitando el hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos con una masa atómica o un número de masa que se diferencia de la masa atómica o el número de masa del átomo que aparece normalmente de forma natural. A los isótopos fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I según procedimientos bien conocidos, pertenecen por ejemplo isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F o ^{36}Cl . Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente inocuas del mismo, que contiene uno o varios de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, se provee como componente de la presente invención. Puede emplearse un compuesto marcado con isótopos de fórmula I de diversas maneras útiles. Por ejemplo es adecuado un compuesto marcado con isótopos de fórmula I, en el que se ha incorporado por ejemplo un radioisótopo como ^3H o ^{14}C , para ensayos para la distribución del producto farmacéutico y/o tejido de sustrato. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren especialmente debido a su fácil producción y excelente demostrabilidad. La incorporación de isótopos pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I presenta ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad de estos compuestos marcados con isótopos en el metabolismo. Mayor estabilidad en el metabolismo significa directamente una semivida *in vivo* aumentada o dosis más bajas, lo que en la mayoría de las circunstancias sería una forma de realización preferida de la presente invención.

35 Normalmente puede producirse un compuesto marcado con isótopos de fórmula I mediante la realización de las maneras de proceder dadas a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción asociada en la parte de ejemplos y en la parte de producción del presente documento, reemplazándose un componente de reacción no marcado con isótopos por un componente de reacción marcado con isótopos fácilmente disponibles.

40 Para la manipulación del metabolismo oxidativo del compuesto sobre el efecto isotópico cinético primario también puede incorporarse deuterio (^2H) en un compuesto de fórmula I. En el caso del efecto isotópico cinético primario, se trata de una modificación de la velocidad de una reacción química debida al intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está causado por el cambio de las energías del punto cero, necesarias para la formación de enlaces covalentes a continuación de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo pesado lleva normalmente a un descenso de la energía del punto cero para un enlace químico y causa así una disminución de la velocidad en una rotura de enlace que limita la velocidad. Si la rotura de enlace tiene lugar en o cerca de una región de punto de silla, a lo largo de las coordenadas de una reacción con varios productos, entonces pueden modificarse de manera pronunciada las proporciones de distribución de producto. A modo de aclaración: si se une deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, entonces son típicas unas diferencias de la velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si se aplica exitosamente esta diferencia de velocidad a un compuesto propenso a la oxidación de fórmula I, entonces puede modificarse drásticamente el perfil de este compuesto *in vivo* y llevar a propiedades farmacocinéticas mejoradas.

55 En el caso del descubrimiento y evolución de agentes terapéuticos, el experto procura optimizar los parámetros farmacocinéticos y al mismo tiempo mantener propiedades *in vitro* deseables. Se puede suponer prudentemente que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos malos son propensos al metabolismo oxidativo. De ensayos *in vitro* con microsomas de hígado disponibles actualmente se obtiene información valiosa sobre el desarrollo de este metabolismo oxidativo, debido a la cual pueden diseñarse de manera racional por su parte compuestos deuterados de fórmula I con una estabilidad mejorada por resistencia frente a un metabolismo oxidativo de este tipo. Así se llega a mejoras esenciales de los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, que se expresan de manera

cuantitativa como semivida *in vivo* (T/2), concentración con acción terapéutica máxima (C_{máx}), superficie bajo la curva de acción-dosis (AUC) así como F mejorados y como blanqueamiento, dosis y coste de material reducidos.

5 Para la visualización de lo anterior debe servir lo siguiente: se produce un compuesto de fórmula I con múltiples sitios de ataque potenciales para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno en un resto de bencilo y átomos de hidrógeno que están unidos a un átomo de nitrógeno, como una serie de análogos, en los que se reemplazan diferentes combinaciones de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio, de manera que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno estén reemplazados por átomos de deuterio. Mediante la determinación de la semivida se llega a una determinación favorable y exacta, de cuánto ha mejorado la mejora de la capacidad de resistencia frente a metabolismos oxidativos. De esta manera se determina que debido a un intercambio de este tipo de hidrógeno por deuterio puede prolongarse la semivida del compuesto de partida por hasta el 100%.

15 El intercambio de hidrógeno por deuterio en un compuesto de fórmula I que también puede emplearse para una modificación favorable del espectro del producto de metabolismo del compuesto de partida con el fin de lograr la disminución o exclusión de productos de metabolismo tóxicos indeseados. Si se produce por ejemplo un producto de metabolismo tóxico debido a la separación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) oxidativo, puede suponerse de manera prudente que el análogo deuterado disminuye o excluye la producción del producto de metabolismo indeseado, incluso cuando en el caso de la oxidación respectiva no se trata de una etapa determinante de la velocidad. Se encuentra más información del estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno por deuterio por ejemplo en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette *et al.*, Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994, y Jarman *et al.*, Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

USO

25 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para seres humanos, en el tratamiento 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.

30 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

35 tumor 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.

Asimismo se abarca 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.

40 Asimismo se abarca 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 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, como vascularización de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular debida a la edad y similares.

45 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.

50 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.

5 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 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

10 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.

La enfermedad inflamatoria del intestino se selecciona preferiblemente del grupo de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis indeterminada.

La enfermedad inmunitaria mediada por células T se selecciona preferiblemente del grupo de

15 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

20 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.

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

25 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 se abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente inofensivas para la producción de un fármaco para el tratamiento y/o 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.

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 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 α -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, α -difluorometilornitina, 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, tosionato 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-[diamin-platino(II)]bis-[diamin(cloro)platino(II)], diarizidinilespermina, 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, isetonato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzenosulfonamida, 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, hicaptamina, 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-dimetoxi-fenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(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 enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, 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)-tetra-decadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-

5 pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterin, 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-aminopiridin-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*

10 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.

15 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.

2.0. Realización del estudio

2.1. Cultivo celular

20 Por ejemplo líneas celulares de carcinoma de colon, líneas celulares de ovario, líneas celulares de próstata o líneas celulares de mama, etc. disponibles comercialmente.

Se cultivan las células en 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 37º Celsius y con CO₂ al 10%.

2.2. Siembra de las células

25 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 CO₂ (37°C y CO₂ al 10%).

2.3. Adición de las sustancias de prueba

30 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 las etapas 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 37º Celsius y CO₂ al 10%.

2.4. Medición de la reacción colorimétrica

40 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 CO₂-Brutschrank (a 37°C y CO₂ 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.

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):

45 Cálculo:

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

La determinación de valores de CI_{50} (inhibición del 50%) tiene lugar con ayuda de programas estadísticos como por ejemplo RS1.

Los datos de CI_{50} de los compuestos según la invención se indican en la tabla 1.

Material	N.º de pedido	Fabricante

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 ²	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC

- 5 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 CO₂ 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 incubar 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 incuba 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_{ox} y H₂O₂. En la segunda etapa, la peroxidasa (POD) con ayuda del H₂O₂ cataliza la oxidación del

leucocolorante dianisidina para dar dianisidina_{ox}, cuyo aumento se detecta fotométricamente a 450 nm.

- 5 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_{ox}. 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_{ox}.

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

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

Producción de 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:

- 15 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 gradiente, Millipore, aparato: F3PN37462D

Agitador: TiMix control, Bühler

Campana de incubación: TH 15 Bühler

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)⁺.

- 20 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 quiral y a escala tanto analítica como preparativa.

ES 2 587 953 T3

CLEM:

Método: A- TFA al 0,1% en H₂O, B- TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 u) + modo ve

Tiempo % de B

0 05

8,0 100

8,1 100

8,5 05

\$

Método CL-EM: (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%

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.

5 \$\$

Método: A- NH₄HCO₃ 10 mM, B- ACN: Flujo -1,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 u) - modo ve

Tiempo % de B

0 05

8,0 100

8,1 100

8,5 05

10 05

HPLC:

Método: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

10 Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 u) + modo ve

Tiempo % de 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 1) Separación de enantiómeros:

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.

10 Todas las temperaturas anterior y posteriormente mencionadas 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

Espectrometría de masas (EM): EI (ionización por bombardeo electrónico) M⁺

FAB (*Fast Atom Bombardment*, bombardeo con átomos rápidos) (M+H)⁺

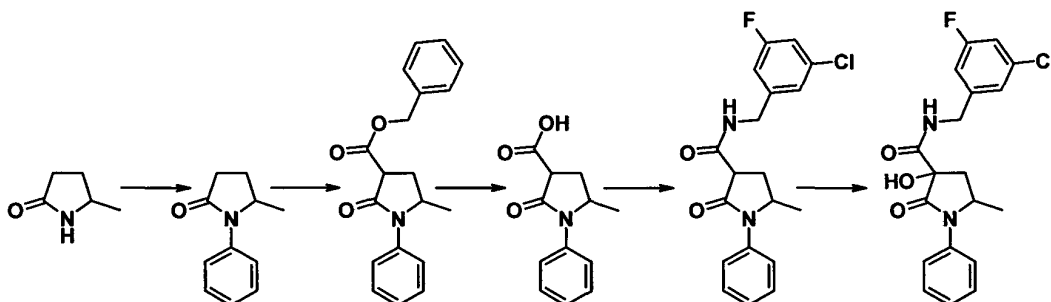
ESI (*Electrospray Ionization*, ionización por electrospray) (M+H)⁺

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

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

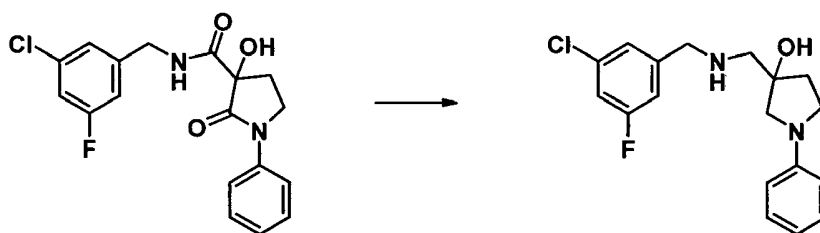
Ejemplo 1

Producción de 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-5-metil-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico ("A119")



20 **Ejemplo 2**

Producción de 3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-fenil-pirrolidin-3-ol ("A120")

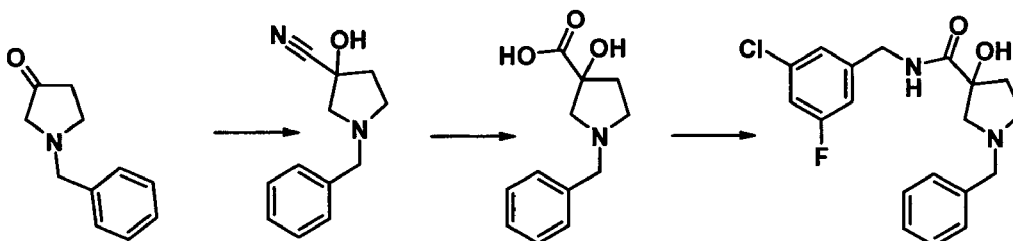


Se disuelve 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (100 mg) en THF seco (2 ml) y se añade gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 M en THF; 1 ml) a -78°C.

- 5 Se agita durante cinco horas a 60°C posteriormente y después se procesa a 0°C mediante la adición de 3 ml de metanol. Tras la evaporación se purifica el residuo cromatográficamente y se obtiene 3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-fenil-pirrolidin-3-ol (22 mg) como sólido amorfo.

Ejemplo 3

Producción de 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-pirrolidin-3-carboxílico ("A121")



- 10 3.1 Se disuelve 1 ml de 1-bencil-pirrolidin-3-ona disponible comercialmente en 30 ml de agua y 10 ml de HCl 1 N. A esto se le añade gota a gota una disolución de 460 mg de cianuro de sodio en 10 ml de agua y se agita a TA durante una hora. El producto no se aísla y se hace reaccionar directamente en la siguiente etapa.

- 15 Se disuelve el producto bruto de la etapa anterior en 50 ml de HCl al 25% y se calienta durante 2 h a reflujo. Se eliminan a vacío componentes volátiles y se purifica el residuo cromatográficamente. Se obtienen 400 mg de ácido 1-bencil-3-hidroxi-pirrolidin-3-carboxílico como sólido amorfo;

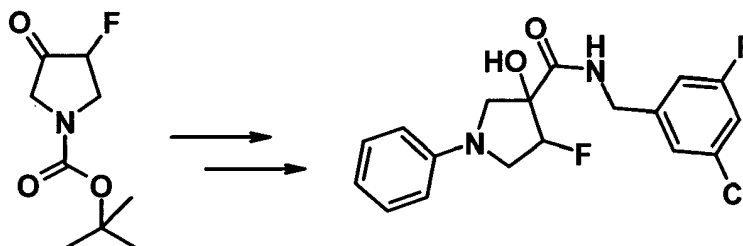
^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,35 (5 H, m), 3,90 (2 H, s), 3,06 (1 H, d, J 10,5), 2,99 (1 H, m), 2,87 (1 H, m), 2,75 (1 H, d, J 10,4), 2,25 (1 H, dt, J 13,0, 7,7), 1,83 (1 H, m).

- 20 3.2 Se disuelven ácido 1-bencil-3-hidroxi-pirrolidin-3-carboxílico (100 mg) y 3-cloro-5-fluoro-bencilamina (79 mg) en un mililitro de DMSO seco y se enfrían hasta 0°C. Después se añade hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (206 mg) y 4-metilmorfolina (0,124 ml). Se agita la mezcla durante 2 horas a 25 °C y después se purifica enseguida cromatográficamente.

Se obtiene 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-pirrolidin-3-carboxílico (37 mg) como sólido amorfo incoloro.

Ejemplo 4

- 25 Producción de N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metilo]-4-fluoro-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-3-carboxamida ("B1")

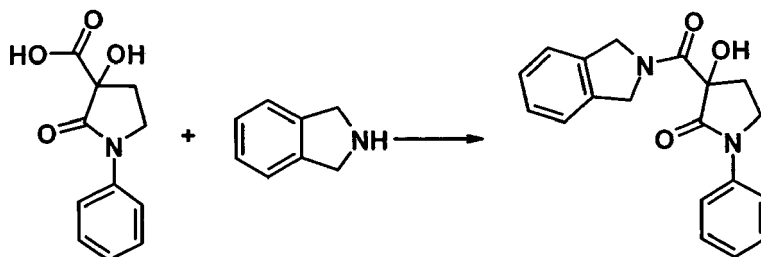


Según métodos conocidos y de manera análoga puede transformarse 3-fluoro-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de t-

butilo (Shanghai AQBioPharma) disponible comercialmente y se obtiene "B1".

Ejemplo 5

Producción de 3-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona ("A267")

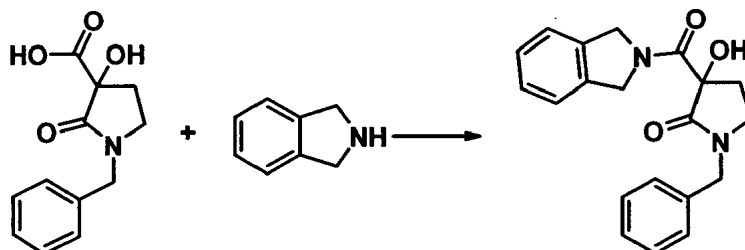


- 5 Se enfría una disolución de ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico (100 mg) y 2,3-dihidro-1H-isoindol (66 mg) en N,N-dimetil-formamida (1 ml) en baño de hielo. Se añaden hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (206 mg) y 4-metilmorfolina (0,1 ml) y se agita la mezcla durante 20 h a 25 °C.

Se obtiene 3-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona (63 mg).

Ejemplo 6

- 10 Producción de 1-bencil-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona ("A268")

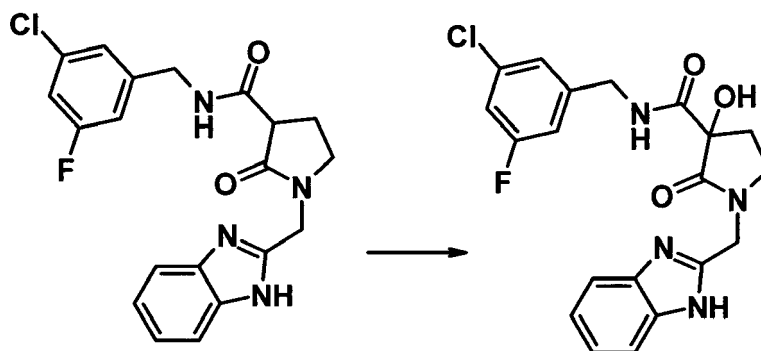


- 15 Se disuelve ácido 1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (100 mg) y 2,3-dihidro-1H-isoindol (62 mg) en N,N-dimetil-formamida (1 ml) y se enfría la disolución hasta 0°C. Se añaden gota a gota hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (194 mg) y 4-metilmorfoina (0,1 ml) y se agita la mezcla durante 20 horas a 25°C.

Se obtiene 1-bencil-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona (57 mg) como sólido amorfo incoloro.

Ejemplo 7

Producción de 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ("A269")



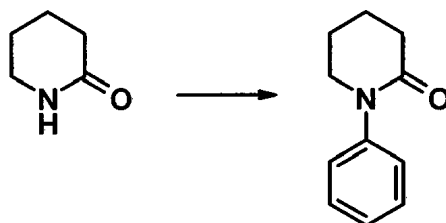
- 20 Se disuelve 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (396 mg) en terc-butanol (5 ml), etilato de sodio (disolución al 20% en etanol, 0,6 ml) e hidroperóxido de terc-butilo

(disolución al 70% en agua, 0,2 ml. Se agita la mezcla durante una hora a 80°C y después se evapora. Tras el mezclado con partes iguales de agua y acetato de etilo precipita el producto como sólido incoloro. Se obtiene 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (237 mg).

Ejemplo 7a

5 Producción de 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico ("A65")

7.1. 1-Fenil-piperidin-2-ona:



10 Se disuelve δ -valerolactama (2 g) en 1,4-dioxano (10 ml), se añade bromobenzol (3,32 g) y carbonato de cesio (13,2 g) y se cierra el recipiente de reacción. A continuación se dirige nitrógeno durante 15 min a través de la suspensión. Después se añaden xanthphos (1,16 g) y tris-(dibenciliden-acetona)dipaladio (0) (1,84 g) y se calienta la mezcla durante 12 h hasta 100°C. Tras finalizar la reacción se filtran los componentes insolubles a TA y se evapora la disolución de reacción. El producto bruto así obtenido se somete a cromatografía en gel de sílice y se obtienen 1,3 g (37%) del producto como sólido de color amarillo claro;

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,38-7,34 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 3,58 (t, J = 6,08 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 6,12 Hz, 2H), 1,87-1,80 (m, 4H);

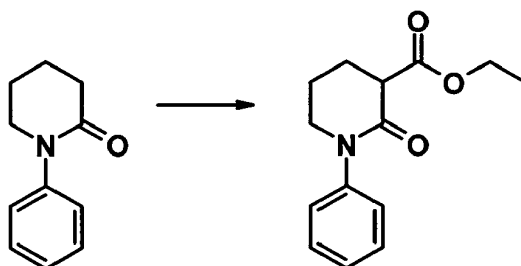
CLEM: Masa encontrada (M+1, 176,2);

Método: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ) + modo ve

t_R (min): 3,91, % de área 76,24 (máx), 74,74 (220 nm)

20 7.2. Éster etílico del ácido 2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico:



25 Se desprotona una disolución de 1-fenil-piperidin-2-ona (1,3 g) en THF (20 ml) con bis-trimetilsililamida de litio (1 M en THF) (15 ml) a -78°C bajo nitrógeno. Tras una hora se añade gota a gota cloroformiato de etilo (0,806 g) a la temperatura indicada y se retira el baño frío. Tras finalizar la reacción se procesa con agua helada y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con disolución de bicarbonato de sodio al 10% y disolución de cloruro de sodio saturada. Tras el secado y la evaporación se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice y se obtienen 600 mg (32%) de líquido de color marrón claro;

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,40-7,37 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 4,14-4,08 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 1H), 2,12-2,11 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,08 Hz, 3H);

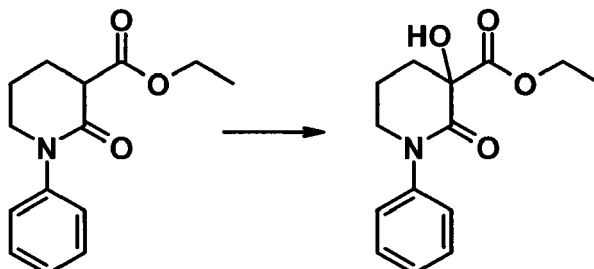
30 CLEM: Masa encontrada (M+1, 248,2)

Método: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ) + modo ve

t_R (min): 2,61, % de área 96,52 (máx), 96,55 (254 nm)

7.3. Éster etílico del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico:



- 5 Se mezcla una disolución de éster etílico del ácido 2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico (280 mg) en IPA (10 ml) con cloruro de cerio heptahidratado (85 mg) y se gasifica con oxígeno durante 15 min. A continuación se agita durante 12 h bajo atmósfera de O₂. Tras finalizar la reacción se evapora a vacío y se purifica mediante cromatografía. Junto con el producto mostrado 100 mg (34%) también se obtiene el análogo clorado;

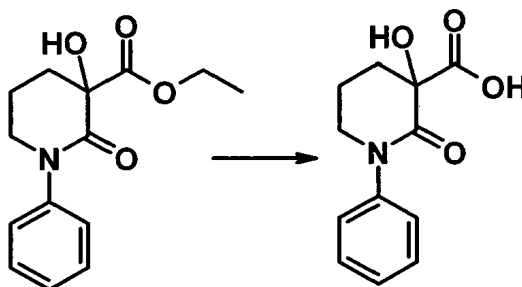
CLEM: Masa encontrada (M+1, 264)

- 10 Método: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo – 2,0ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4.6mm, 3,5 u) + modo ve

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7,40-7,38 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,08 Hz, 3H).

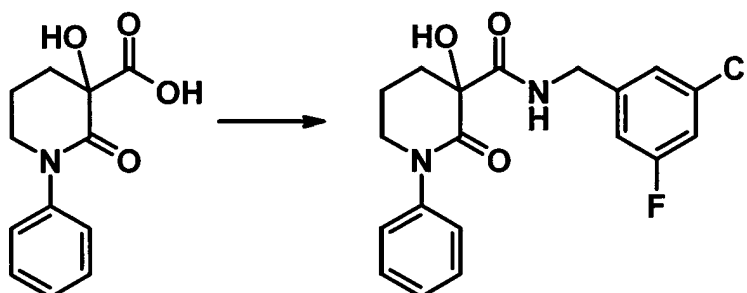
7.4. Ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico:



15

A una disolución de éster etílico del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico (100 mg) en THF/H₂O = 8:2 (10 ml) se añade LiOH.H₂O (32 mg) y se agita durante 1 h. Tras finalizar la reacción se neutraliza con disolución de HCl 1,5 N, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a vacío y se obtiene el producto como sólido incoloro con un rendimiento del 89% (80 mg).

- 20 7.5. 3-Cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico ("A65"):



Se agita una disolución de ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico (80 mg) y 3-cloro-5-fluoro-bencilamina

(65 mg) en diclorometano (15 ml) con trietilamina (0,14 ml) y anhídrido del ácido propanofosfórico (T3P; 0.33 g) primero a 0°C, después a TA durante 1 h bajo nitrógeno. Tras finalizar la reacción se diluye con diclorometano y se lava con disolución de bicarbonato de sodio al 10% así como disolución de NaCl saturada. Tras la filtración, evaporación y cromatografía se obtiene el producto con un rendimiento del 12 % (15 mg) como sólido incoloro;

5 CLEM: Masa encontrada (M+1,377.0)

Método: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ) + modo ve

t_R (min): 4,03, % de área 92,24 (máx), 91,79 (220nm)

HPLC:

10 Método: A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN, Velocidad de flujo: 2,0 ml/min

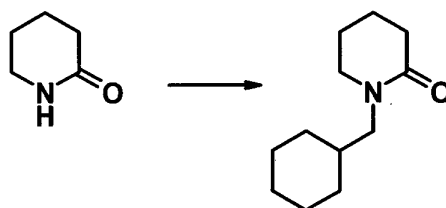
Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm)

t_R (min): 4,01, % de área 94,30 (máx), 94,44 (220 nm);

Ejemplo 8

15 Producción de 3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico ("A256") y 3-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico ("A263")

8.1. 1-Ciclohexilmetil-piperidin-2-ona:



20 Se disuelve δ-valerolactama (5 g) en N,N-dimetilformamida seca (25 ml) y se añade esta disolución a 0°C a una suspensión de hidruro de sodio (2,42 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml). Tras 30 minutos de agitación a la temperatura indicada se añade gota a gota bromometilciclohexano (11,60 g, 65,57 mmol). A continuación se agita la mezcla durante 8 h a TA y se evapora completamente para el procesamiento en el rotavapor. Se absorbe el residuo con agua y se extrae de manera exhaustiva con acetato de etilo. Se evaporan las fases orgánicas secadas sobre sulfato de sodio. Se obtiene el compuesto del título como líquido de color marrón claro;

Rendimiento: 6,6 g (67%);

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,21-3,18 (m, 2H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,18 (t, J = 6,00 Hz, 2H), 1,72-1,54 (m, 11 H), 1,20-1,08 (m, 4H), 0,89-0,80 (m, 2H).

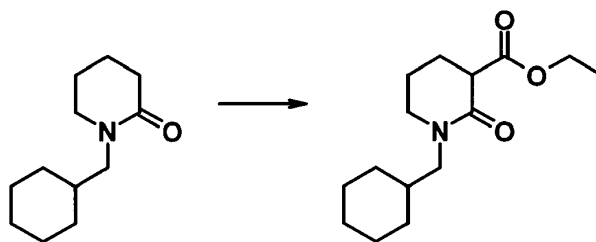
CLEM: Masa encontrada (M+1, 196,2)

Método: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 u) + modo ve

30 t_R (min): 3,91, % de área 92,59 (ELSD).

Éster etílico del ácido 1-ciclohexilmetil-2-oxo-piperidin-3-carboxílico:



5 Se mezcla gota a gota una disolución de la 1-ciclohexilmetil-piperidin-2-ona producida anteriormente (6,6 g) en THF (70 ml) con litio-bis-trimetilsililamida (1 M en THF; 68 ml) a -78°C bajo nitrógeno. Tras una hora se añade gota a gota a la temperatura indicada cloroformiato de etilo (3,67 g) y tras finalizar la adición se retira el baño frío. Para el procesamiento se mezcla la mezcla con agua helada y se extrae con acetato de etilo. Tras el lavado de la fase orgánica con disolución de bicarbonato de sodio al 10% y disolución de NaCl saturada se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice y se obtiene el producto como líquido de color marrón.

Rendimiento: 5 g (55%);

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 4,08-4,03 (m, 2H), 3,32-3,18 (m, 3H), 3,04-3,00 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 9H), 1,20-1,12 (m, 7H), 0,87-0,84 (m, 2H);

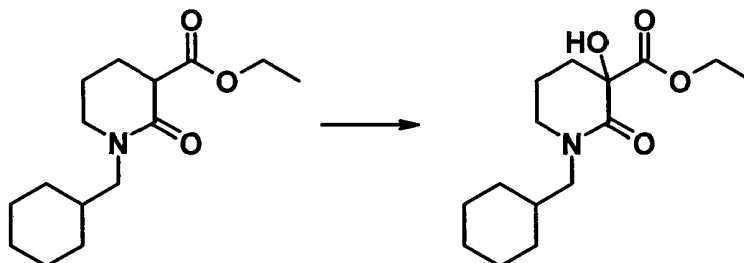
CLEM: Masa encontrada (M+1, 268,2)

Método: A - TFA al 0,1% en H_2O , B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 u) + modo ve

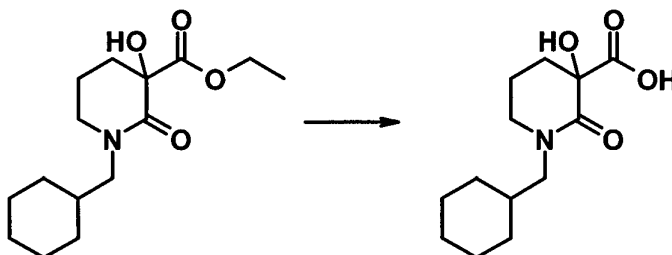
15 t_R (min) : 4,41, % de área 95,21 (máx), 93,63 (220 nm)

Éster etílico del ácido 1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico:



20 Se mezcla una disolución de éster etílico del ácido 1-ciclohexilmetil-2-oxo-piperidin-3-carboxílico (2,5 g) en IPA (20 ml) con cloruro de cerio heptahidratado (0,697 g) y se gasifica con O_2 durante 15 min. Tras 12 h bajo atmósfera de O_2 se eliminan todos los componentes volátiles y se purifica el residuo en gel de sílice.

Ácido 1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico



25 Se disuelve el éster producido anteriormente (700 mg) en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O} = 16:4$ (20 ml) y se mezcla con $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (207 mg). Tras una hora se eliminan todos los componentes volátiles a vacío y se acidifica con HCl 1,5 N. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se seca la fase orgánica tal como se ha descrito. Se obtiene sin purificación adicional el compuesto del título como líquido de color amarillo (600 mg, 95%);

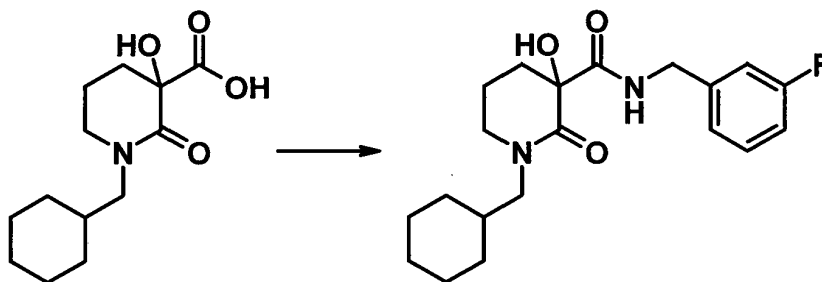
CLEM: Masa encontrada (M+1, 256)

Método: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2.0ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 u) + modo ve

t_R (min): 6,00, % de área 96,63 (ELSD).

5 3-Fluoro-bencilamida del ácido 1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico



10 Se mezcla una disolución de ácido 1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico (200 mg) y 3-fluoro-bencilamina (116 mg) en diclorometano (20 ml) con trietilamina (0,33 ml) y anhídrido del ácido propanofosfórico (T3P - 748 g) a 0°C. Tras una hora a TA se procesa tal como se ha descrito. Dado que se observa parcialmente una reducción del grupo hidroxilo, se oxida de nuevo la mezcla con hidróperóxido de terc-butilo en terc-butanol.

Tras el procesamiento normal se purifica mediante HPLC quiral;

Fase móvil: DEA al 0,1% en HEXANO/IPA = 60:40

Columna: CHIRALPAK AD-H (250 x 4,6 mm, 5 μm)

FLUJO: 1,0 ml/min

15 t_R (min): 5,1 y 10,3, % de área 53,43 y 46,56

Se obtiene el enantiómero S con un rendimiento del 3% ("A256");

CLEM: Masa encontrada (M+1,363,3)

Método: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ) + modo ve

20 t_R (min): 4,42, % de área 95,85 (máx), 95,34 (220 nm)

HPLC:

Método: A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN, velocidad de flujo: 2,0 ml/min

COLUMNA: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm)

t_R (min): 4,44, % de área 95,49 (máx), 95,20 (220 nm);

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,40-8,39 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 3H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 3H), 1,63-1,62 (m, 6H), 1,23-1,13 (m, 3H), 0,89-0,83 (m, 2H).

Se obtiene el enantiómero R con un rendimiento del 13% ("A263" de la tabla)

CLEM: Masa encontrada (M+1, 363,3)

Método: A - TFA al 0,1% en H₂O, B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ) + modo ve

t_R (min): 4,45, % de área 96,21 (máx), 96,17 (220 nm)

HPLC:

5 Método: A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN, Velocidad de flujo: 2,0 ml/min

COLUMNA: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm)

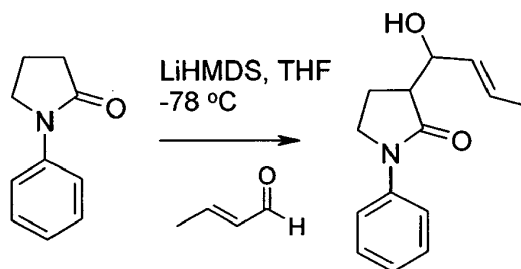
t_R (min) : 4,44, % de área 98,19 (máx), 97,90 (220 nm)

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,40-8,39 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 3H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 3H), 1,63-1,62 (m, 6H), 1,23-1,13 (m, 3H), 0,89-0,83 (m, 2H).

Ejemplo 9

Producción de (S)-3-((E)-but-2-enoil)-3-hidroxi-1-fenilpirrolidin-2-ona ("A70")

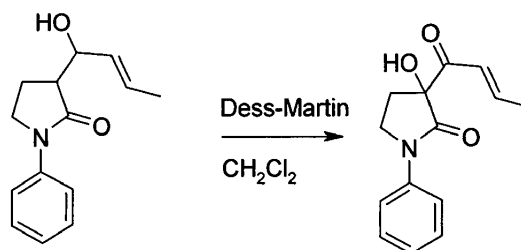
9.1. (E)-3-(1-Hidroxibut-2-en-1-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona



15 Se disuelve 1-fenilpirrolidin-2-ona disponible comercialmente (483 mg) en THF (10 ml) y se mezcla gota a gota a -78°C con LiHMDS (3,6 ml, 1 M en THF). Tras 30 minutos se añade gota a gota crotonaldehído (252 mg) en THF (5 ml) y a continuación se retira el baño frío. Se procesa la mezcla con disolución de NH₄Cl (5 ml) y se extrae con acetato de etilo. Tras el secado sobre sulfato de sodio se purifica en gel de sílice. Se obtiene un sólido incoloro. (66%; 455 mg).

20 ¹H RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ 7,61-7,68 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 1H), 5,63-5,65 (m, 1H), 5,54-5,54 (m, 1H), 5,03 (d, J = 3,88 Hz) y 4,96 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 72,00 Hz, 1H), 3,70-3,75 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 3H).

9.2. (E)-3-(But-2-enoil)-3-hidroxi-1-fenilpirrolidin-2-ona



25 Se hace reaccionar una disolución de (E)-3-(1-hidroxibut-2-en-1-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona (226 mg) en diclorometano (10 ml) a 0°C con peryodinano de Dess-Martin (850 mg). Tras finalizar la reacción se procesa y se purifica normalmente. Se obtiene el producto como sólido incoloro (75%, 185 mg);

¹H RMN: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 7,66-7,69 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,79 (d, J = 15,56 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,82-3,84 (m, 1H), 3,71-3,74 (m, 1H), 2,49-2,53 (m, 1H), 2,06-2,09 (m, 1H),

1,90 (d, J = 6,72 Hz, 3H);

CLEM: (método A) 246,0 (M+H), t_R 3,16 min, 98,5% (máx), 96,8% (254 nm).

HPLC: (método A) t_R 3,3 min, 98,1% (máx), 95,9% (254 nm).

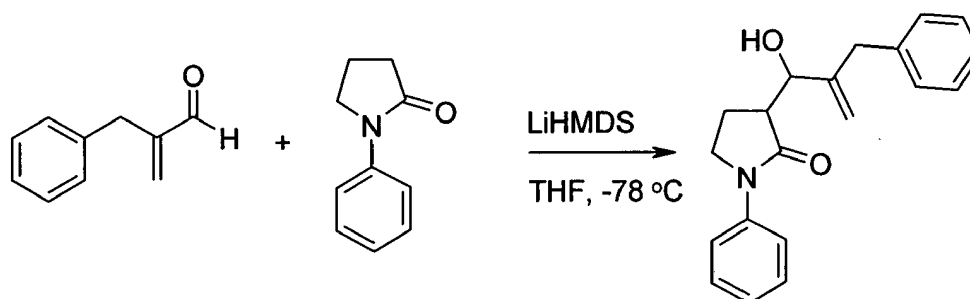
Tras la separación de enantiómeros mediante HPLC quiral se obtiene (S)-3-((E)-but-2-enoil)-3-hidroxi-1-fenilpirrolidin-2-ona:

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,84 (td, J = 9,2, 3,0 Hz, 1H), 3,73 (dt, J = 9,6, 7,5 Hz, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 3H).

Ejemplo 10

10 Producción de 3-(2-bencil-acriloil)-3-hidroxi-1-fenilpirrolidin-2-ona ("A89")

10.1. 3-(2-bencil-1-hidroxi-1-enoil)-1-fenilpirrolidin-2-ona

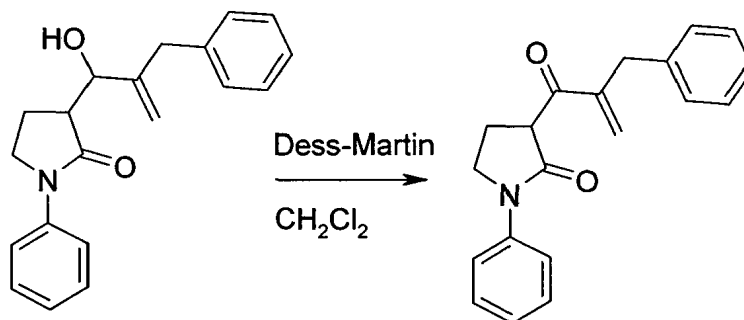


Se lleva a cabo la reacción tal como se ha descrito para el crotonaldehído.

15 1H RMN: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 7,64-7,67 (m, 2H), 7,12-7,39 (m, 10H), 5,23 (d, J = 3,56 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,32 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 4,30-4,45 (m, 1H), 3,72-7,75 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 3H), 2,85-3,00 (m, 1H), 1,80-2,20 (m, 2H);

CLEM: (método A) 308,2 (M+H), t_R 4,71 min, 30,39% (máx) y 308,2 (M+H), t_R 4,96 min, 42,73% (máx).

10.2. 3-(2-bencilacriloil)-1-fenilpirrolidin-2-ona

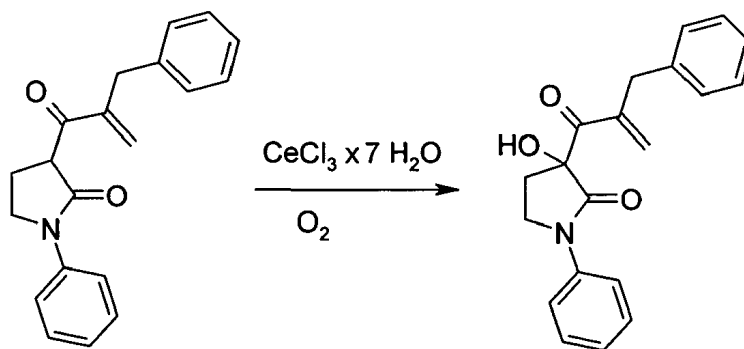


20 La reacción tiene lugar de manera análoga a la reacción descrita anteriormente, mientras que en este caso sólo se oxida el grupo hidroxilo ya presente a la cetona y no, como anteriormente, también se introduce al mismo tiempo la segunda función OH.

CLEM: (método A) 306,2 (M+H), t_R 4,98 min, 80,6% (máx), 91,59% (254 nm);

25 1H RMN: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 7,60-7,62 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 3,83 (t, J = 6,96 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H).

10.3. 3-(2-bencilacriloil)-3-hidroxi-1-fenilpirrolidin-2-ona



A una disolución de 3-(2-bencilacrililoil)-1-fenilpirrolidin-2-ona (400 mg) y $\text{CeCl}_3 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ (37 mg) en 2-propanol (15 ml) se añade oxígeno durante 30 min y después se agita durante 14 h. A continuación se procesa y se purifica tal como se haría normalmente.

5 CLEM: (método A) 322,0 (M+H), t_R 4,63 min, 98,2% (máx), 98,9% (254 nm);

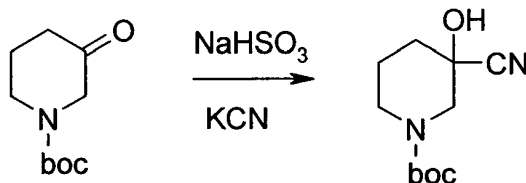
HPLC: (método A) t_R 4,6 min, 99,1% (máx), 99,6% (254 nm);

^1H RMN: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 7,65 (t, $J = 0,88$ Hz, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,91 (d, $J = 1,00$ Hz, 1H), 3,81-3,82 (m, 1H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,34-3,35 (m, 1H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,13-2,16 (m, 1H).

10 Ejemplo 11

Producción de 1-bencil-N-(3-cloro-5-fluoro-bencil)-3-hidroxipiperidin-3-carboxamida ("A301")

11.1. 3-Cian-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

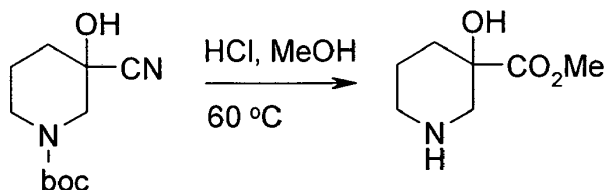


15 A una disolución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g) en agua/dietil éter (50:25 ml) se añade NaHSO_3 (3,8 g) y se agita durante 15 min. A continuación se añade KCN (2,4 g). Tras finalizar la reacción se separan las fases y se aísla el producto mediante extracción y cromatografía. Se obtienen 4,2 g (74%) de un sólido de color naranja;

CLEM: (método A) 100,2 (M+H), t_R 3,32 min, 92,85% (máx);

20 ^1H RMN: 400 MHz, DMSO-d_6 : δ [ppm] 6,86 (s, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 2,76-2,90 (m, 2H), 2,08 (d, $J = 12,24$ Hz, 1H), 1,30-1,50 (m, 2H).

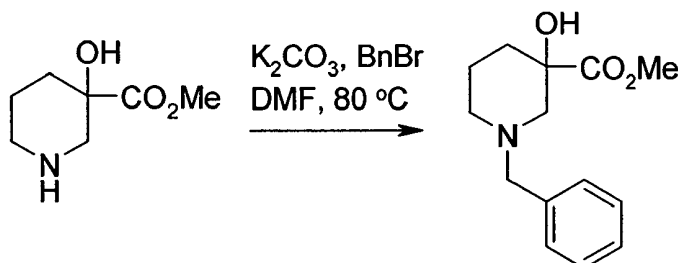
11.2. Éster metílico del ácido 3-hidroxipiperidin-3-carboxílico



25 A una disolución de 3-cian-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g) en MeOH (40 ml) se añade HCl concentrado (20 ml) y se calienta la mezcla a reflujo. A continuación se elimina el agua a vacío, se neutraliza con disolución de NaHCO_3 saturada, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na_2SO_4 y tras la evaporación del residuo se hace reaccionar sin purificación adicional.

CLEM: (método A) 160,2 (M+H), t_R 0,52 min, 14,78% (máx).

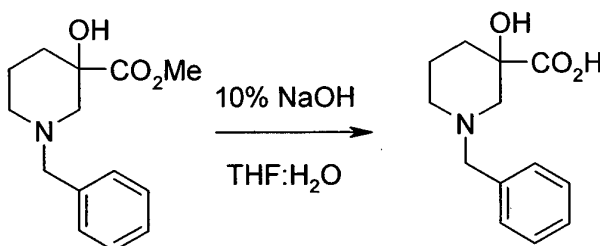
11.3. Éster metílico del ácido 1-bencil-3-hidroxipiperidin-3-carboxílico



- 5 Se suspende el producto bruto de la etapa anterior en 40 ml de DMF y se mezcla con cantidades estequiométricas de K_2CO_3 y bromuro de bencilo. Se calienta la mezcla durante 14 h hasta $80^\circ C$ y a continuación se elimina el disolvente a vacío. Se absorbe el residuo en agua y se extrae con éster de ácido acético. Se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución de NaCl saturada, se seca sobre Na_2SO_4 y tras la concentración se purifica sobre gel de sílice. Se obtienen 400 mg de un aceite de color amarillo;

CLEM: (método A) 150,0 (M+H), t_R 1,84 min, 26,66% (máx).

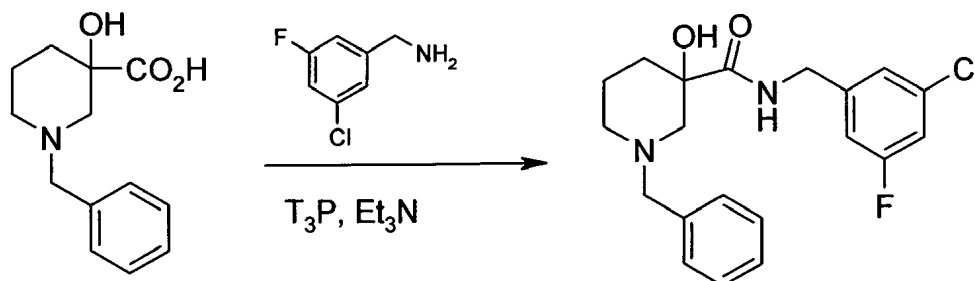
10 11.4. Ácido 1-bencil-3-hidroxipiperidin-3-carboxílico



- 15 Se mezcla una disolución de éster metílico del ácido 1-bencil-3-hidroxipiperidin-3-carboxílico (400 mg) en THF:H₂O (10 ml, 1:1) con disolución de NaOH al 10% (2 ml) y se agita a TA durante 3 h. A continuación se concentra a vacío y se neutraliza con disolución de HCl 1,5 N. se suspende el residuo en CH₃OH:CH₂Cl₂ (1:1, 25 ml) y se separa mediante filtración el residuo inorgánico. Tras volverse a evaporar se obtienen 200 mg de un sólido incoloro;

1H RMN: 400 MHz, DMSO- d_6 ; δ [ppm] 13,31 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,45-7,57 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 4,38 (d, J = 10,80 Hz, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 3,18-3,23 (m, 1H), 2,98 (d, J = 11,56 Hz, 2H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,60-1,90 (m, 3H).

11.5. 1-bencil-N-(3-cloro-5-fluoro-bencil)-3-hidroxipiperidin-3-carboxamida



- 20 Se hace reaccionar el ácido producido anteriormente con 3-cloro-5-fluoro-bencilamina en las condiciones descritas para el acoplamiento de amida con T3P y se procesa y se purifica tal como se haría normalmente;

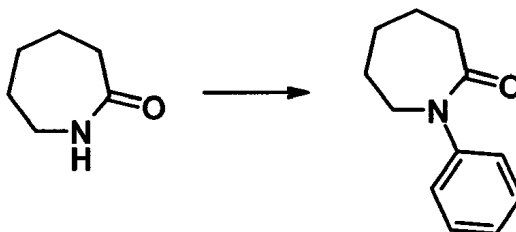
CLEM: (método A) 378,0 (M+H), t_R 3,56 min, 95,42% (máx).

Ejemplo 12

Producción de 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico ("A66") y de 3-

cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico ("A67")

12.1. 1-Fenil-azepan-2-ona:



- 5 Se encierra una disolución de ϵ -caprolactama (1 g) en 1,4-dioxano (10 ml) con bromobenzol (1,66 g) y Cs_2CO_3 (4,3 g) en un recipiente de reacción. Se desgasifica la mezcla con N_2 durante 15 min. Después se añade xanthphos (0,307 g) y tris(dibencilidenacetona)-di-paladio (0) (0,243 g) y se calienta hasta 100°C durante 12 h. Tras finalizar la reacción se separa mediante filtración los componentes insolubles y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía. Se obtienen 1,2 g (72%) del producto como sólido de color amarillo claro;

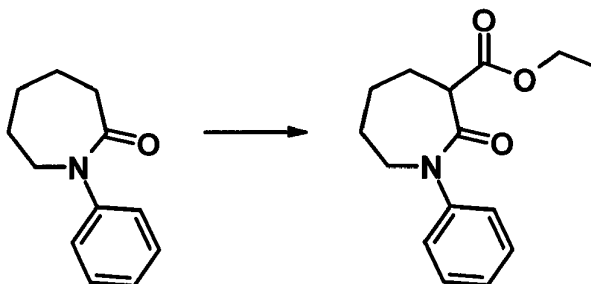
CLEM: Masa encontrada (M+1, 190,0)

- 10 Método: A -TFA al 0,1% en H_2O , B -TFA al 0,1% en ACN: Flujo-2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ) + modo ve

t_R (min): 3,09, % de área 95,94 (máx), 97,13 (254 nm)

12.2. Éster etílico del ácido 2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico:



- 15 A una disolución de 1-fenil-azepan-2-ona (1,2 g) en THF (20 ml) se añade a -78°C litio-bis-trimetilsililamida (1 M en THF; 13 ml). Tras una hora a la temperatura indicada se añade gota a gota cloroformiato de etilo (0,65 g). A continuación se deja agitar posteriormente hasta haberse completado la reacción a TA. Tras finalizar la reacción se procesa con agua helada y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con disolución de bicarbonato de sodio al 10% y disolución de NaCl saturada. A continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Tras la purificación cromatográfica se obtienen 300 mg (19%) del producto;
- 20

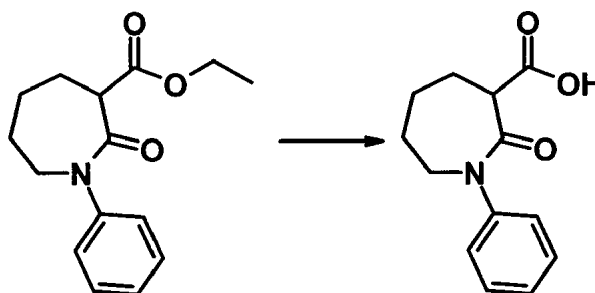
CLEM: Masa encontrada (M+1, 262,2)

Método: A - 0.1 % TFA en H_2O , B - TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ) + modo ve

t_R (min): 3,84, % de área 90,35 (máx), 86,73 (220 nm).

- 25 12.3. Ácido 2-oxo-1-fenil-azepan-3- carboxílico



- 5 A una disolución de éster etílico del ácido 2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico (300 mg) en THF/H₂O = 8:2 (15 ml) se añade LiOH x H₂O (111 mg) y se agita durante 1 h. Tras finalizar la reacción se elimina el disolvente a vacío y se neutraliza con disolución de HCl 1,5 N. Se extrae disolución acuosa con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. Se obtiene el producto con un rendimiento del 97% (250 mg);

CLEM: Masa encontrada (M+1, 234,0)

Método A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm) + modo ve

- 10 t_R (min): 2,95, % de área 97,57 (máx), 97,38 (220 nm);

HPLC:

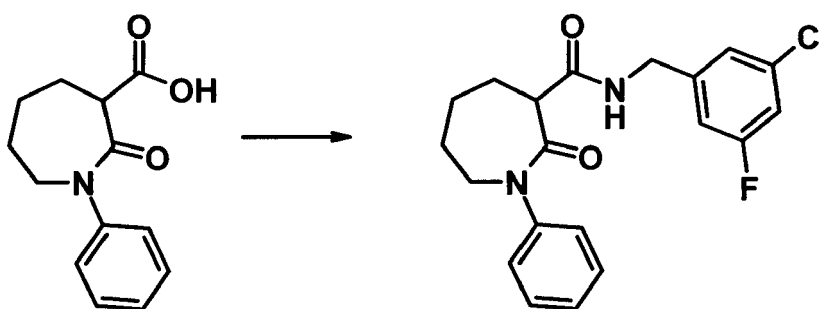
Método A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN, Velocidad de flujo: 2,0 ml/min

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

t_R (min): 2,90, % de área 99,67 (máx), 99,24 (254 nm)

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 12,45 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 4H).

12.4. 3-Cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico:



- 20 A una disolución de ácido 2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico (250 mg) y 3-cloro-5-fluoro-bencilamina (205 mg) en diclorometano (15 ml) se añade a 0°C trietilamina (0,74 ml) y anhídrido del ácido propanofosfórico (T3P; 1,02 g). Tras haberse completado la reacción a TA, se diluye con diclorometano adicional y se lava con disolución de bicarbonato de sodio al 10% y disolución de NaCl saturada. Se trata la fase orgánica tal como se haría normalmente y se purifica el residuo. Se obtiene el producto con un rendimiento del 87% (350 mg) como sólido incoloro;

CLEM: Masa encontrada (M+1, 375,2)

- 25 Método A: 0,1 % TFA en H₂O, B: 0,1 % TFA en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μm) + modo ve

t_R (min): 4,57, % de área 98,66 (máx), 97,22 (220 nm)

HPLC:

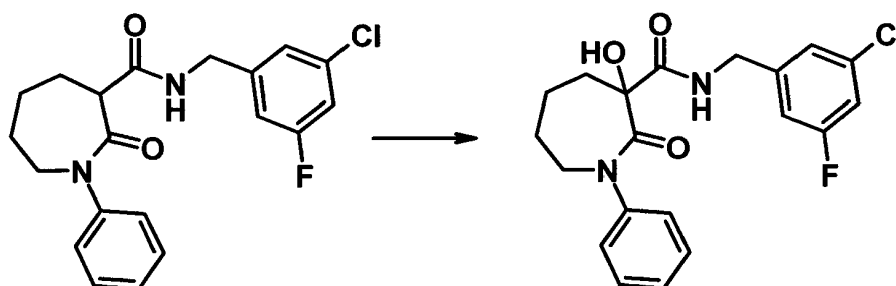
Método A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN, Velocidad de flujo: 2,0 ml/min

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ m)

5 t_R (min): 4,63, % de área 97,55 (máx), 97,87 (220 nm);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8,37-8,36 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 6H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 1H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 4H).

12.5. 3-Cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico



10 A una disolución de 3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico (350 mg) en terc-butanol (10 ml) se añade lentamente a 0°C etóxido de sodio (al 20% en etanol) (0,91 ml) y hidroperóxido de terc-butilo (disolución acuosa al 70%; 0,37 ml). Tras finalizar la adición se agita la mezcla durante 1 h a 75°C y tras haberse completado se eliminan los componentes volátiles a vacío. Se absorbe el residuo con agua y acetato de etilo, se trata la fase orgánica tal como se ha descrito y se purifica el residuo mediante HPLC quiral.

15 "A66":

CLEM: Masa encontrada (M+1, 391,0)

Método A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ m) + modo ve

t_R (min): 4,86, % de área 98,24 (máx), 94,59 (254 nm)

20 HPLC:

Método A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN, Velocidad de flujo: 2,0 ml/min

Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ m)

t_R (min): 5,01, % de área 99,39 (máx), 96,44 (254 nm);

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,62 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,95 (dd, J = 14,5, 9,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,66 (m, 1H).

"A67":

CLEM: Masa encontrada (M+1, 391,0)

Método A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN: Flujo - 2,0 ml/min.

30 Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ m) + modo ve

t_R (min): 4,86, % de área 98,09 (máx), 95,22 (254 nm)

HPLC:

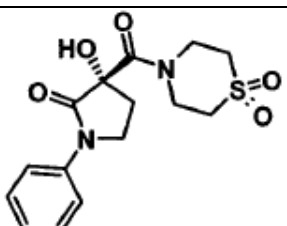
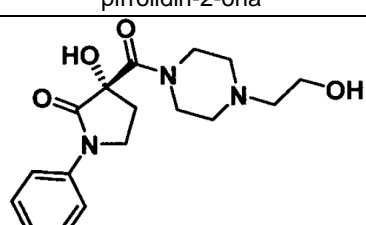
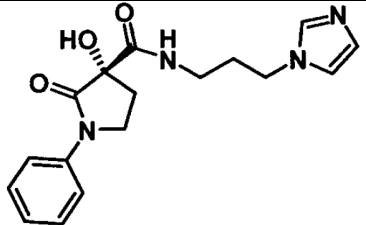
Método A: TFA al 0,1% en H₂O, B: TFA al 0,1% en ACN, Velocidad de flujo - 2,0 ml/min

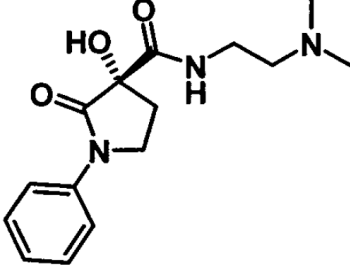
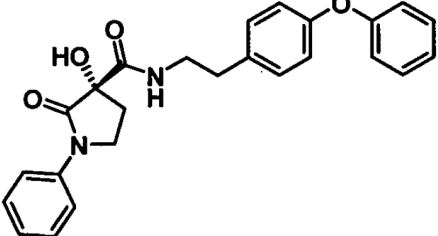
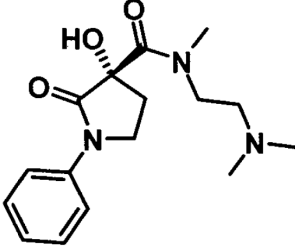
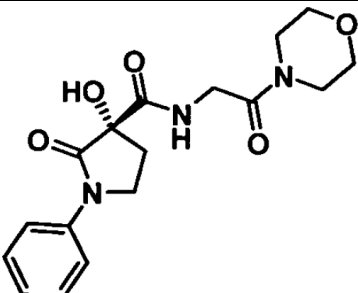
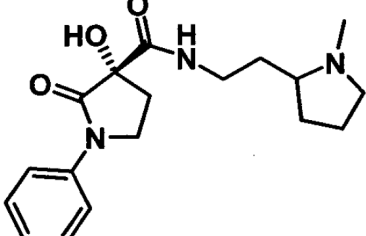
Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 μ m)

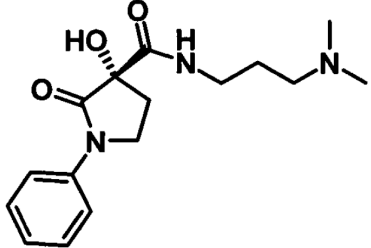
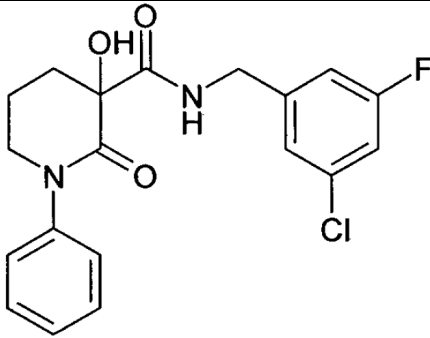
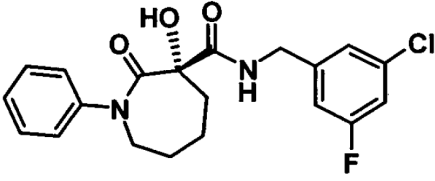
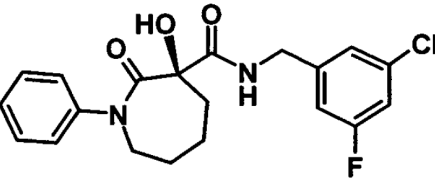
5 t_R (min): 5,01, % de área 99,15 (máx), 96,19 (254 nm);

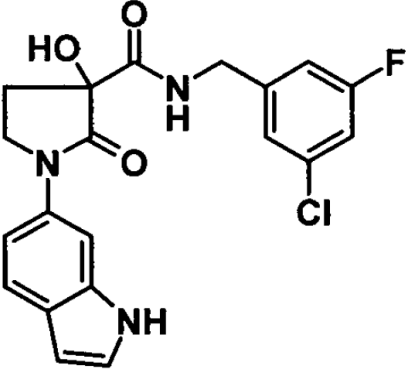
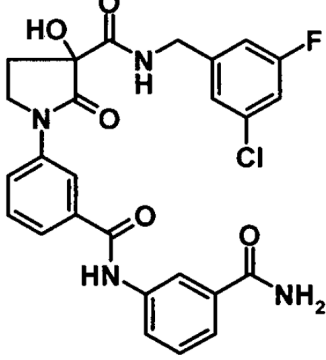
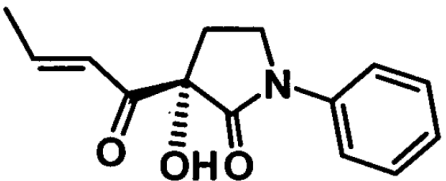
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8,62 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 7,13 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,9, 6,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 14,7, 5,6 Hz, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 4H), 1,66 (m, 1H).

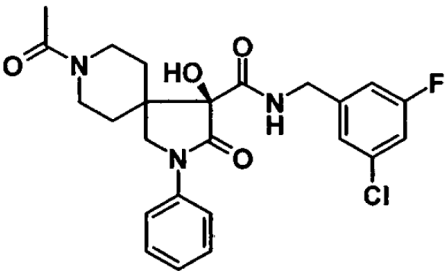
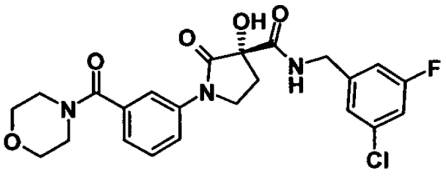
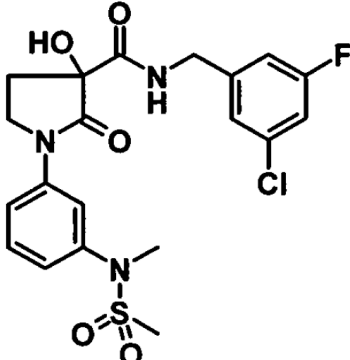
Se obtienen de manera análoga los siguientes compuestos

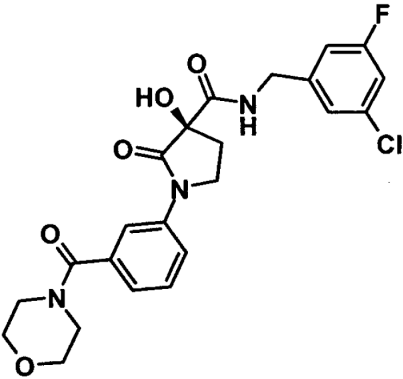
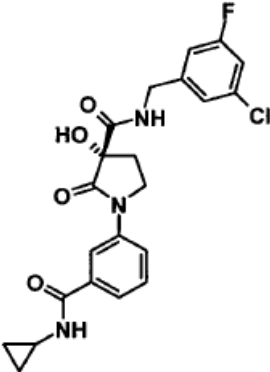
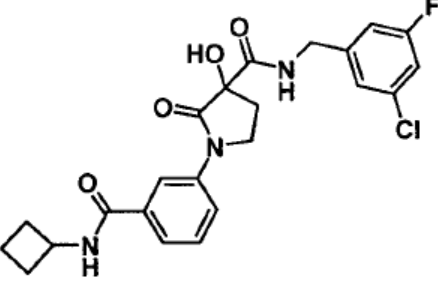
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₄) ** 500 MHz	CL-EM; t_R [M+H ⁺]
"A56"	 <p>(S)-3-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>		3,73 [475,3]
"A57"	 <p>(S)-3-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>		1,87 [334,3]
"A58"	 <p>(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,87 [329,3]

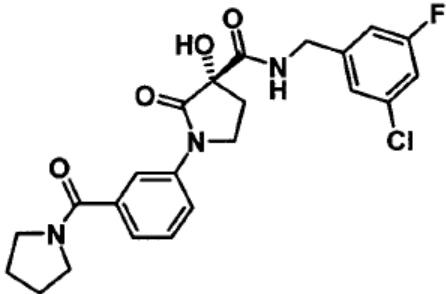
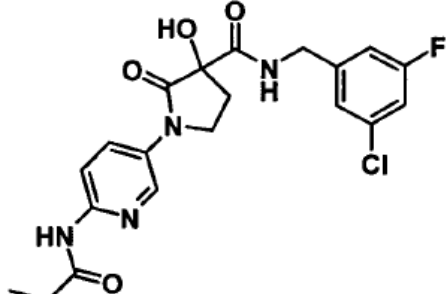
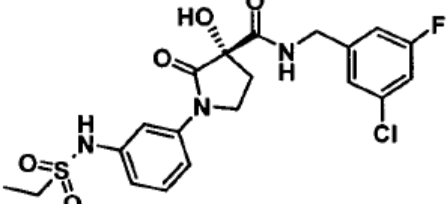
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A59"	 <p data-bbox="331 712 960 768">(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,82 [292,3]
"A60"	 <p data-bbox="323 1025 971 1081">[2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		4,75 [417,3]
"A61"	 <p data-bbox="331 1350 960 1406">(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,94 [306,3]
"A62"	 <p data-bbox="331 1727 960 1783">(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,18 [348,3]
"A63"	 <p data-bbox="331 1906 960 2049">(2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,99 [332,3]

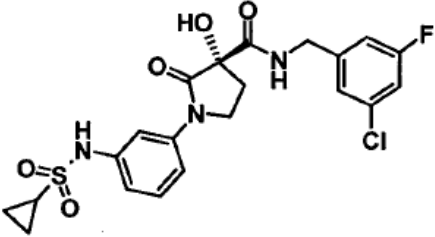
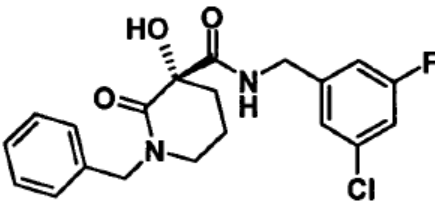
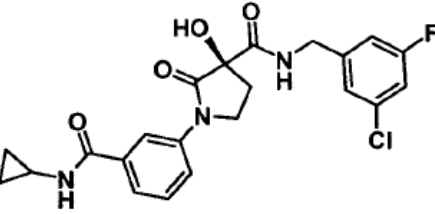
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico		
"A64"	 <p>(3-dimetilamino-propil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,86 [306,3]
"A65"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico</p>	8,62 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,95 (dd, <i>J</i> = 14,5, 9,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,66 (m, 1H)	4,01 [377]
"A66"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico</p>	8,62 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,22(s, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,9, 6,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 14,7, 5,6 Hz, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 4H), 1,66 (m, 1H)	5,01 [391]
"A67"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico</p>	11,11 (s, 1H), 8,71 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 7,12 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,40 (ddd, <i>J</i> = 2,9, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,89 (t, <i>J</i>	5,01 [391]

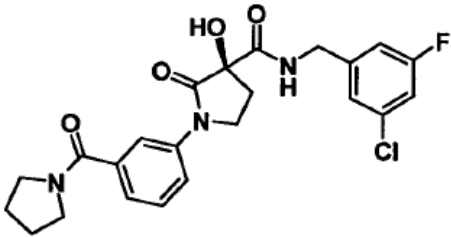
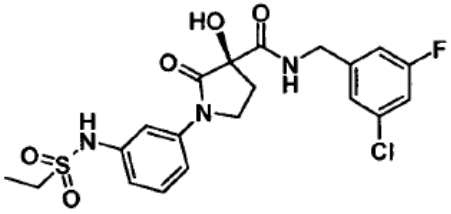
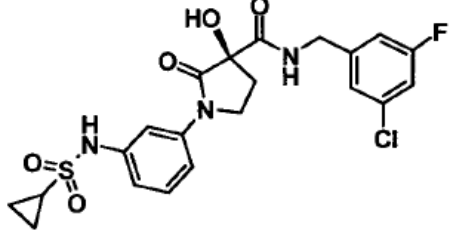
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		= 6,8 Hz, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,13 (m, 1H)	
"A68"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,44 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 20,2 Hz, 2H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 22,7, 8,6 Hz, 3H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 14,7, 7,5 Hz, 2H), 7,42 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,39 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz, 1H), 3,95 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 2,69- 2,57 (m, 1H), 2,22- 2,10(m,1H)	4,13 [402]
"A69"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-[3-(3-carbamoyl-fenilcarbamoyl)-fenil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	7,70-7,65 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,84 (td, <i>J</i> = 9,2, 3,0 Hz, 1H), 3,73 (dt, <i>J</i> = 9,6, 7,5 Hz, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,13- 2,03 (m, 1H), 1,90 (dd, <i>J</i> = 6,7, 1,5 Hz, 3H)	3,63 [525,2]
"A70"	 <p>(S)-3-((E)-but-2-enoyl)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	8,62 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,95 (dd, <i>J</i> = 14,5, 9,0 Hz, 1H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 14,8, 5,4 Hz, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,66 (m, 1H)	3,26 [246]

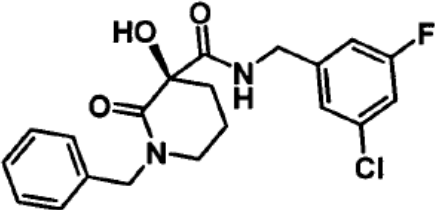
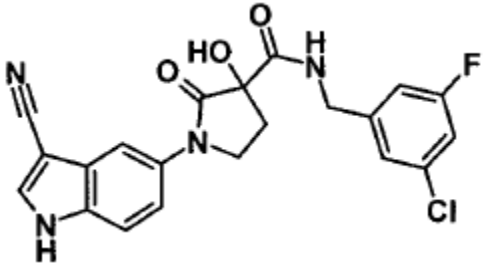
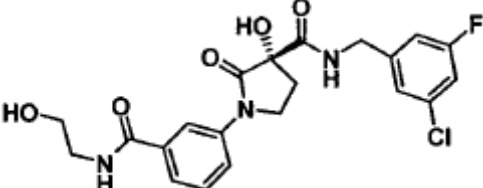
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A71"	 <p data-bbox="323 835 962 898">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-8-acetil-4-hidroxi-3-oxo-2-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-4-carboxílico</p>	8,78 (dd, <i>J</i> = 13,6, 6,5 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 13,1, 5,8 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,75 (s, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,57-1,18 (m, 5H)	4,04 [474]
"A72"	 <p data-bbox="339 1346 946 1408">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,6, 5,9 Hz, 1H), 3,88 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,61 (m, 6H), 3,38 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,22- 2,08 (m, 1H)	3,67 [476]
"A73"	 <p data-bbox="355 1951 927 2040">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[3-(metanosulfonyl-metil-amino)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,73 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,77 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,29- 7,25 (m, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,37 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, <i>J</i> = 8,8, 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,59 (dt, <i>J</i> = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6	3,96 [470]

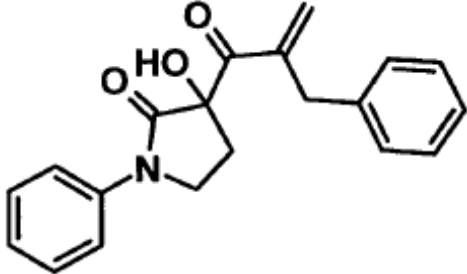
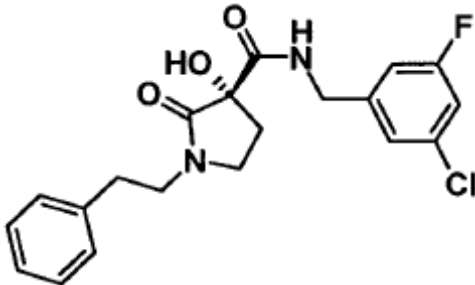
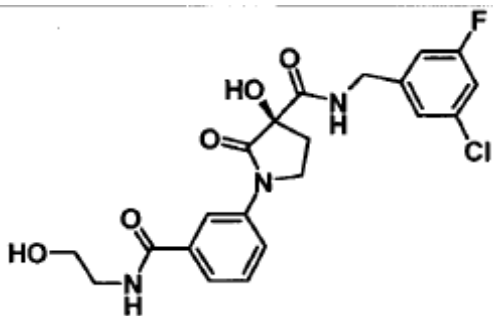
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A74"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	Hz, 1H) 8,74 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,82- 7,78 (m, 1H), 7,73 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, <i>J</i> = 8,4, 5,7 Hz, 2H), 3,61 (m, 7H), 3,43- 3,35 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,13 (dt, <i>J</i> = 12,9, 7,6 Hz, 1H)	
"A75"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-ciclopropilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,98 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 3,89 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,14 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,7 Hz, 1H), 0,69 (td, <i>J</i> = 7,1, 4,7 Hz, 2H), 0,59 - 0,53 (m, 2H).	3,84 [446]
"A76"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-ciclobutilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,48- 4,33 (m, 2H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 15,7,	4,07 [460]

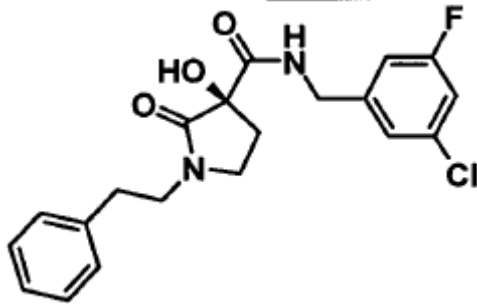
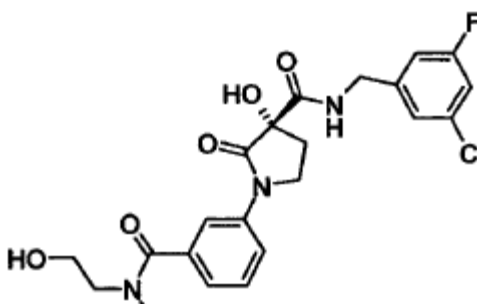
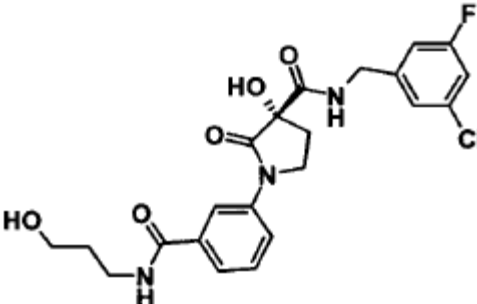
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		6,0 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,27-1,98 (m, 5H), 1,74-1,61 (m, 2H).	
"A77"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J= 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J= 15,8, 5,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,46 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,59 (dt, J= 6,9, 5,7 Hz, 1H), 2,13 (dt, J= 13,0, 7,6 Hz, 1H), 1,91 -1,74 (m, 4H).	3,97 [460,2]
"A78"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(6-propionilamino-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,48 (s, 1H), 8,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,09 (dt, J = 9,1, 5,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,38 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	3,39 [435,2]
"A79"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-etanosulfonilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,88 (s, 1H), 8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,27 (dt, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 16,0, 6,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,9, 6,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 13,0, 5,7 Hz, 2H), 3,10 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,18 -	3,94 [470]

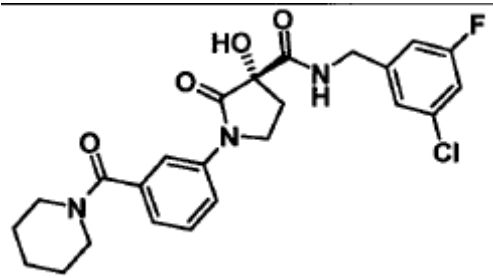
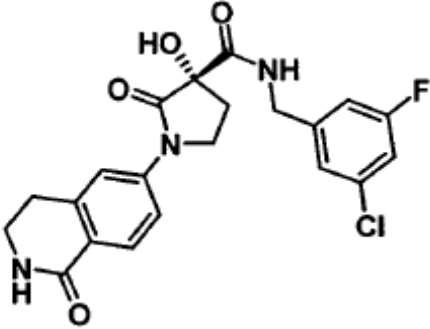
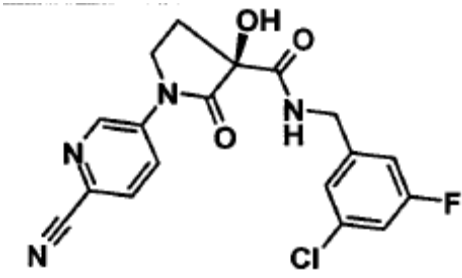
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		2,05(m, 1H), 1,18(t,J=7,3 Hz, 3H).	
"A80"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-ciclopropanosulfonilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,82 (s, 1H), 8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,37- 7,30 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J= 15,8, 6,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,00 - 0,89 (m, 4H).	4,05 [482]
"A81"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,60 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 5H), 7,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,59 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J= 15,1 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 15,9, 7,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,9, 5,7 Hz, 1H), 3,28- 3,15 (m, 2H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,21 (m, 2H).	4,55 [391,2]
"A82"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-ciclopropilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,64- 2,55 (m, 1H), 2,14 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 0,69 (td, J = 7,1, 4,7 Hz, 2H), 0,60-0,50 (m, 2H).	3,84 [446]

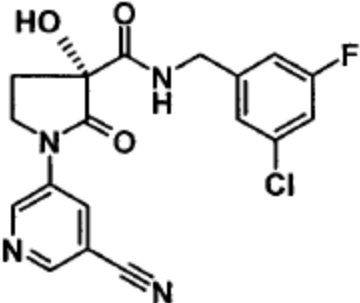
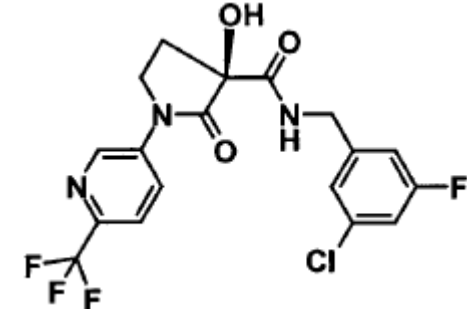
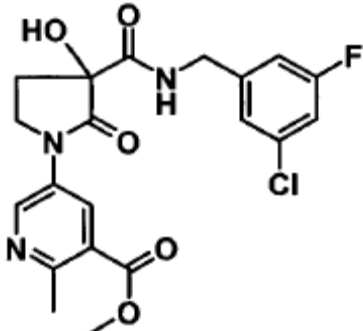
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A83"	 <p data-bbox="320 786 967 846">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,46 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,10 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J= 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,64- 2,55 (m, 1H), 2,13 (dt, J= 13,0, 7,8 Hz, 1H), 1,92-1,74 (m, 3H).	3,97 [460,2]
"A84"	 <p data-bbox="360 1267 927 1357">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-etanosulfonilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,88 (s, 1H), 8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,03 (dt, J = 5,0, 2,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, J= 13,0, 5,6 Hz, 2H), 3,10 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,56 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,18 (t, J= 7,4 Hz, 3H).	3,94 [470]
"A85"	 <p data-bbox="320 1744 967 1834">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-ciclopropanosulfonilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,82 (s, 1H), 8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 7,1, 4,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,6, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,01-0,79 (m, 4H).	4,05 [482]

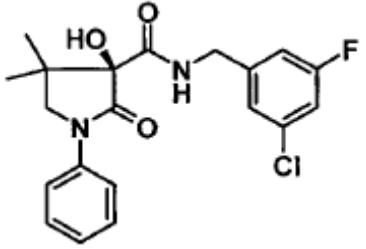
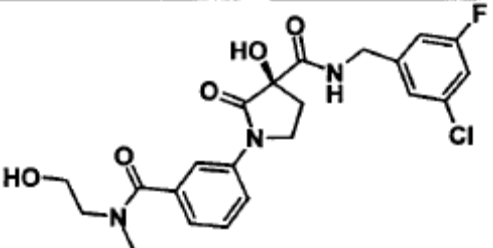
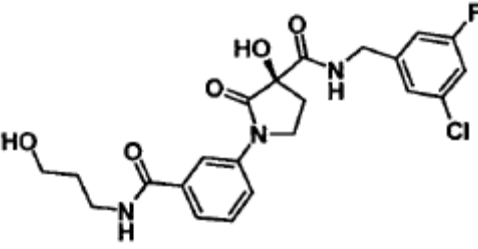
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A86"	 <p data-bbox="325 730 967 790">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,60 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,36- 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 5H), 7,16 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,59 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J= 15,3 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 15,9, 6,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,9, 5,6 Hz, 1H), 3,28- 3,14 (m, 2H), 2,17 (dd, J= 15,1, 10,1 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H).	4,55 [391,2]
"A87"	 <p data-bbox="325 1211 962 1272">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,39 (dd, J= 15,7, 6,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,6, 6,0 Hz, 1H), 3,93 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,20- 2,08 (m, 1H).	3,82 [427]
"A88"	 <p data-bbox="325 1720 962 1780">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, J= 15,6, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,50 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 2,60 (dt, J = 11,8, 5,8 Hz, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H).	3,16 [450]

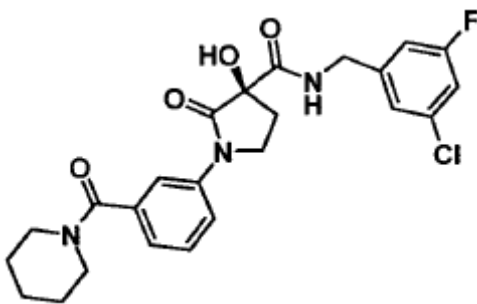
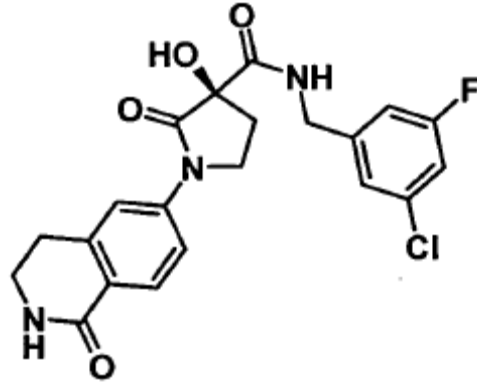
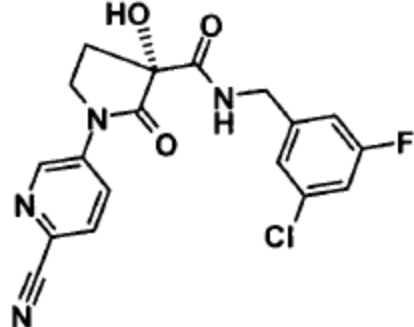
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A89"	 <p>3-(2-bencil-acrililoil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>		4,63 [322]
"A90"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenetil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,40- 7,23 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,04- 2,93 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,00- 1,84 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H).	4,36 [391]
"A91"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, J= 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,50 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 2,65- 2,56 (m, 1H), 2,20- 2,09 (m, 1H).	3,16 [450]

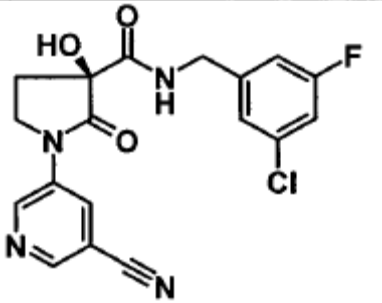
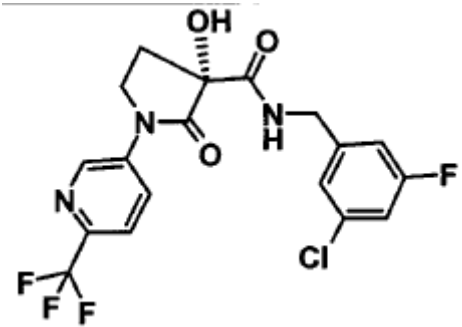
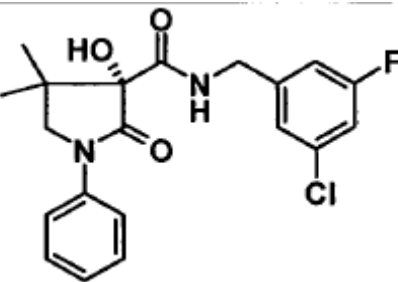
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A92"	 <p data-bbox="319 772 957 840">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenetil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,61 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,40- 7,23 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,20 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,40- 3,33 (m, 1H), 2,98 (td, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 2,45- 2,35 (m, 1H), 1,96- 1,83 (m, 1H), 1,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H).	4,36 [391]
"A93"	 <p data-bbox="319 1232 957 1332">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-fenil}-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 -7,25 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,79 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,20- 2,07 (m, 1H).	3,21 [464]
"A94"	 <p data-bbox="319 1836 957 1892">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[3-(3-hidroxi-propilcarbamoil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,47 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J= 15,8, 6,1 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,45 (dd, J = 11,6, 6,2 Hz, 2H), 3,30- 3,26 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 2H).	3,24 [464,2]

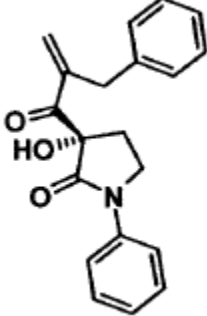
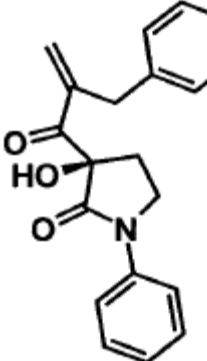
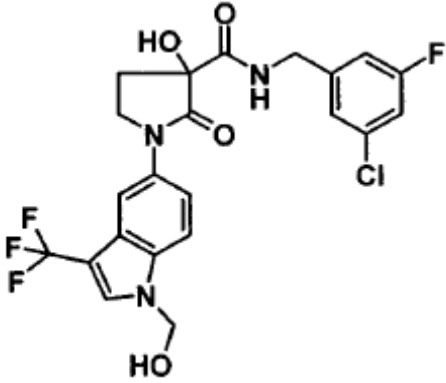
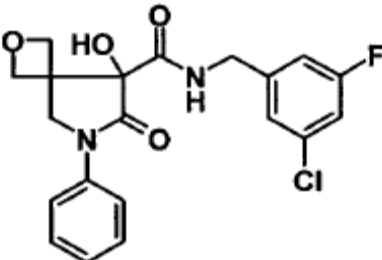
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A95"	 <p data-bbox="320 835 967 898">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-[3-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J= 6,4 Hz,--1H), 7,81- 7,77 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, J= 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J- 15,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,13 (dt, J= 13,0, 7,6 Hz, 1 H), 1,69 - 1,34 (m, 6H).	4,15 [474]
"A96"	 <p data-bbox="320 1402 967 1496">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 4,38 (dd, J =15,8, 6, 7 Hz, 1 H), 4,24 (dd, J =15,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,89 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,91(t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,64 - 2,55(m, 1 H), 2,14 (dt, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H).	3,38 [432]
"A97"	 <p data-bbox="320 1865 967 1928">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(6-cian-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,82(t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,38 (dd, J= 8,7, 2,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 1 H), 4,25 (dd, J = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,19 (dt, J =13,1, 7,7 Hz, 1H).	3,84 [389]

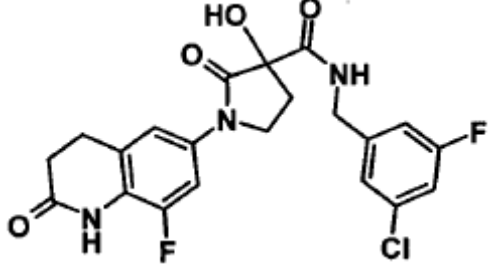
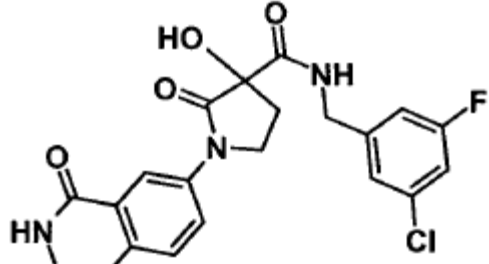
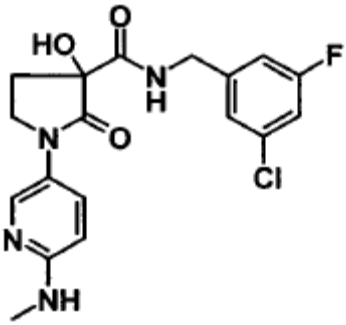
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A98"	 <p data-bbox="328 792 959 853">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(5-cian-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 7,28 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,7, 6,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 1H) 2,62 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H).	3,63 [389]
"A99"	 <p data-bbox="320 1285 963 1346">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 4,02- 3,91 (m, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,65- 2,55 (m, 1H), 2,20 (dt, J = 13,2, 7,8 Hz, 2H).	4,44 [432]
"A100"	 <p data-bbox="379 1765 903 1850">éster metílico del ácido 5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-metilnicotínico</p>	8,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,79 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,28 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H).	3,35 [436]

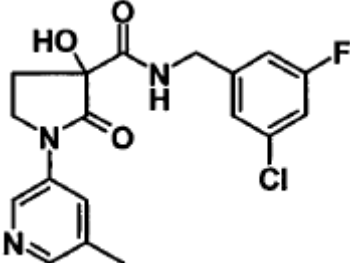
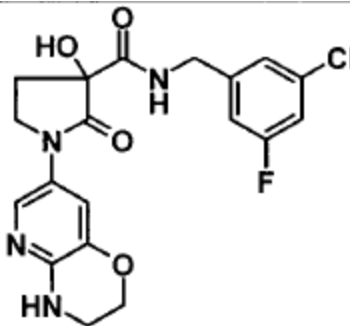
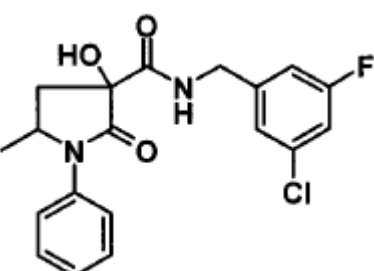
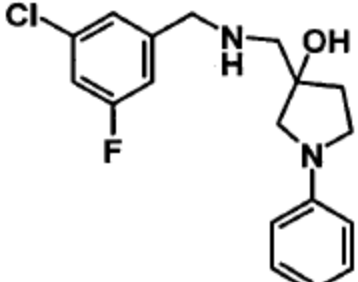
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A101"	 <p data-bbox="347 757 938 824">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, J- 6,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,31 (dd, J = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,5, 6,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).	4,92 [391]
"A102"	 <p data-bbox="323 1238 962 1328">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-fenil}-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (t, J- 6,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,79 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,64- 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 1H).	3,21 [464]
"A103"	 <p data-bbox="331 1843 962 1899">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[3-(3-hidroxi-propilcarbamoil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J - 6,4 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,47 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J= 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,45 (dd, J = 11,6, 6,2 Hz, 2H), 3,30- 3,26 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 2H).	3,24 [464]

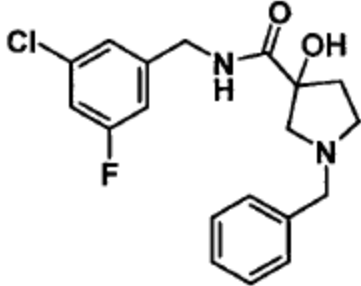
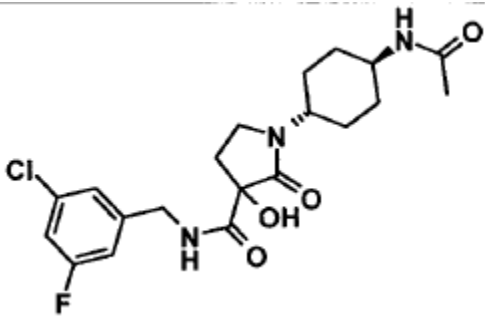
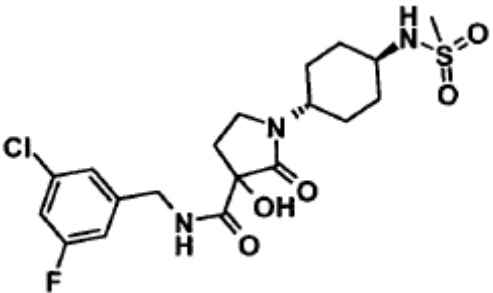
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A104"	 <p data-bbox="319 817 957 884">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-[3-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,70-1,37 (m, 6H).	4,15 [474]
"A105"	 <p data-bbox="319 1366 957 1456">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isochirliol-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,91- 7,81 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30- 7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,37 (dt, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,36 (td, J = 6,8, 2,7 Hz, 3H), 2,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H).	3,38 [432]
"A106"	 <p data-bbox="319 1814 957 1881">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(6-cian-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,13 (s, 1H), 8,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,6, 6,5 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,6, 6,1 Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 1H).	3,84 [389]

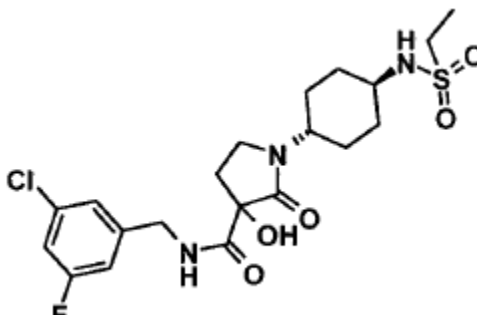
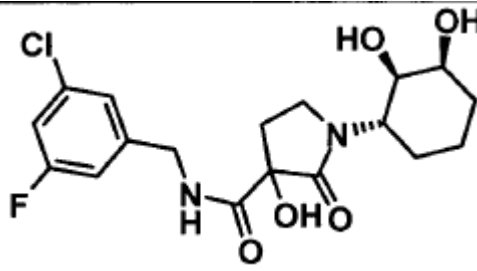
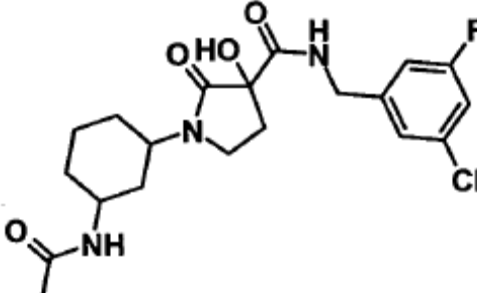
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A107"	 <p data-bbox="327 772 957 840">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(5-cian-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 11,5, 4,1 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 5,9 Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 2,65- 2,58 (m, 1H), 2,25 -2,09 (m, 1H).	3,79 [389]
"A108"	 <p data-bbox="327 1243 965 1310">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(6-trifluoro-ometil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	9,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,82 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (dt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,9, 6,1 Hz, 1H), 4,04- 3,91 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,20 (dt, J = 13,1, 7,7 Hz, 1H).	4,43 [432]
"A109"	 <p data-bbox="343 1680 941 1747">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,31 (dd, J = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,5, 6,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).	4,92 [391]

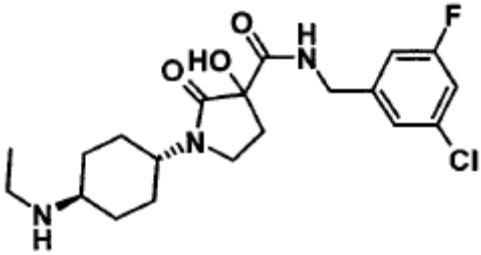
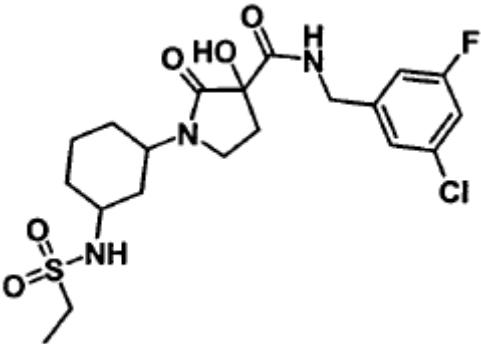
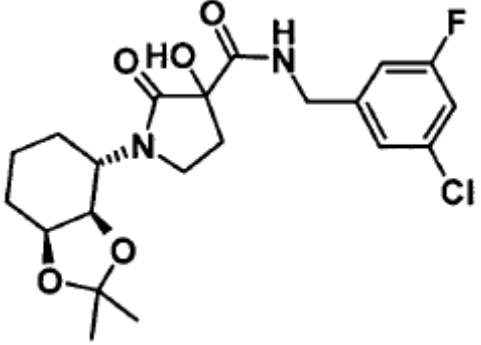
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A110"	 <p>(S)-3-(2-bencil-acrililoil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,69-7,62 (m, 2H), 7,43- 7,36 (m, 2H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,22 -7,14 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,91 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,81 (td, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,14 (dt, J = 13,0, 8,5 Hz, 1H).	4,61 [322,3]
"A111"	 <p>(R)-3-(2-bencil-acrililoil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,69-7,62 (m, 2H), 7,43- 7,36 (m, 2H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,22-7,12 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,91 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,81 (td, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,57- 2,51 (m, 1H), 2,14 (dt, J= 13,0, 8,4 Hz, 1H).	4,61 [322,3]
"A112"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-hidroxi-metil-3-trifluoro-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,39 (dd, J = 15,7, 6,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,7, 5,9 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,66- 2,56 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H).	4,4 [500]
"A113"		8,97 (t, J- 6,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,29- 7,25 (m, 1H), 7,25(s, 1H), 7,22- 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H),	4,19 [405]

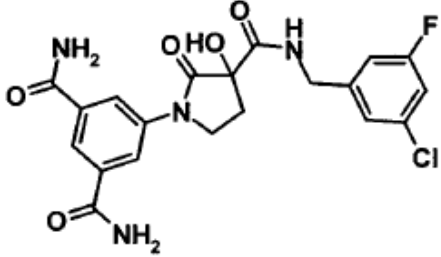
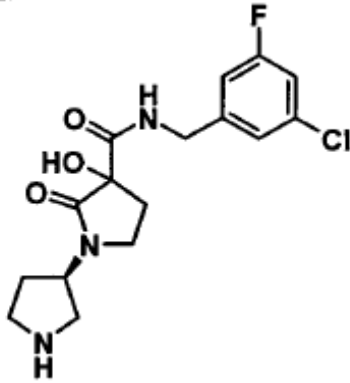
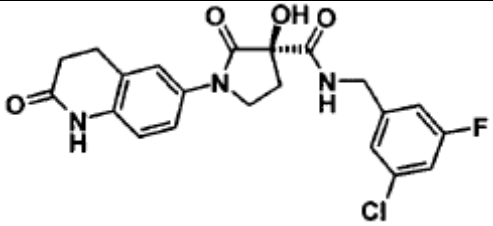
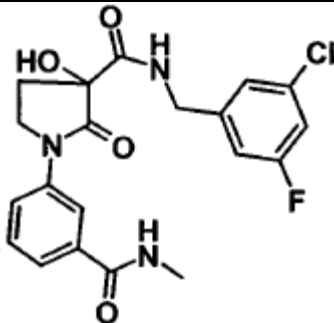
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 8-hidroxi-7-oxo-6-fenil-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-8-carboxílico	4,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,28 (m, 4H).	
"A114"	 <p data-bbox="331 817 957 898">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,14 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 12,9, 1,9 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,37 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,81 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H).	3,68 [450]
"A115"	 <p data-bbox="331 1258 957 1339">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,12 (s, 1H), 8,72 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17(s, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 5,9 Hz, 1H), 3,78 m, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H).	3,57 [432]
"A116"	 <p data-bbox="363 1796 925 1877">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(6-metilamino-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H).	2,83 [393,2]

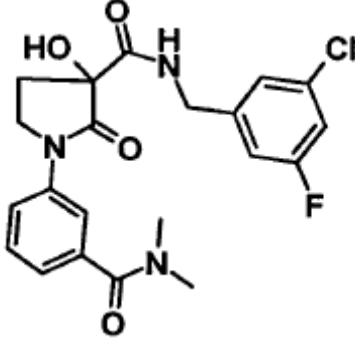
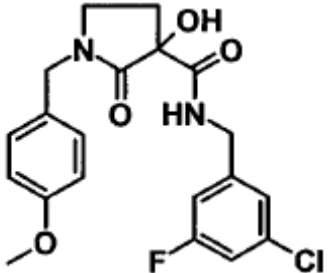
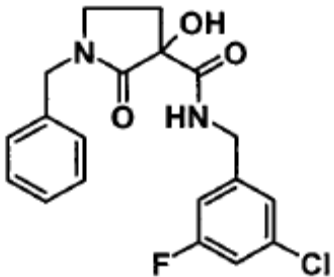
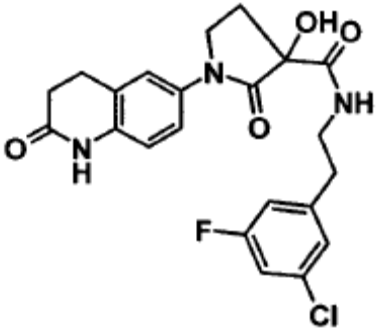
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A117"	 <p data-bbox="331 728 954 790">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(5-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,77 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,65- 2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (dt, J = 13,1, 7,6 Hz, 1H).	2,9 [378]
"A118"	 <p data-bbox="343 1187 941 1276">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,69 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,79(d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 4,17-4,04(m, 2H), 3, 75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,62- 2,52(m, 1H), 2,08 (dt, J = 14,9, 7,6 Hz, 1H).	3,06 [421]
"A119"	 <p data-bbox="335 1646 949 1713">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-5-metil-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,72 (dt, J = 24,7, 6,3 Hz, 1 H), 7,50-7,31 (m, 4H), 7,31-7,17 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 29,9, 9,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 4,32-4,19 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 13,2, 7,1 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 13,5, 6,4 Hz, 1H), 1,75 (dd, J = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 1,13 (dd, J = 6,2, 1,7 Hz, 3H).	4,27 [377]
"A120"		7,31 (1 H, s), 7,23 (2 H, dd, J 11,9, 9,8), 7,13 (2 H, t, J 7,8), 6,56 (1 H, t, J 7,2), 6,46 (2 H, d, J 8,1), 4,86 (2 H, bs, J 166,8), 3,81 (2 H, s), 3,30 (3H, m), 3,11 (1 H, d, J 10,0), 2,00 (1 H, dt, J 12,4, 8,6), 1,90(1 H, m).	1,69 [335,0]

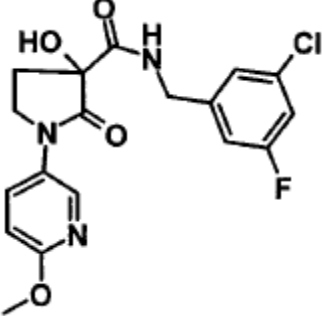
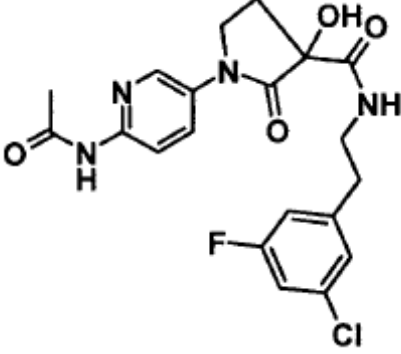
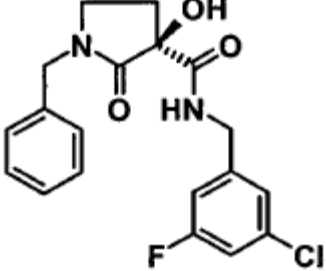
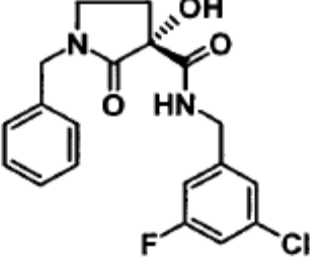
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-fenil-pirrolidin-3-ol		
"A121"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-pirrolidin-3-carboxílico</p>	* 7,58 (2 H, s), 7,47 (3 H, d, J 2,3), 7,20 (2 H, d, J 10,6), 7,10(1 H, d, J 9,2), 4,48 (2 H, s), 4,37 (2 H, s), 3,68 (2 H, m), 3,42 (2 H, m), 2,29 (2 H, m).	1,56 [363,0]
"A122"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-acetilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,52 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70(d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,25 (dt, J= 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1 H), 7,11 - 7,05 (m, 1 H), 6,40(s, 1H), 4,36 (dd, J= 15,8, 6,8Hz, 1 H), 4,21 (dd, J = 15,8, 6,0Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 1 H), 3,38 - 3,30 (m, 2H), 2,50(s, 3H), 2,42 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 4H), 1,31 -1,17 (m, 2H).	1,74 [426,1]
"A123"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metanosulfonilamino-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,53 (t, J= 6,4 Hz, 1 H), 7,27(dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20(s, 1H), 7,10 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,37 (dd, J =15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, J =15,8, 5,9 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,66 (m, 1 H), 3,58 (s, 3H), 3,11 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 2,03 - 1,86 (m, 3H), 1,66-1,52 (m, 4H), 1,34 (m, 2H).	1,81 [462,0]

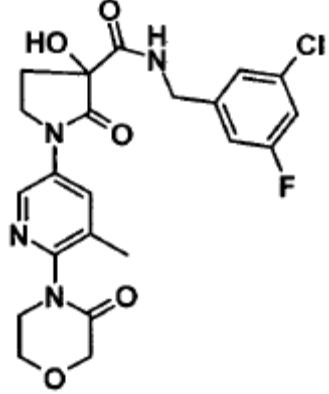
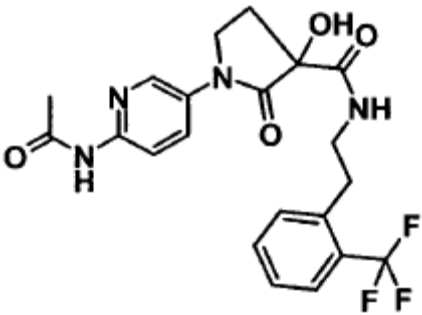
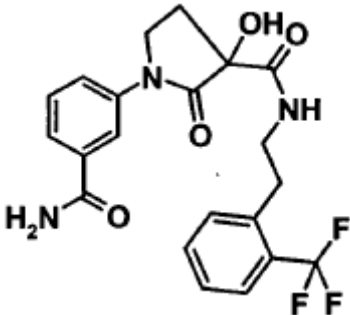
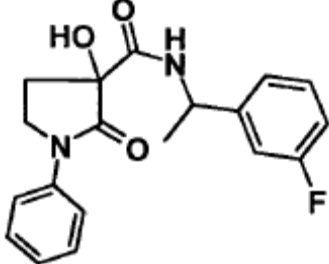
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A124"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-etanosulfonilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,51 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 15,8, 6,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 15,9, 6,1 Hz, 1H), 3,73-3,59 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,97 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,65 - 1,48 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	1,87 [476,0]
"A125"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((1S,2R,3S)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,57 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 4,41 - 4,33 (m, 3H), 4,27 - 4,19 (m, 2H), 3,98 (m, 4,2 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,74-1,56 (m, 4H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,46 - 1,39 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 5H), 1,26-1,14 (m, 1H).	1,75 [401,0]
"A126"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-acetilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,55 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,37 - 3,24 (m, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,77 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,46-1,26 (m, 3H), 1,15-0,95 (m, 1H).	

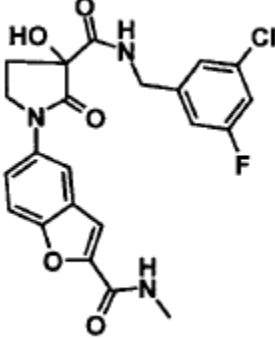
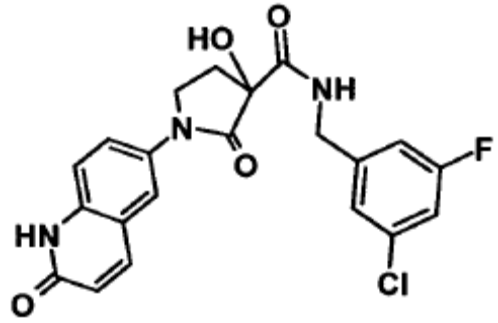
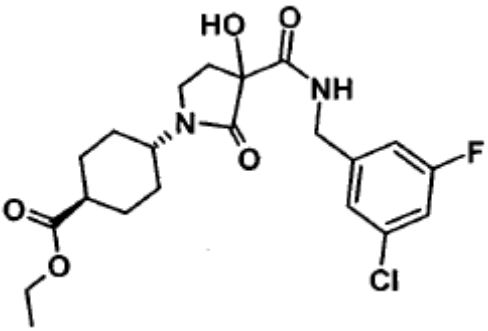
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A127"	 <p data-bbox="357 792 927 853">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-etilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 434 1254 958">** 8,55 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 4,37 (dd, J= 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, J= 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,38 - 3,24 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,05- 1,97 (m, 2H), 1,97 -1,87 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,31 - 1,16 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).</p>	
"A128"	 <p data-bbox="336 1361 954 1458">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-etanosulfonilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 972 1254 1496">8,53 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,25 (dt, J= 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,35 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,22- 3,06 (m, 1H), 2,97 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,46- 1,27 (m, 3H), 1,23- 1,14 (m, 3H), 1,11 (s, 1H).</p>	
"A129"	 <p data-bbox="325 1861 963 1951">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((3aR,4S,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 1525 1254 1935">8,49 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,09 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,04- 1,87 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,59 -1,47 (s, 3H), 1,42 (m, 5H), 1,25 (s, 3H).</p>	

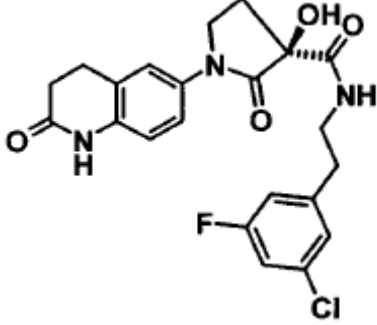
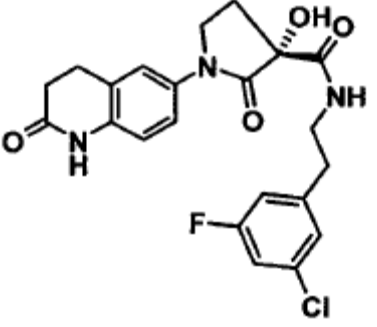
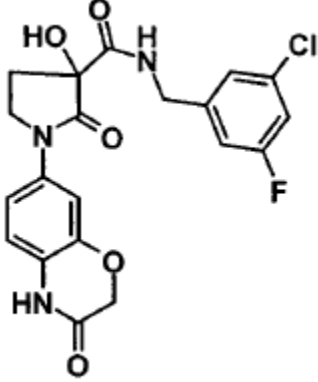
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A130"	 <p data-bbox="347 779 938 846">5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-isofaltamida</p>	<p data-bbox="991 427 1252 936">** 8,73 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 2H), 8,16 (t, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 26,6 Hz, 2H), 7,29- 7,23 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,28 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, <i>J</i> = 14,8, 8,4 Hz, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,17 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,5 Hz, 1H).</p>	
"A131"	 <p data-bbox="331 1328 959 1395">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 969 1252 1373">8,58 (dd, <i>J</i> = 12,2, 6,1 Hz, 1H), 7,25 (dt, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,51 (dd, <i>J</i> = 14,4, 7,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, <i>J</i> = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> = 15,6, 6,0 Hz, 1H), 3,50- 3,33 (m, 5H), 3,16-2,99 (m, 3H), 2,47- 2,38 (m, 1H), 2,13-1,82 (m, 3H).</p>	<p data-bbox="1310 936 1390 1003">1,44 [356,1]</p>
"A132"	 <p data-bbox="320 1630 970 1697">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"A133"	 <p data-bbox="363 2033 927 2063">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(3-</p>		<p data-bbox="1310 1697 1390 1765">1,93 [420,1]</p>

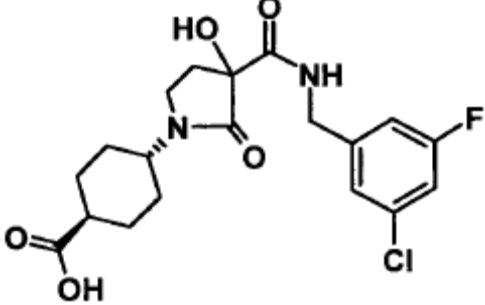
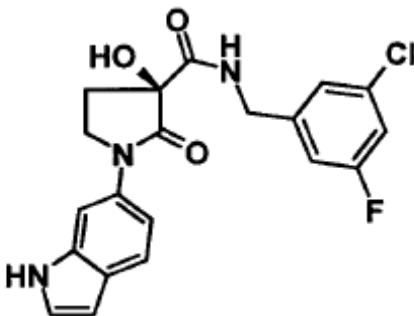
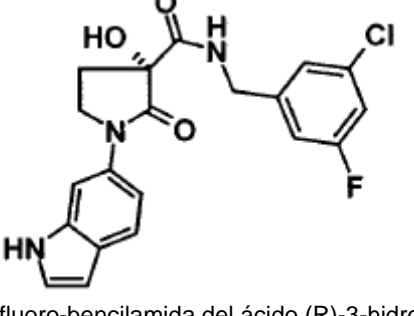
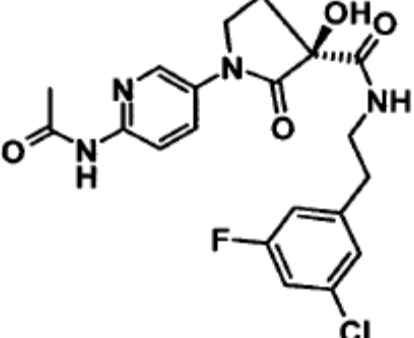
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	metilcarbamoil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico		
"A134"	 <p data-bbox="320 813 963 869">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,99 [434,1]
"A135"	 <p data-bbox="320 1167 963 1223">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,21 [407,1]
"A136"	 <p data-bbox="320 1529 963 1585">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,21 [377,1]
"A137"	 <p data-bbox="320 1962 963 2051">[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,05 (s, 1 H), 7,99 (t, J = 6,0Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,23 (dt, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11-7,04 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,45- 3,30 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,47-2,38 (m, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 1	2,03 [446,1]

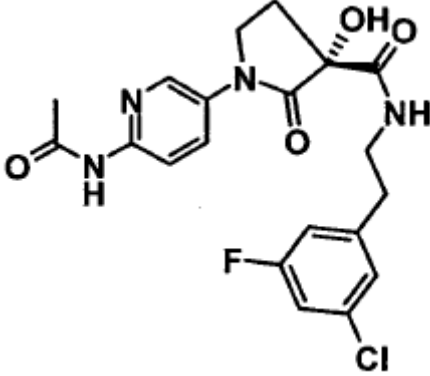
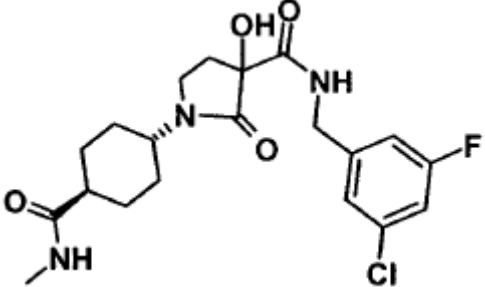
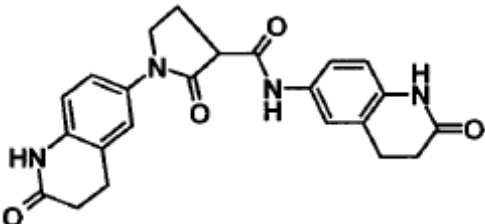
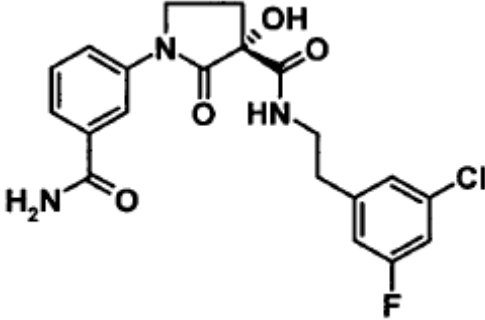
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A138"	 <p data-bbox="320 797 963 860">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	H).	2,06 [394,0]
"A139"	 <p data-bbox="368 1245 916 1335">[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,50 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,15-8,02 (m, 3H), 7,23 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (dt, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,80 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).	1,99 [435,0]
"A140"	 <p data-bbox="320 1637 963 1697">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,25 [377,0]
"A141"	 <p data-bbox="320 1989 963 2042">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,23 [377,0]

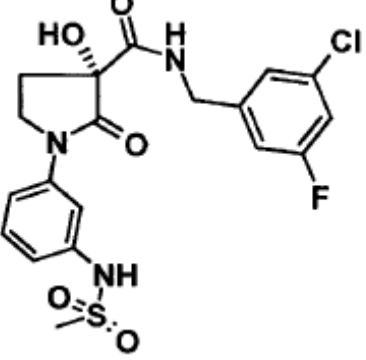
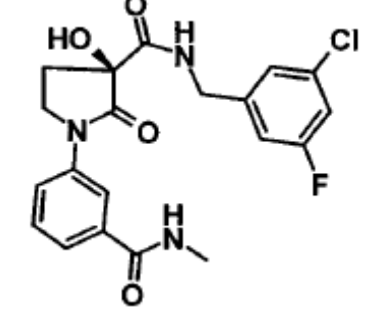
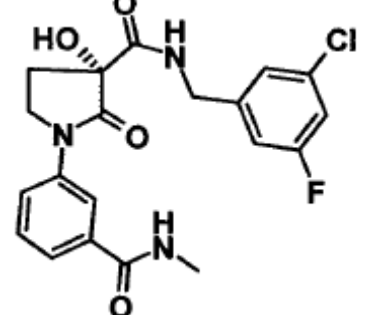
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A142"	 <p data-bbox="320 831 967 891">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[5-metil-6-(3-oxo-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 472 1248 846">** 8,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 8,06 (s, 1 H), 7,28 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 4,39 (dt, J = 18,6, 9,4 Hz, 1 H), 4,31-4,17 (m, 3H), 4,01 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,97- 3,87 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 4H).</p>	2,02 [477,1]
"A143"	 <p data-bbox="371 1249 914 1339">[2-(2-trifluoro-metilfenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 898 1248 1361">10,50 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 1,6Hz, 1H), 8,17 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 8,13-8,04 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,60 (t, J=7,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,6Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,44-3,31 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56-2,52 (m, 1 H), 2,17 - 2,09 (m, 1 H), 2,09 (s, 3H).</p>	2,03 [451,1]
"A144"	 <p data-bbox="320 1709 967 1776">[2-(2-trifluoro-metilfenil)-etil]-amida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 1375 1248 1776">8,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,96-7,90 (m, 1 H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,6Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46-7,35 (m, 2H), 6,62 (s, 1 H), 3,88 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (m, 1 H), 2,10 (dt, J =12,9, 7,9 Hz, 1 H).</p>	1,98 [436,1]
"A145"		<p data-bbox="991 1794 1248 2065">** 8,32-8,24 (m, 1H), 7,73- 7,65 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,25 -7,15 (m, 3H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,69 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 2H), 2,66-2,57</p>	2,16 [343,1]

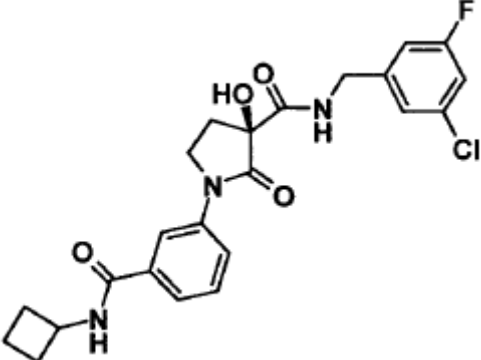
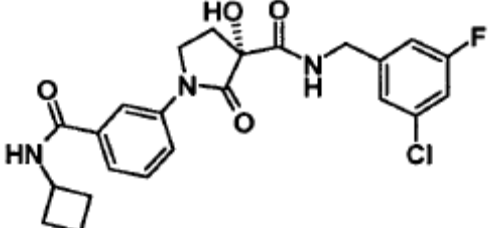
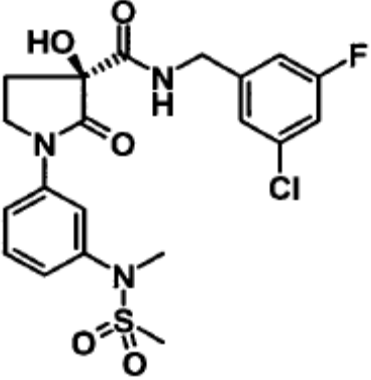
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	[1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico	(m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,17 -2,05 (m, 1H), 1,43 (d, J= 7,0 Hz, 3H).	
"A146"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(2-metilcarbamoil-benzofuran-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,11 [460,1]
"A147"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 11,76 (s, 1H), 9,18-8,53 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 6,3, 3,1 Hz, 3H), 7,36- 7,29 (m, 1H), 7,26 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, J= 15,6, 5,1 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,6, 4,2 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,16 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H).	2,07 [430,0]
"A148"	 <p>éster etílico del ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-ciclohexanocarboxílico</p>	8,52 (t, J- 6,3 Hz, 1H), 7,25 (dt, J= 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76- 3,62 (m, 1H), 2,42 (ddd, J = 11,9, 7,1, 4,5 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J = 11,9, 8,5, 3,5 Hz, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 3H), 1,71 - 1,33 (m, 6H), 1,17 (t, J= 7,1 Hz, 3H).	2,25 [441,1]

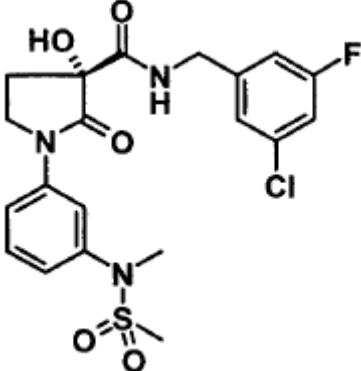
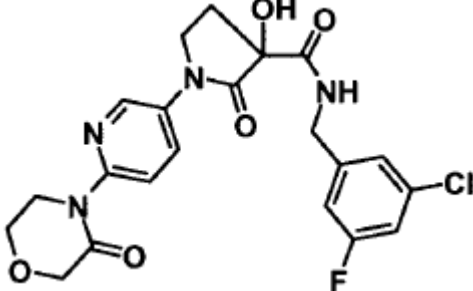
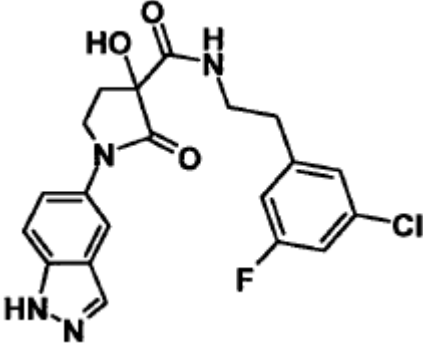
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A149"	 <p data-bbox="328 775 959 857">[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,08 [446,1]
"A150"	 <p data-bbox="328 1216 959 1299">[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,06 [446,1]
"A151"	 <p data-bbox="328 1709 959 1792">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,08 [434,0]

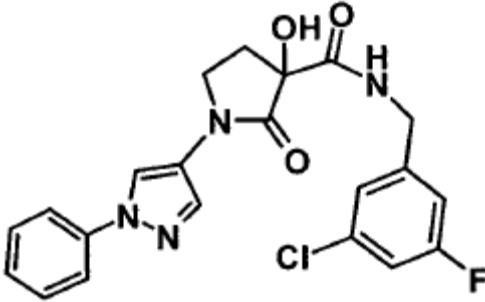
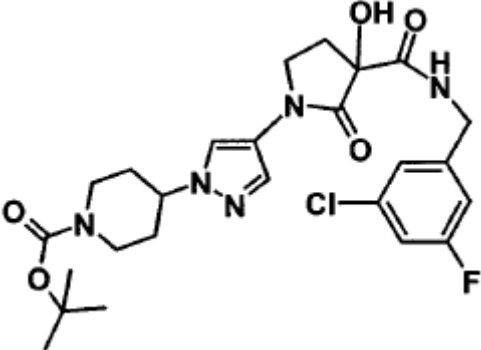
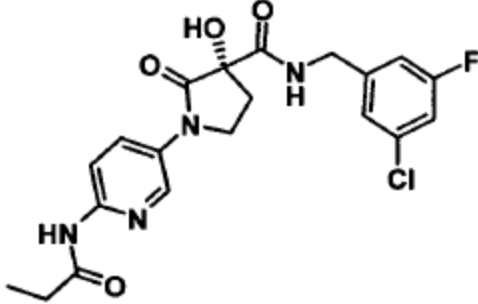
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A152"	 <p>ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-ciclohexanocarboxílico</p>		2,02 [413,1]
"A153"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	11,08 (d, J= 10,1 Hz, 1H), 8,68 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J= 3,4, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35- 7,33 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,46- 6,38 (m, 1H), 4,41 (dd, J= 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,15 (dt, J = 13,0, 7,5 Hz, 1H).	2,19 [402,0]
"A154"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(1H-indol-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,18 [402,0]
"A155"			2,04 [435,1]

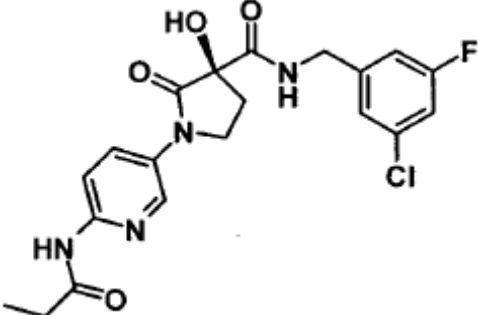
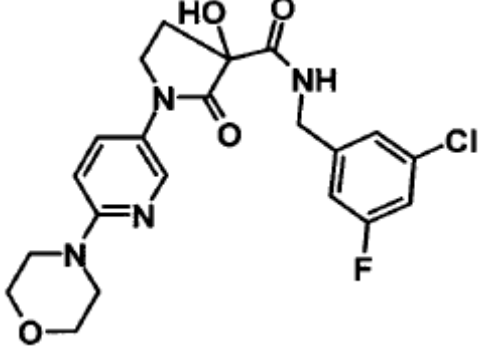
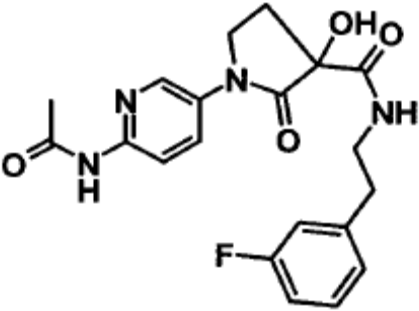
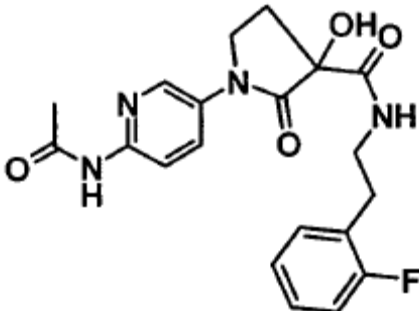
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico		
"A156"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,06 [435,1]
"A157"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metilcarbamoil-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,98 [426,1]
"A158"	 <p>(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-amida del ácido 2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,16-9,99 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 23,0, 8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,90 -6,74 (m, 1H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,93- 2,81 (m, 2H), 2,47- 2,39 (m, 2H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 1,22 - 1,10 (m, 1H).	1,77 [419,1]
"A159"			2,13 [420,1]

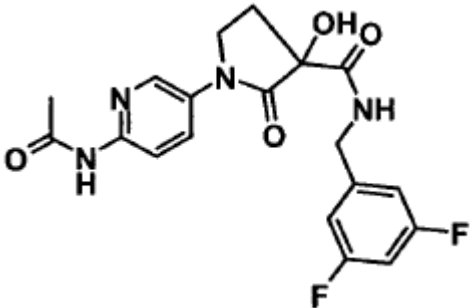
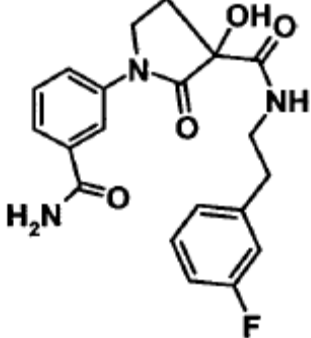
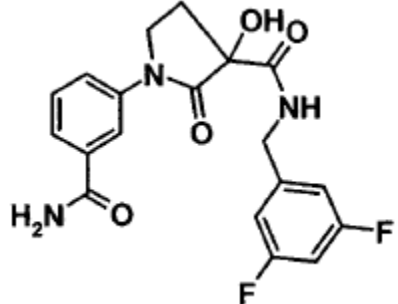
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-1-(3-carbamoyl-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico		
"A160"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(3-metanosulfonilamino-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"A161"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(3-metilcarbamoil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,93 [420,1]
"A162"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(3-metilcarbamoil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,93 [420,1]

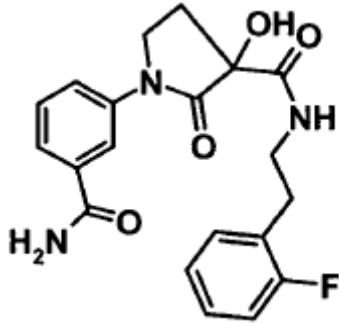
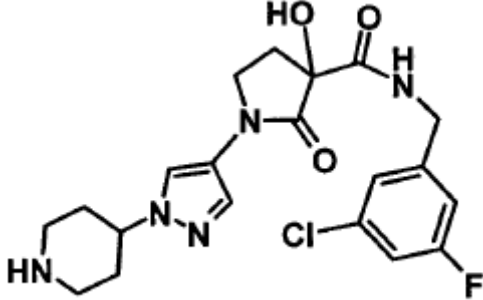
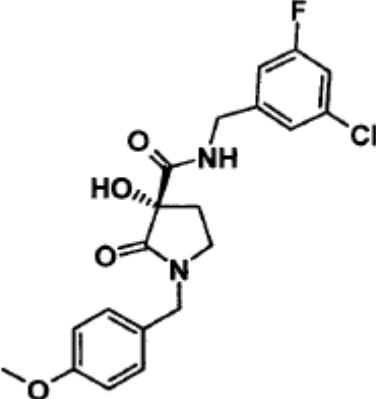
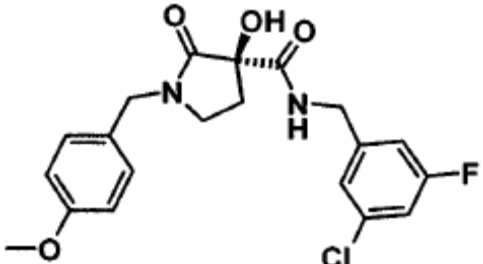
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A163"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-ciclobutilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,22 [460,1]
"A164"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-ciclobutilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,22 [460,1]
"A165"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[3-(metanosulfonil-metil-amino)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,24 [470,1]

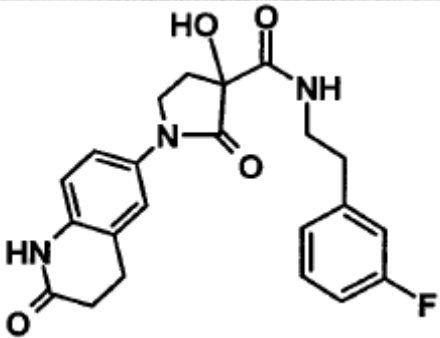
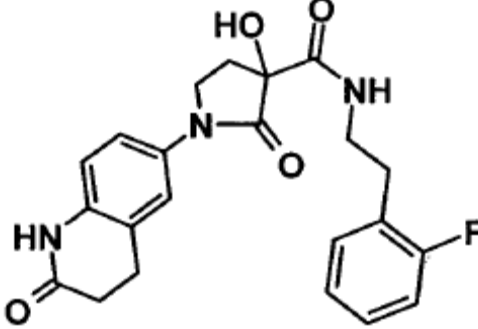
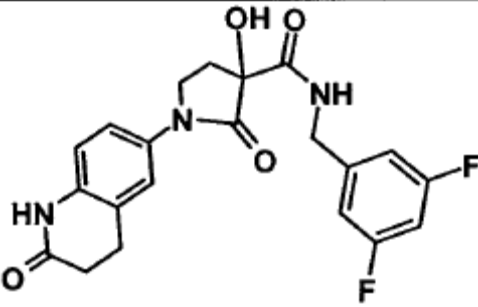
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A166"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[3-(metanosulfonil-metil-amino)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,19 [470,0]
"A167"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-[6-(3-oxo-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,14 [463,1]
"A168"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	13,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (dt, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,47 - 3,29 (m, 2H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,09 (dt, J = 12,9, 7,7 Hz, 1H).	2,15 [417,0]

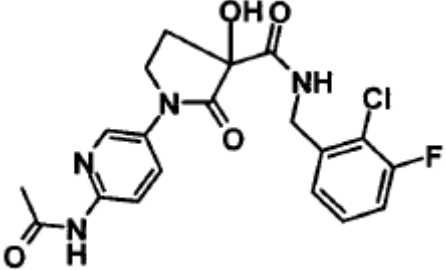
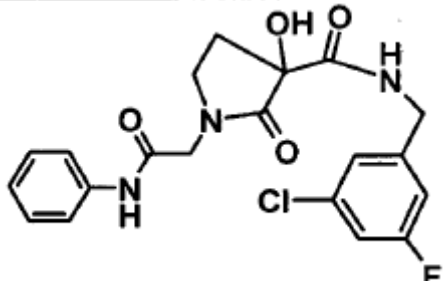
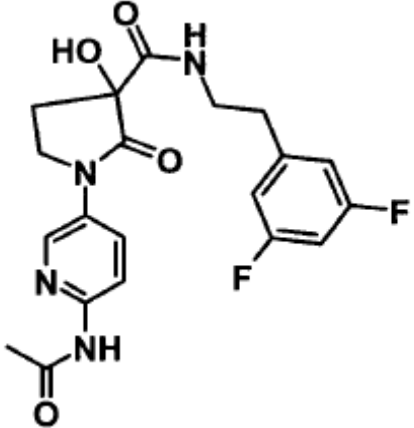
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A169"	 <p data-bbox="327 795 962 857">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 427 1254 898">** 8,72 (t, J 6,3 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,83(d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 9,5Hz, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 4,39 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J= 15,7, 6,1 Hz, 1H), 3,86-3,74 (m, 2H), 2,71 -2,61 (m, 1H), 2,25-2,13(m, 1H),</p>	<p data-bbox="1310 427 1390 490">2,28 [429,0]</p>
"A170"	 <p data-bbox="327 1279 962 1368">éster terc-butílico del ácido 4-[4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 907 1254 1377">** 8,67 (t, J 6,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,26 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,28-4,16 (m, 1 H), 4,03 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 2,61 (ddd, J = 12,1, 7,6, 4,2 Hz, 1 H), 2,14 (ddd, J = 13,0, 8,5, 6,8 Hz, 1 H), 1,96 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 9H),</p>	
"A171"	 <p data-bbox="327 1704 962 1767">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(6-propionilamino-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		<p data-bbox="1310 1386 1390 1449">3,39 [435,2]</p>

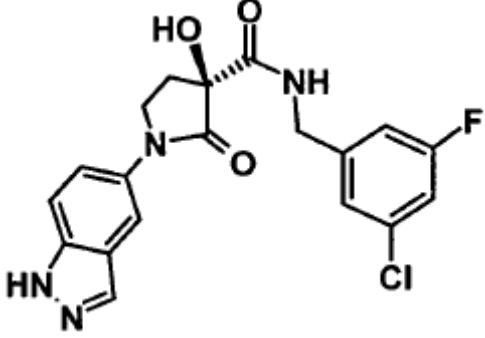
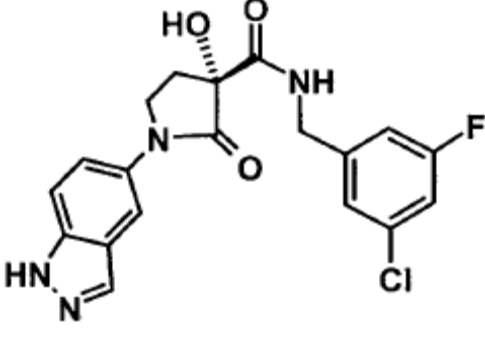
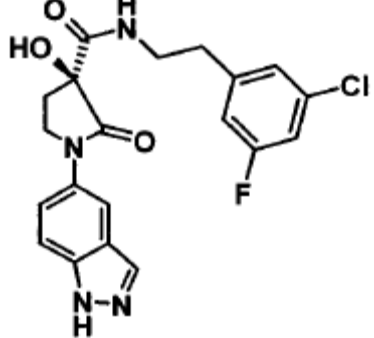
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A172"	 <p data-bbox="320 772 967 831">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(6-propionilamino-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,70 [449,1]
"A173"	 <p data-bbox="320 1205 967 1263">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,17 – 7,85 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 14,3, 7,6 Hz, 1H), 7,13 – 6,81 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 3,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,43- 3,30 (m, 3H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H).	1,77 [401,1]
"A174"	 <p data-bbox="320 1597 967 1655">[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"A175"	 <p data-bbox="320 1991 967 2049">[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,12- 8,03 (m, 3H), 7,26 (dt, J = 7,7, 6,7 Hz, 2H), 7,17- 7,08 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).	1,75 [401,1]

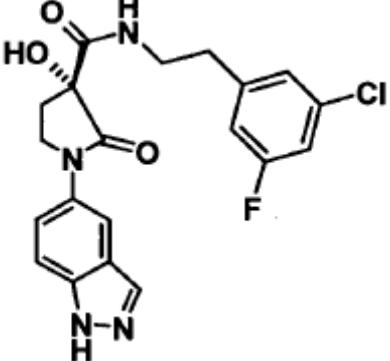
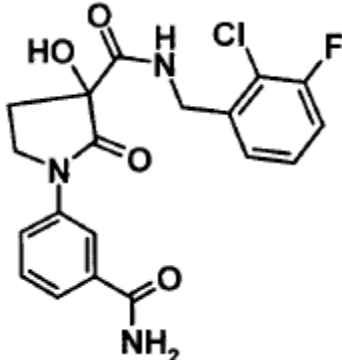
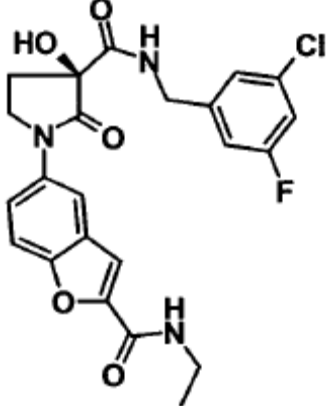
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A176"	 <p data-bbox="319 761 973 817">3,5-difluoro-bencilamida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,50 (s, 1H), 8,70 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,13- 8,01 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 19,0, 9,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,68- 2,56 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H).	1,75 [405,1]
"A177"	 <p data-bbox="319 1209 973 1265">[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,07-7,98 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (dd, J= 14,4, 7,6 Hz, 1H), 7,12-6,95 (m, 3H), 3,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,32 - 3,08 (m, 2H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,09 (dt, J = 12,9, 7,9 Hz, 1H).	1,80 [386,1]
"A178"	 <p data-bbox="319 1657 973 1713">3,5-difluoro-bencilamida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,70 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06- 8,03 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,66- 2,57 (m, 1H), 2,16 (dt, J= 13,0, 7,5 Hz, 1H).	1,77 [390,1]

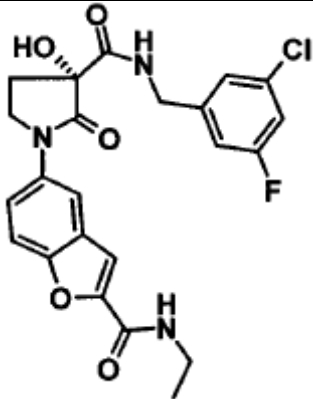
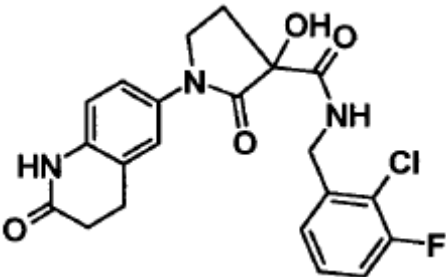
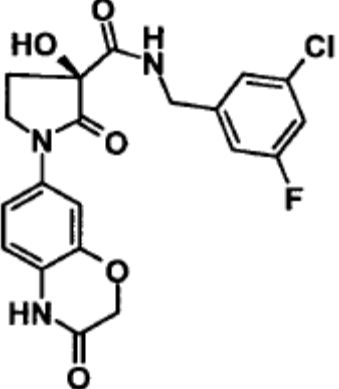
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A179"	 <p data-bbox="325 786 959 846">[2-(2-fluoro-phenil)-etil]-amida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	* 8,15 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 4,00- 3,86 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,43 - 3,32 (m, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,17 (dt, J= 12,9, 8,1 Hz, 1H).	1,77 [390,1]
"A180"	 <p data-bbox="325 1211 959 1272">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,57 [436,1]
"A181"	 <p data-bbox="341 1693 948 1753">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,11 [407,1]
"A182"	 <p data-bbox="341 2040 948 2072">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(4-</p>		2,11 [407,1]

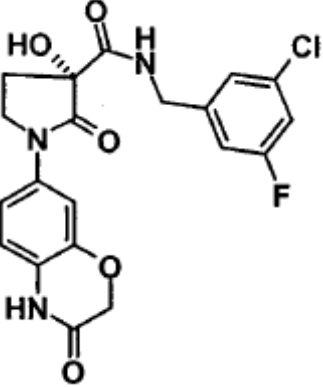
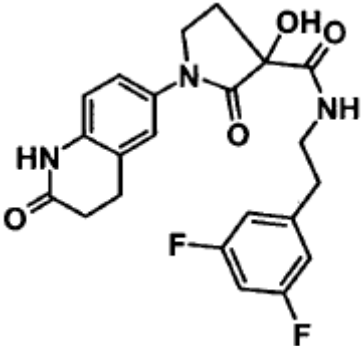
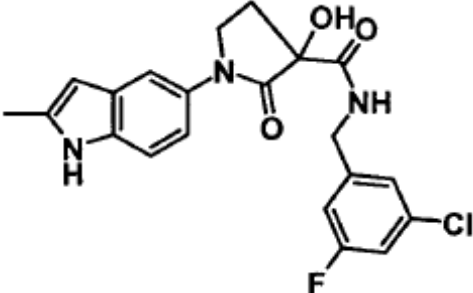
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A183"	<p data-bbox="411 427 879 456">metoxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>  <p data-bbox="331 846 959 904">[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="994 465 1251 927">10,06 (s, 1H), 7,96 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 14,3, 7,7 Hz, 1H), 7,09- 6,97 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,40 (dd, J = 12,9, 6,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,48-2,39 (m, 3H), 2,04 (dt, J = 12,9, 7,8 Hz, 1H).</p>	<p data-bbox="1321 465 1385 524">1,72 [412,2]</p>
"A184"	 <p data-bbox="331 1308 959 1366">[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="994 936 1251 1375">¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 8,02 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 7,7, 6,7 Hz, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,44 (m, 3H), 2,10- 1,97 (m, 1H).</p>	<p data-bbox="1321 936 1385 994">1,72 [412,2]</p>
"A185"	 <p data-bbox="331 1800 959 1859">3,5-difluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="994 1384 1251 1944">10,06 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,65 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 13,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 15,7, 6,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,11 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H).</p>	<p data-bbox="1321 1384 1385 1442">1,70 [416,1]</p>

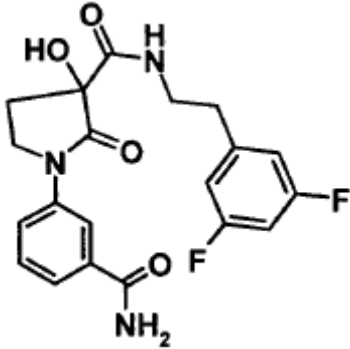
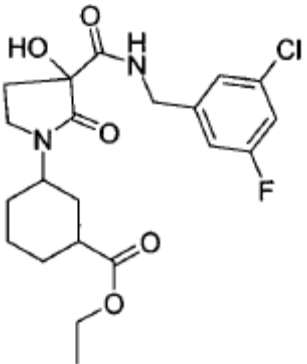
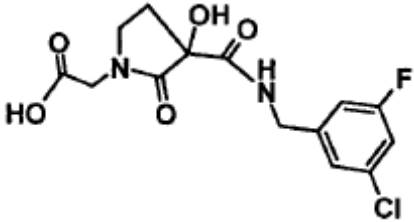
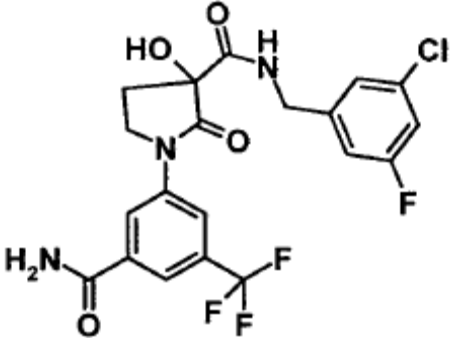
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A186"	 <p data-bbox="343 750 941 817">2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,50 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 5,6, 4,1 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,42- 7,25 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,45 (dd, J = 16,2, 5,7 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 16,1, 5,3 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 2,70- 2,58 (m, 1H), 2,18 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H).	1,80 [421,0]
"A187"	 <p data-bbox="343 1198 941 1265">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenilcarbamoilmetil-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 9,89 (s, 1H), 8,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 12,9, 4,6 Hz, 2H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,06 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,41 (dd, J = 15,6, 6,6 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 15,6, 6,0 Hz, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H), 2,49- 2,43 (m, 1 H), 2,14-2,03 (m, 1 H).	2,18 [420,0]
"A188"	 <p data-bbox="327 1758 957 1825">[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,49 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 2,4, 1,0 Hz, 1 H), 8,13-8,05 (m, 2H), 8,02 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,01 (ddt, J = 9,0, 6,7, 3,3 Hz, 1 H), 6,94 (dt, J = 6,2, 3,1 Hz, 2H), 6,62 (s, 1 H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,44-3,31 (m, 2H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (m, 1 H), 2,08 (s, 3H).	1,80 [419,1]

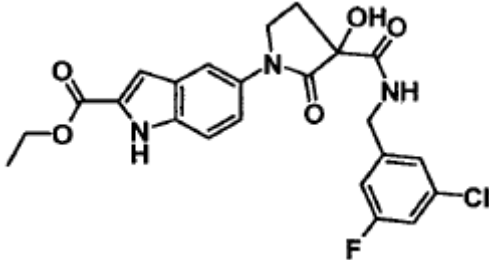
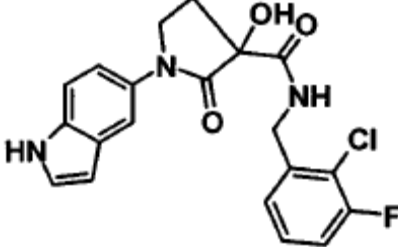
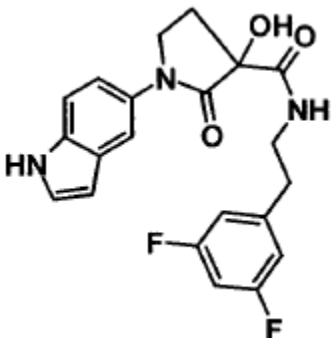
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A189"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,94 [403,0]
"A190"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,94 [403,0]
"A191"	 <p>[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,01 [417,0]

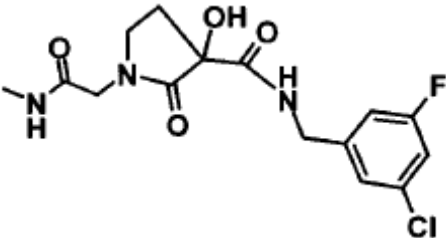
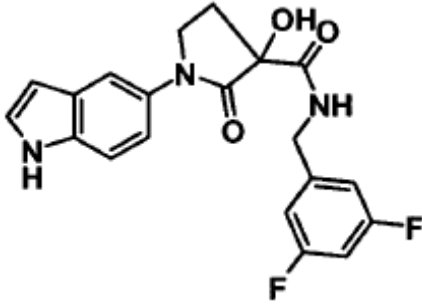
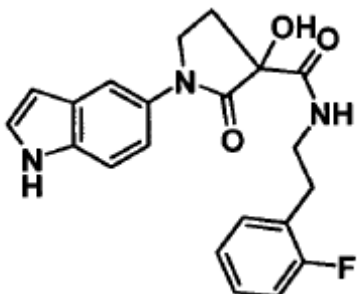
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A192"	 <p data-bbox="327 806 965 862">[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,01 [417,1]
"A193"	 <p data-bbox="327 1276 965 1344">2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,66 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97- 7,91 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,45 (dd, J = 16,2, 6,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J= 16,2, 6,0 Hz, 1H), 2,64 (dt, J= 11,8, 5,7 Hz, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,17 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H).	1,82 [406,0]
"A194"	 <p data-bbox="327 1803 965 1859">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-etilcarbamoil-benzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,17 [474,1]

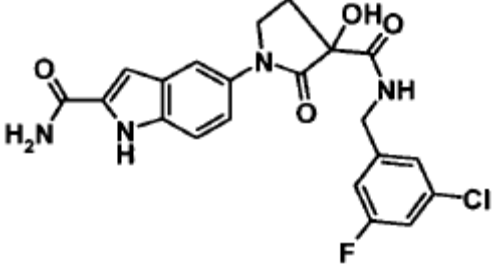
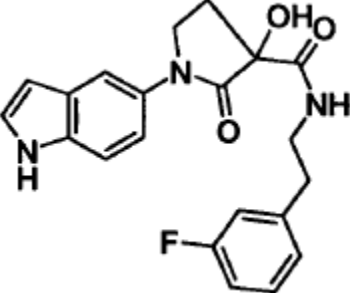
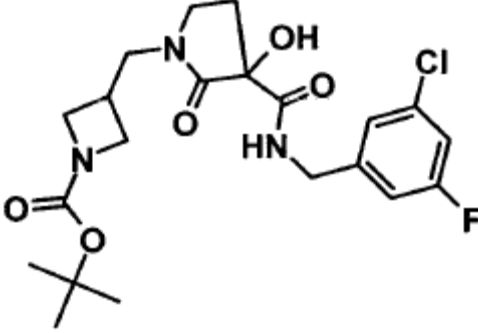
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A195"	 <p data-bbox="320 835 967 898">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(2-etilcarbamoil-benzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,17 [474,1]
"A196"	 <p data-bbox="320 1267 967 1330">2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (tt, J = 10,9, 5,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 12,6, 4,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 3H), 2,89 (dd, J = 9,5, 5,6 Hz, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,14 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H).	1,87 [432,0]
"A197"	 <p data-bbox="320 1816 967 1910">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,08 [434,0]

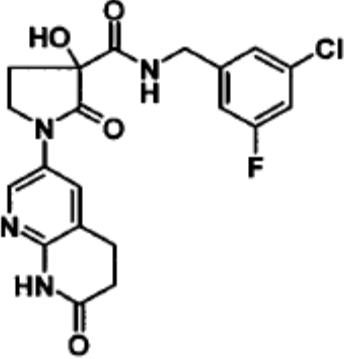
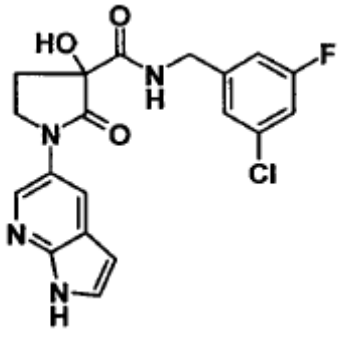
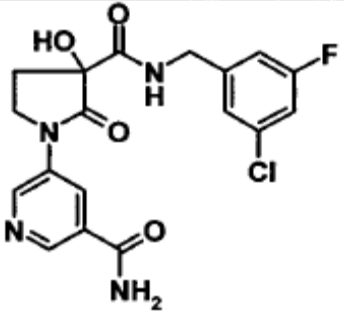
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A198"	 <p data-bbox="320 831 965 913">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,08 [434,0]
"A199"	 <p data-bbox="320 1314 965 1375">[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,06 (s, 1H), 7,99 (t, J= 6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (tt, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,76 (dd, J= 14,4, 8,5 Hz, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 10,1, 4,9 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,48- 2,39 (m, 3H), 2,04 (dt, J = 12,8, 7,8 Hz, 1H).	
"A200"	 <p data-bbox="331 1762 957 1823">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,91 (s, 1H), 8,65 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,27- 7,20 (m, 3H), 7,11 (t, J= 11,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,40 (dd, J= 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 14,7, 8,5 Hz, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (dt, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H).	

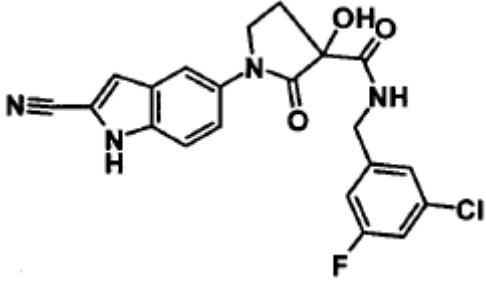
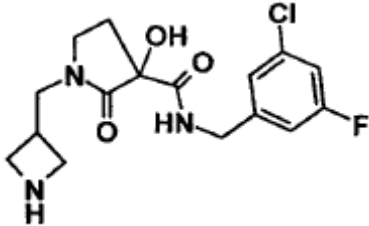
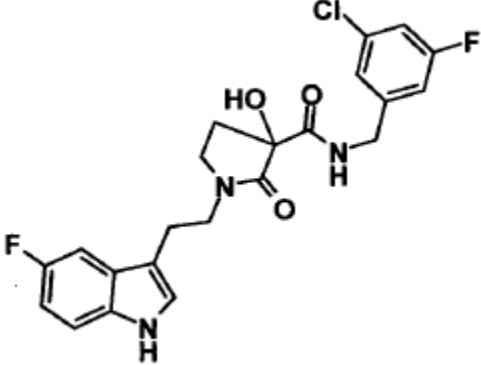
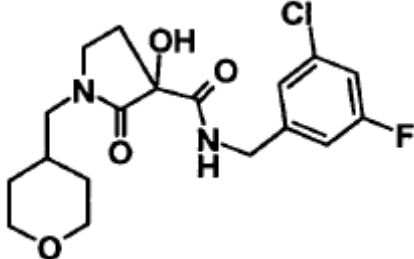
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A201"	 <p>[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,04 (dd, J= 12,8, 7,1 Hz, 3H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,70 (t, J= 10,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,07 -7,00 (m, 1H), 6,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,88 (dd, J = 7,3, 6,1 Hz, 2H), 3,50- 3,38 (m, 3H), 2,80 (dd, J = 16,6, 9,7 Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,10 (dt, J= 12,9, 7,8 Hz, 1H).	1,83 [404,1]
"A202"	 <p>éster etílico del ácido 3-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-ciclohexanocarboxílico</p>	** 7,20 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,89 (dt, J= 11,7, 9,9 Hz, 1H), 3,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,56-2,41 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,65- 1,53 (m, 1H), 1,54- 1,38 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	2,23 [441,1]
"A203"	 <p>ácido [3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-acético</p>		1,70 [345,0]
"A204"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-carbamoil-5-trifluoro-ometil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,14 [474,0]

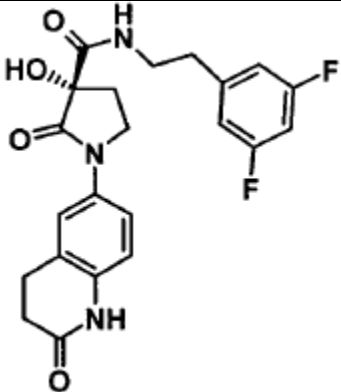
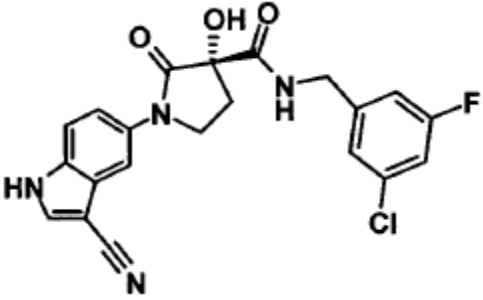
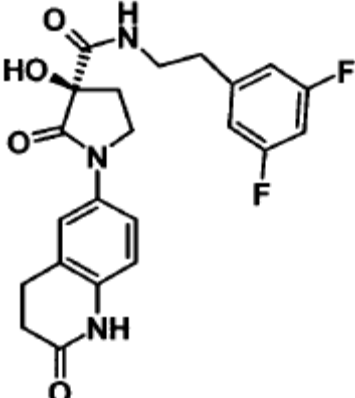
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A205"	 <p>éster etílico del ácido 5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	<p>** 8,71 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,26 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, J= 0,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J= 15,7 Hz, 1 H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (d, J= 15,7 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 14,6, 8,4 Hz, 2H), 2,66 -2,57 (m, 1 H), 2,15 (dt, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).</p>	2,28 [474,1]
"A206"	 <p>2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 11,10 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,43 -7,37 (m, 2H), 7,35 (dt, J = 11,0, 4,2 Hz, 2H), 7,32-7,27 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,46-6,41 (m, 1 H), 4,46 (dd, J = 16,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,36 (dd, J = 16,2, 6,0 Hz, 1 H), 3,94- 3,83 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H).</p>	2,07 [402,0]
"A207"	 <p>[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 11,12 (d, J= 37,6 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72- 7,67 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,37- 7,33 (m, 1H), 7,03 (tt, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 6,99- 6,94 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,46-6,41 (m, 1H), 3,88- 3,80 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,07 (dt, J = 12,8, 7,7 Hz, 1H).</p>	2,08 [400,1]

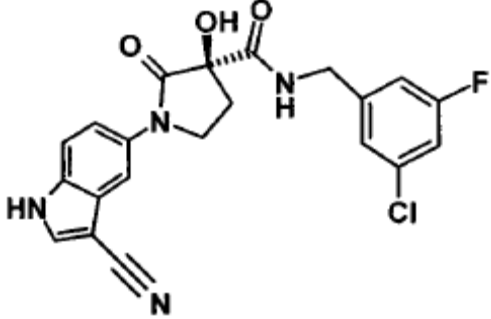
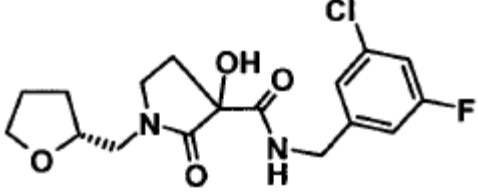
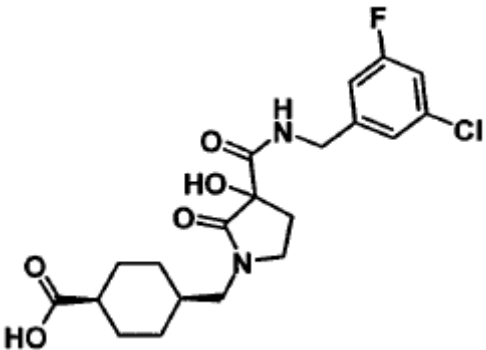
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A208"	 <p data-bbox="375 745 906 801">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-metilcarbamoilmetil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 432 1254 864">** 8,69 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,43 (ddd, J = 12,8, 7,5, 3,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H).</p>	<p data-bbox="1310 432 1390 488">1,74 [358,0]</p>
"A209"	 <p data-bbox="319 1254 965 1310">3,5-difluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 873 1254 1373">** 11,10 (s, 1H), 8,65 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,44- 7,37 (m, 2H), 7,36 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 7,02- 6,95 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,47- 6,39 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,93- 3,83 (m, 2H), 2,62 (ddd, J = 12,0, 6,9, 4,8 Hz, 1H), 2,14 (dt, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H).</p>	<p data-bbox="1310 873 1390 929">2,00 [386,1]</p>
"A210"	 <p data-bbox="327 1758 957 1814">[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 1384 1254 1877">11,08 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 15,2, 9,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,36- 7,34 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 4,5, 3,8, 1,2 Hz, 1H), 6,67 - 6,22 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,07 (dt, J = 12,8, 7,9 Hz, 1H).</p>	<p data-bbox="1310 1384 1390 1440">2,01 [382,1]</p>

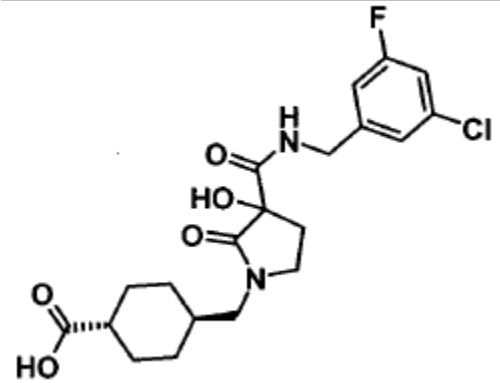
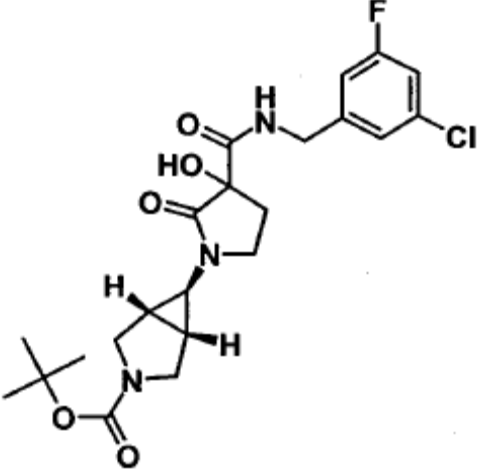
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A211"	 <p>5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxamida</p>	<p>** 11,54 (s, 1H), 8,67 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 -7,23 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 2,61 (dt, J= 11,9, 5,8 Hz, 1H), 2,14 (dt, J= 12,9, 7,5 Hz, 1H).</p>	1,91 [445,0]
"A212"	 <p>[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>11,08 (s, 1H), 7,94 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44- 7,36 (m, 2H), 7,33 (dt, J = 14,2, 5,2 Hz, 2H), 7,11 -6,95 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,46- 3,29 (m, 2H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,07 (dt, J = 12,8, 7,9 Hz, 1H).</p>	2,01 [382,1]
"A213"	 <p>éster terc-butílico del ácido 3-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-azetidín-1-carboxílico</p>	-	2,18 [400,1]

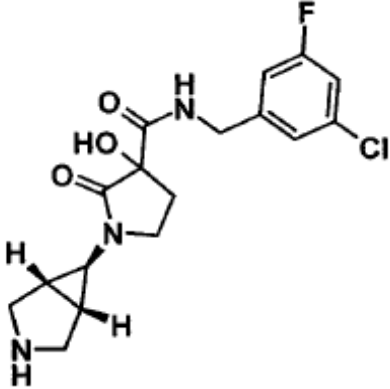
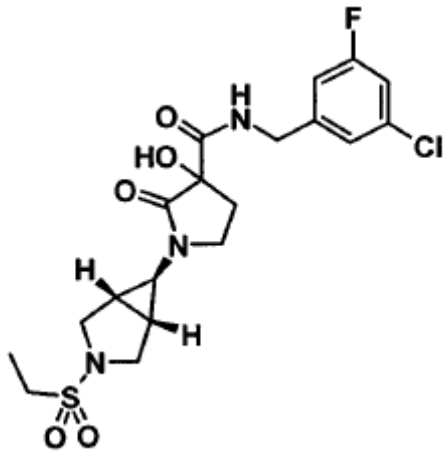
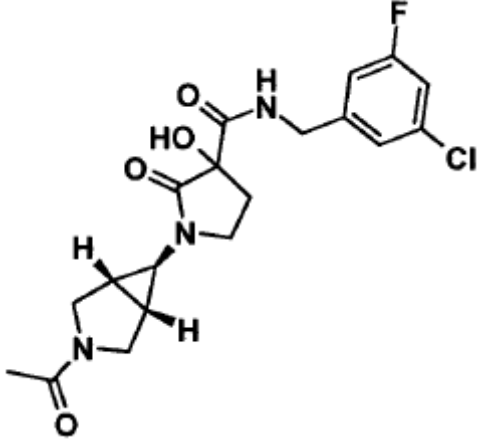
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A214"	 <p data-bbox="325 801 963 891">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,51 (s, 1H), 8,74 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,6, 6,5 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63- 2,55 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H).	3,18 [433]
"A215"	 <p data-bbox="341 1317 948 1373">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	11,70 (s, 1H), 8,74 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,46 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,96- 3,85 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,16 (dt, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H).	3,2 [403]
"A216"	 <p data-bbox="349 1776 935 1843">5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-nicotinamida</p>	9,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,79 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), J = 8,7 7,67 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,6, 6,0 Hz, 1H), 3,94 (m, 2H), 2,68- 2,58 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H).	2,89 [407]

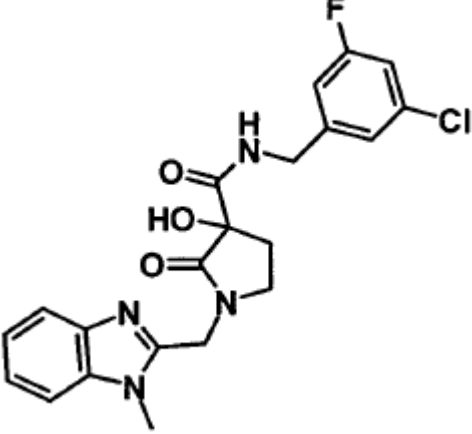
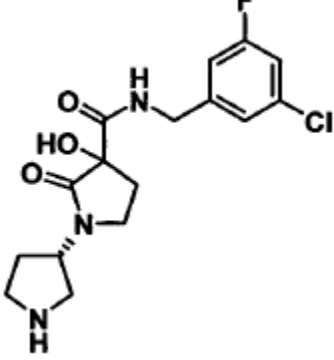
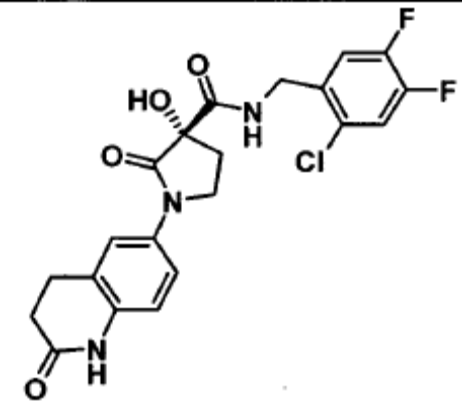
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A217"	 <p data-bbox="325 779 962 842">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 427 1254 902">** 8,69 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78- 7,74 (m, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 0,7 Hz, 1H), 7,27 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H).</p>	2,17 [427,0]
"A218"	 <p data-bbox="325 1182 962 1245">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-azetidín-3-ilmetil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 902 1254 1283">** 8,60 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,23- 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,88-3,73 (m, 5H), 3,64-3,46 (m, 1), 3,06- 2,91 (m, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,05- 1,90 (m, 1H).</p>	1,39 [356,1]
"A219"	 <p data-bbox="341 1659 946 1720">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,25 [448,1]
"A220"	 <p data-bbox="341 1995 946 2054">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,86 [385,1]

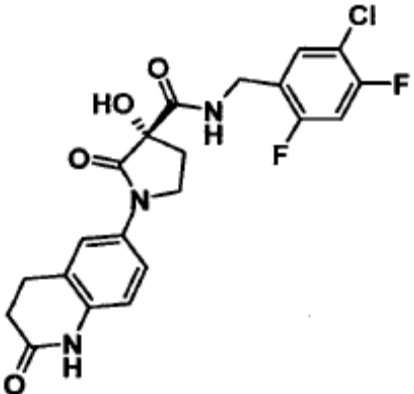
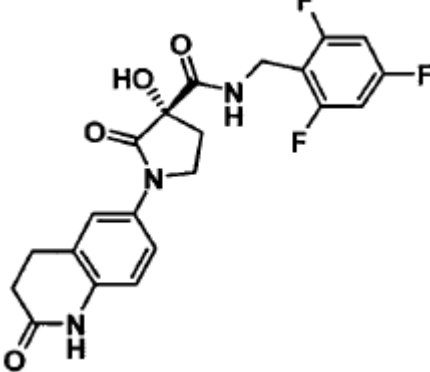
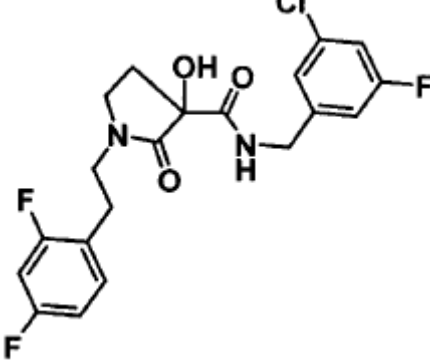
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A221"	 <p data-bbox="336 831 948 922">[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,87 [430,1]
"A222"	 <p data-bbox="344 1234 943 1294">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,07 [427,0]
"A223"	 <p data-bbox="336 1720 948 1809">[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,88 [430,1]

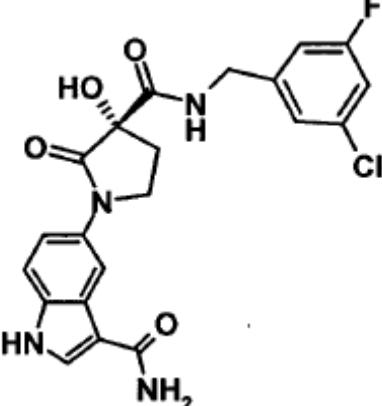
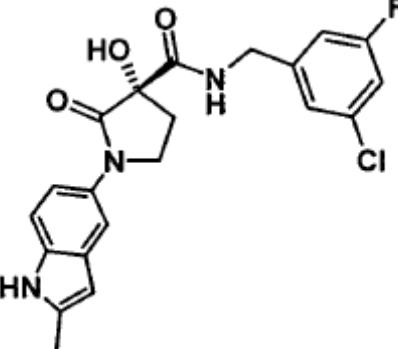
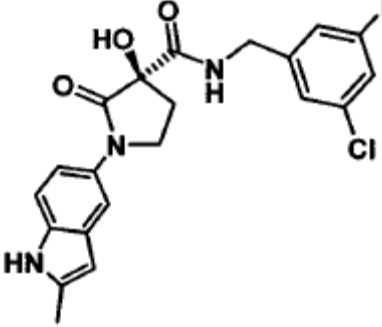
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A224"	 <p data-bbox="344 775 938 831">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,07 [427,0]
"A225"	 <p data-bbox="344 1081 943 1137">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,89 [371,1]
"A226"	 <p data-bbox="320 1608 967 1664">ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-ciclohexanocarboxílico</p>	** 12,01 (s, 1 H), 8,53 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,24 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,41 - 4,32 (m, 1 H), 4,23 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,33 (ddd, J = 12,3, 8,6, 5,3 Hz, 2H), 3,19 (dd, J = 13,4, 8,4 Hz, 1H), 3,00 (dd, J= 13,4, 7,1 Hz, 1 H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,95 (ddd, J = 12,9, 8,5, 6,7 Hz, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,73 (dt, J= 16,1, 6,2 Hz, 1H), 1,54 - 1,38 (m, 4H), 1,22- 1,04 (m, 2H).	1,98 [427,2]

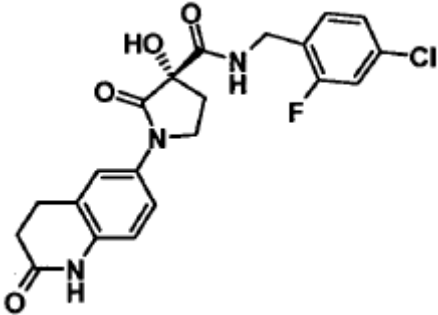
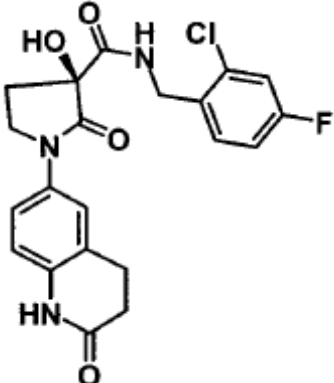
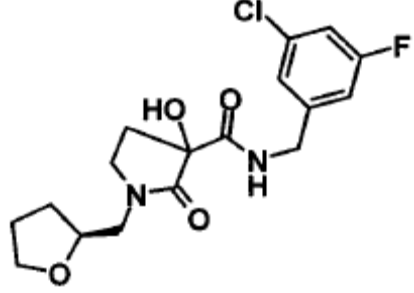
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A227"	 <p>ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-ciclohexanocarboxílico</p>	<p>** 11,94 (s, 1H), 8,54 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,24 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 -7,05 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 3,42- 3,30 (m, 2H), 3,12 (dd, J= 13,4, 7,9 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 11,6, 7,6, 3,8 Hz, 1H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,4 Hz, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,91 -1,78 (m, 2H), 1,68 (d, J= 12,5 Hz, 2H), 1,57 (dq, J = 15,2, 7,6, 3,7Hz, 1H), 1,34- 1,16 (m, 2H), 1,00-0,79 (m, 2H).</p>	1,89 [427,1]
"A228"	 <p>éster terc-butílico del ácido (1S,5R,6S)-6-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico</p>	<p>** 8,60 (dt, J = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,37 = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,55- 3,48 (m, 2H), 3,40- 3,32 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,42 (ddd, J= 12,3, 7,1, 4,9 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 3H), 1,39 (s, 9H).</p>	2,23 [412,0]

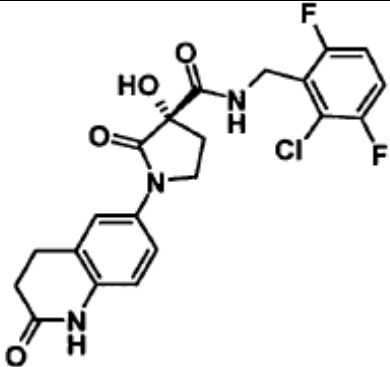
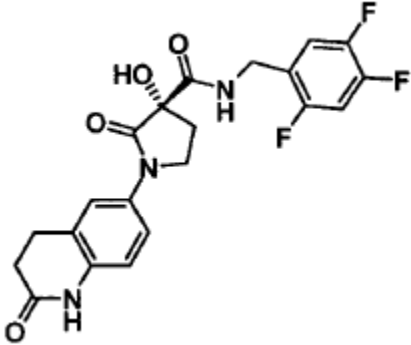
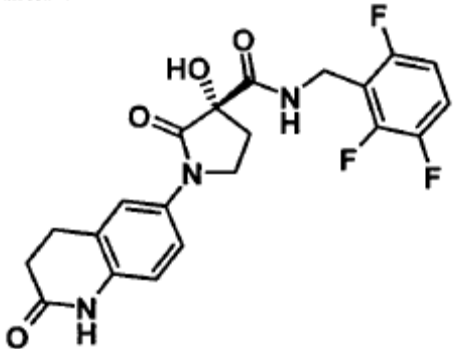
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A229"	 <p data-bbox="327 828 957 884">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1S,5R,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="989 430 1249 869">** 8,56 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,7, 5,9 Hz, 1H), 3,30- 3,23 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,66- 2,61 (m, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H).</p>	<p data-bbox="1308 430 1388 488">1,42 [368,0]</p>
"A230"	 <p data-bbox="335 1355 949 1451">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((1S,5R,6S)-3-etanosulfonil-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="989 900 1249 1451">** 8,56 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,26 (dt, J= 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,35 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,49 -3,39 (m, 4H), 3,09 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 2,42 (ddd, J = 12,4, 7,1, 4,9 Hz, 1H), 2,05- 2,01 (m, 1H), 2,01 - 1,96 (m, 1H), 1,92 (ddd, J = 17,4, 10,0, 5,5 Hz, 1H), 1,18 (t, J= 7,3 Hz, 4H).</p>	<p data-bbox="1308 900 1388 958">1,93 [460,0]</p>
"A231"	 <p data-bbox="327 1915 957 1993">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((1S,5R,6S)-3-acetil-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="989 1467 1249 1870">** 8,57 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,31 -7,23 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 3,67- 3,57 (m, 4H), 3,34- 3,26 (m, 3H), 2,46- 2,34 (m, 2H), 2,08- 2,05 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,90 (s, 3H).</p>	<p data-bbox="1308 1467 1388 1525">1,75 [410,1]</p>

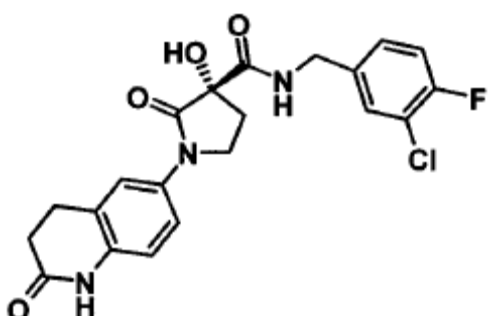
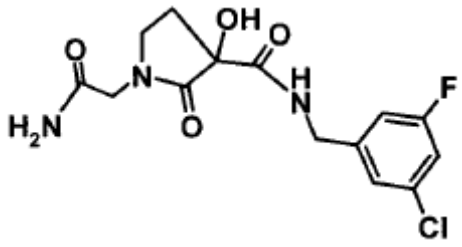
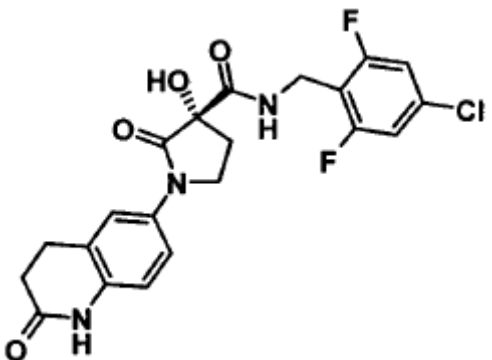
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A232"	 <p data-bbox="331 898 954 954">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 432 1254 958">** 8,69 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,21 -7,17 (m, 2H), 7,12 -7,07 (m, 1H), 4,84 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,67 (d, J= 15,3 Hz, 1H), 4,39 (dd, J= 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,44 (ddd, J = 12,0, 8,0, 3,8 Hz, 1H), 2,00 (ddd, J= 13,1, 8,7, 6,4 Hz, 1H).</p>	<p data-bbox="1310 432 1390 488">1,78 [431,1]</p>
"A233"	 <p data-bbox="331 1350 954 1406">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 969 1254 1406">9,29 (s, 1H), 8,63 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,66-4,51 (m, 1H), 4,37 (dd, J= 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 4,10 (s. a., 1H), 3,53 - 3,37 (m, 3H), 3,25 - 3,11 (m, 4H), 2,49- 2,41 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,07- 1,95 (m, 2H).</p>	<p data-bbox="1310 969 1390 1025">1,40 [356,1]</p>
"A234"	 <p data-bbox="331 1883 954 1962">2-cloro-4,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 1417 1254 2004">** 10,07 (s, 1H), 8,70 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 11,7, 8,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 16,2, 6,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 16,2, 5,8 Hz, 1H), 3,88- 3,72 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 (ddd, J = 12,4, 7,0, 5,0 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,12 (dt, J= 13,0, 7,4 Hz, 1H).</p>	<p data-bbox="1310 1417 1390 1473">1,93 [450,0]</p>

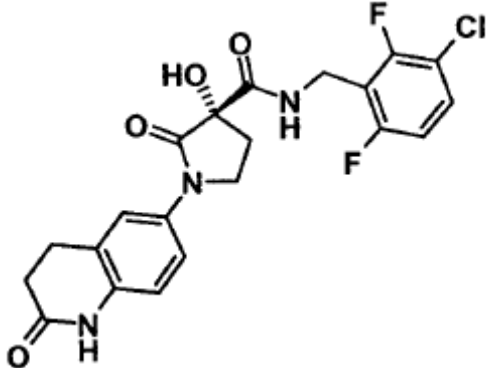
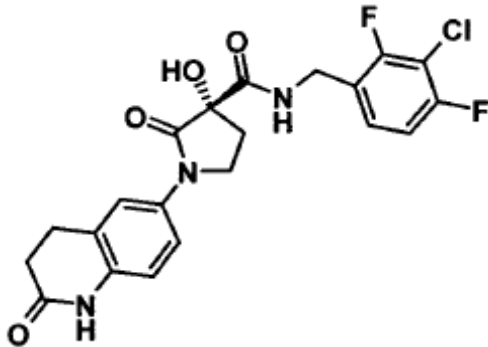
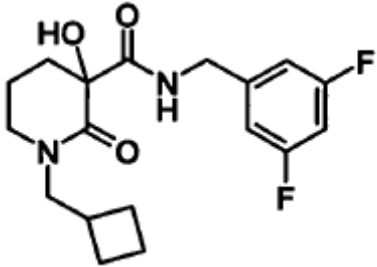
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A235"	 <p data-bbox="335 846 949 936">5-cloro-2,4-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="989 430 1251 958">** 10,06 (s, 1H), 8,62 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,6, 6,5 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,6, 5,8 Hz, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57 (ddd, J = 11,8, 7,0, 4,7 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,10 (dt, J = 12,9, 7,6 Hz, 1H).</p>	<p data-bbox="1316 430 1380 488">1,92 [450,0]</p>
"A236"	 <p data-bbox="319 1370 965 1438">2,4,6-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="989 972 1251 1429">** 10,06 (s, 1H), 8,20 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,35 (dd, J = 14,5, 5,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,5, 5,6 Hz, 1H), 3,88 - 3,67 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,05 (dt, J = 12,8, 8,4 Hz, 1H).</p>	<p data-bbox="1316 972 1380 1030">1,78 [434,1]</p>
"A237"	 <p data-bbox="343 1825 941 1881">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-[2-(2,4-difluorofenil)-etil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		<p data-bbox="1316 1447 1380 1505">2,31 [427,0]</p>

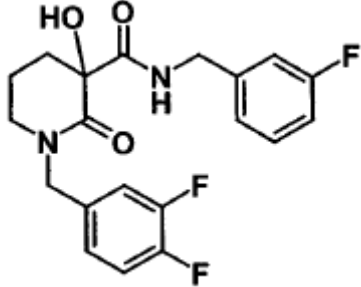
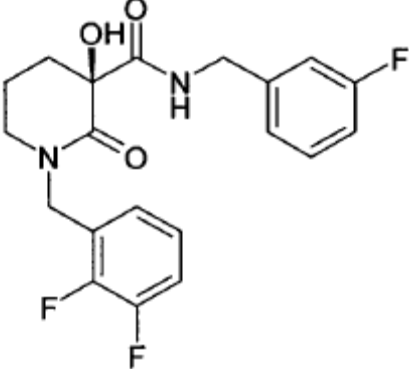
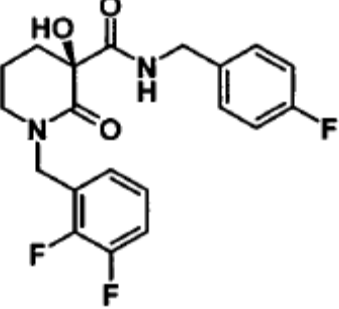
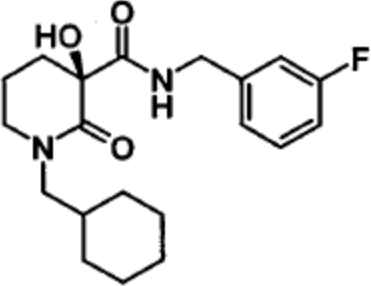
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A238"	 <p data-bbox="331 857 954 913">5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-3-carboxamida</p>		1,90 [445,0]
"A239"	 <p data-bbox="339 1294 946 1350">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,19 [416,0]
"A240"	 <p data-bbox="339 1709 946 1765">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,19 [416,1]

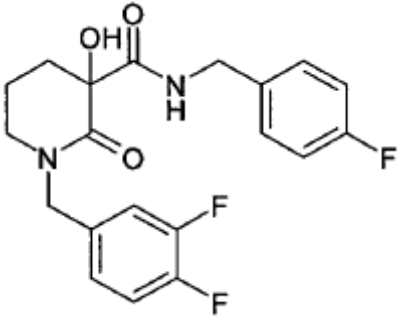
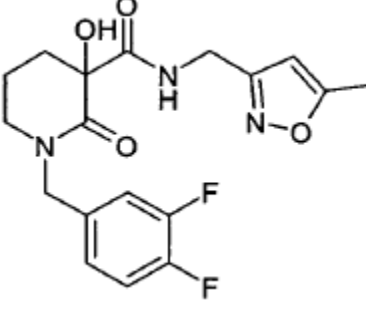
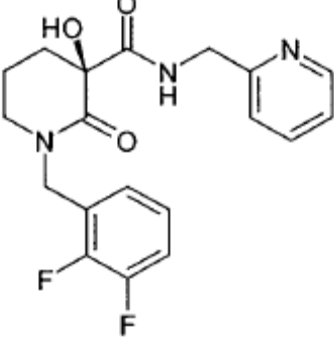
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A241"	 <p data-bbox="319 840 965 907">4-cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="989 425 1252 985">** 10,06 (s, 1 H), 8,54 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,35 (dd, J = 15,6, 6,4 Hz, 1 H), 4,29 (dd, J = 15,6, 6,1 Hz, 1 H), 3,88 - 3,75 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,56 (ddd, J = 12,6, 6,8, 4,8 Hz, 1 H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,10 (dt, J = 12,9, 7,7 Hz, 1H).</p>	1,91 [432,0]
"A242"	 <p data-bbox="319 1411 965 1478">2-cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="989 996 1252 1500">** 10,07 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46- 7,37 (m, 3H), 7,20 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,9, 6,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 15,9, 6,0 Hz, 1H), 3,90- 3,63 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67- 2,55 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,19- 2,03 (m, 1H).</p>	1,88 [432,1]
"A243"	 <p data-bbox="335 1803 949 1870">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-pirrolidin-3-carboxílico</p>	-	1,89 [371,1]

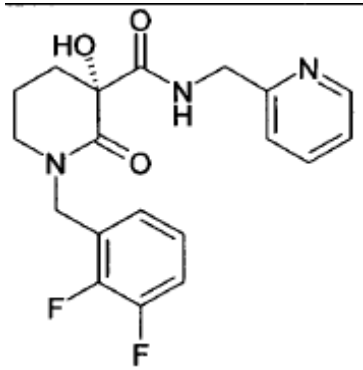
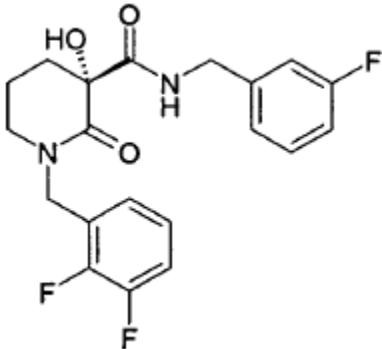
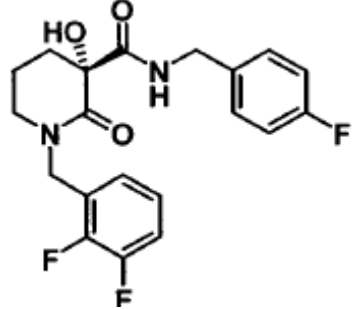
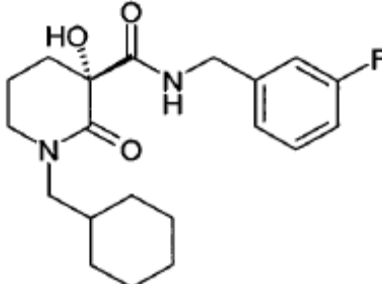
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A244"	 <p data-bbox="336 808 951 898">2-cloro-3,6-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 427 1254 898">** 10,06 (s, 1H), 8,14 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,8, 6,8, 3,6 Hz, 2H), 7,28 (td, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 14,3, 4,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 14,6, 5,1 Hz, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,06 (dt, J= 12,8, 8,4 Hz, 1H).</p>	1,85 [450,0]
"A245"	 <p data-bbox="320 1317 967 1384">2,4,5-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 909 1254 1435">** 10,08 (s, 1H), 8,64 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,55- 7,49 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,39 (ddd, J = 11,2, 9,0, 7,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,7, 5,8 Hz, 1H), 3,89-3,70 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67- 2,56 (m, 1 H), 2,45 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,12 (dt, J= 13,0, 7,5 Hz, 1H).</p>	1,83 [434,1]
"A246"	 <p data-bbox="320 1832 967 1899">2,3,6-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 1447 1254 1906">** 10,07 (s, 1 H), 8,32 (t, J = 5, 7 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,11 (tdd, J = 9,2, 3, 7, 2,1 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,44 (dd, J = 14,5, 5,8 Hz, 1 H), 4,38 (dd, J = 14,5, 5,6 Hz, 1 H), 3,88- 3,68 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,46 (td, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 2,15- 1,97 (m, 1 H).</p>	1,77 [434,1]

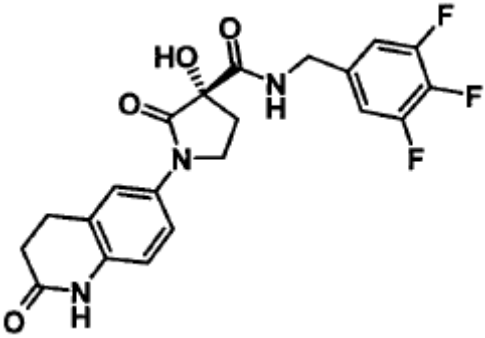
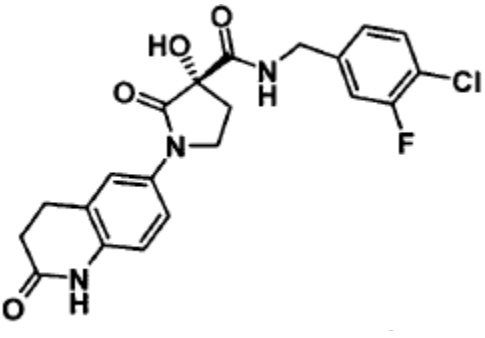
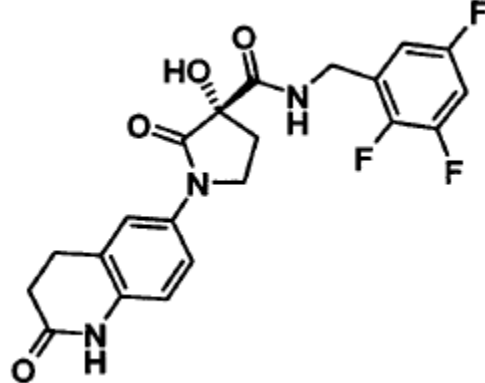
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A247"	 <p>3-cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,06 (s, 1 H), 8,61 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,36 - 7,31 (m, 1 H), 7,29- 7,25 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,39 - 4,28 (m, 1 H), 4,23 (dd, J = 15,2, 6,1 Hz, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60-2,51 (m, 1 H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,09 (dt, J = 12,9, 7,7 Hz, 1 H).</p>	<p>1,89 [432,1]</p>
"A248"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-carbamoilmetil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>8,71 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,42 (ddd, J = 14,9, 10,9, 5,4 Hz, 3H), 2,41 (ddd, J = 13,0, 7,2, 3,2 Hz, 1H), 2,05 (dt, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H).</p>	<p>1,66 [344,0]</p>
"A249"	 <p>4-cloro-2,6-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,06 (s, 1H), 8,33-8,16 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,37- 7,25 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 14,5, 5,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 14,5, 5,5 Hz, 1H), 3,85- 3,70 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (ddd, J = 15,1, 7,1, 4,4 Hz, 3H), 2,05 (dt, J = 12,9, 8,4 Hz, 1H).</p>	<p>1,92 [450,0]</p>

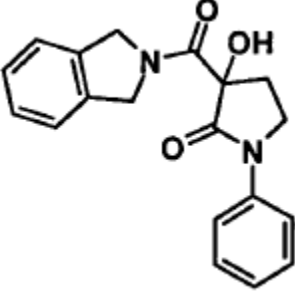
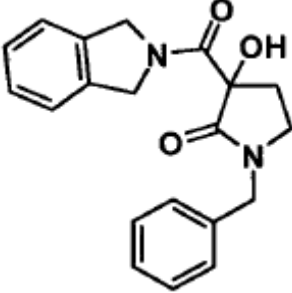
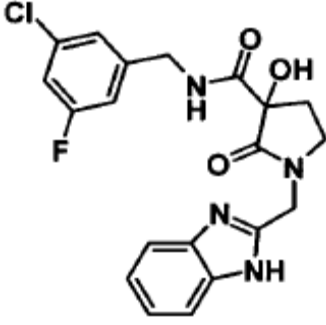
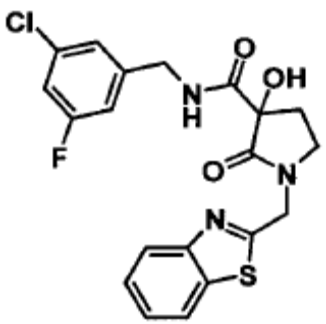
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A250"	 <p>3-cloro-2,6-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,06 (s, 1H), 8,31 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,57 (td, J = 8,7, 5,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,14 (td, J = 9,0, 1,5 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 4,42 (dd, J = 14,5, 5,8 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J = 14,5, 5,6 Hz, 1 H), 3,86-3,68 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (td, J = 8,9, 5,6 Hz, 2H), 2,16- 1,97 (m, 1 H).</p>	1,88 [450,1]
"A251"	 <p>3-cloro-2,4-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,06 (s, 1H), 8,60 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,40-7,34(m, 1H), 7,29 (td, J = 8,8, 1,5 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,38 (dd, J = 15,4, 6,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 15,4, 6,0 Hz, 1 H), 3,88-3,69 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,56 (ddd, J = 12,6, 6,8, 4,8 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,10 (dt, J = 12,9, 7,6 Hz, 1H).</p>	1,95 [450,0]
"A252"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del ácido 1-ciclobutilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	<p>8,49 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,12- 6,93 (m, 3H), 6,14 (s, 1 H), 4,39 (dd, J = 16,1, 7,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 16,1, 5,7 Hz, 1 H), 3,41 (dd, J = 13,1, 7,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,1, 7,3 Hz, 2H), 2,54 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,75- 1,62 (m, 2H).</p>	3,93 [353,2]

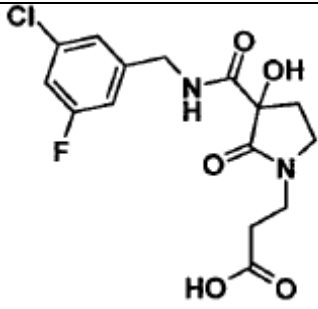
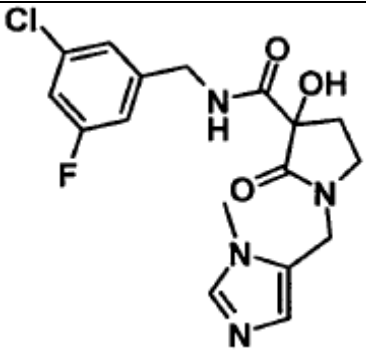
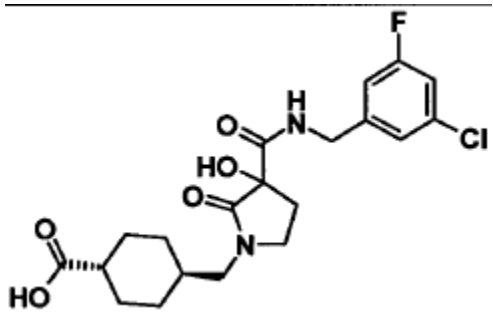
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A253"	 <p data-bbox="347 741 938 797">3-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,52 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,07- 6,98 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,61 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 15,6, 6,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,6, 5,9 Hz, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,86 (m, 3H).	4,23 [393]
"A254"	 <p data-bbox="328 1200 959 1256">3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,51 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,07- 6,97 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,69 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,6, 5,9 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,88 (m, 3H).	4,16 [393]
"A255"	 <p data-bbox="328 1599 959 1655">4-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,44 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 7,22- 7,08 (m, 4H), 6,31 (s, 1H), 4,68 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 15,2, 6,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,2, 6,0 Hz, 1H), 2,22- 2,15 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,23 (m, 2H), 0,84 (m, 1H).	4,13 [393]
"A256"	 <p data-bbox="357 1973 930 2029">3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,40-8,39 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,26- 4,20 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 3H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 3H), 1,63-1,62 (m, 6H), 1,23-1,13 (m, 3H), 0,89-0,83 (m, 2H).	4,44 [363,3]

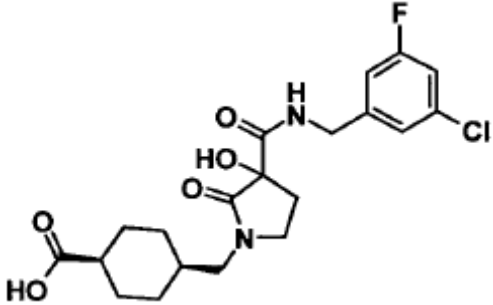
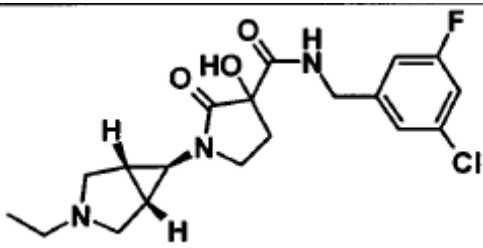
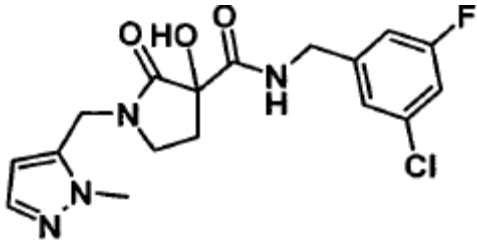
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A257"	 <p data-bbox="347 801 938 869">4-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,45 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,40 (dt, J= 10,8, 8,5 Hz, 1H), 7,31 (dt, J = 5,5, 4,5 Hz, 3H), 7,11 (dd, J = 12,3, 5,5 Hz, 3H), 6,32 (s, 1H), 4,61 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,2, 6,0 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 3,2 Hz, 3H).	4,19 [393,2]
"A258"	 <p data-bbox="335 1227 954 1294">(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,49 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,61 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,24 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 3H).	3,45 [380]
"A259"	 <p data-bbox="327 1686 962 1753">(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (S)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,53 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,69 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J= 15,7 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 16,4, 6,2 Hz, 1H), 4,35 (dd, J= 16,4, 5,8 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,89 (m, 3H).	2,57 [376]

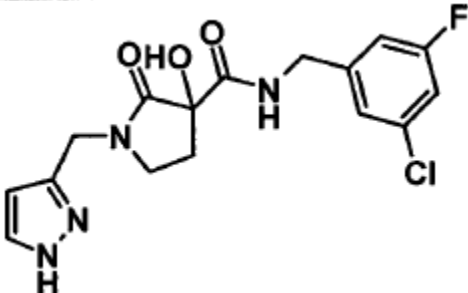
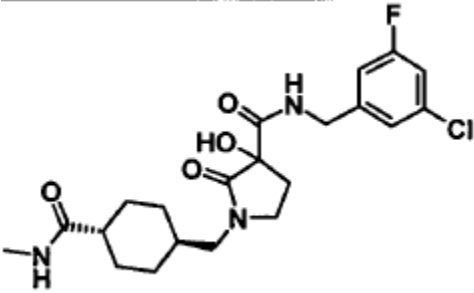
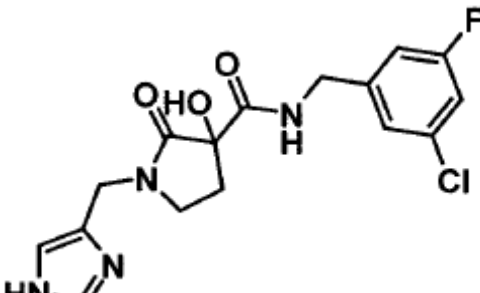
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A260"	 <p>(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,53 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,49 (ddd, J=4,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 7,22- 7,10 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 16,4, 6,2 Hz, 1H), 4,35 (dd, J= 16,4, 5,7 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 1,90 (m, 3H).	2,57 [376,2]
"A261"	 <p>3-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,51 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 8,1, 6,3 Hz, 2H), 7,15 (ddd, J = 24,5, 12,2, 8,4 Hz, 4H), 7,03 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, J= 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,88 (m, 3H).	4,16 [393]
"A262"	 <p>4-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,45 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,38- 7,28 (m, 3H), 7,14 (dt, J = 17,8, 7,0 Hz, 4H), 6,31 (s, 1H), 4,68 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J= 15,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 15,1, 6,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,1, 6,1 Hz, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,87 (m, 3H).	4,13 [393,2]
"A263"		δ 8,40-8,39 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,11-7,11 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 3H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,17-2,17 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 3H),	4,44 [363,3]

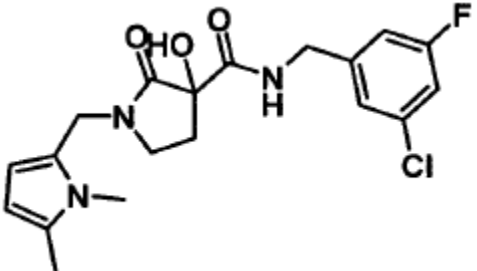
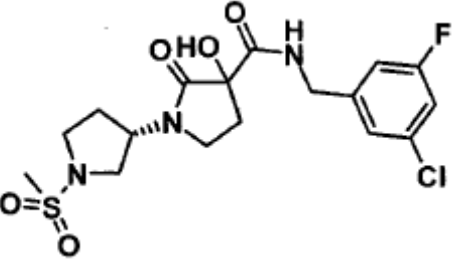
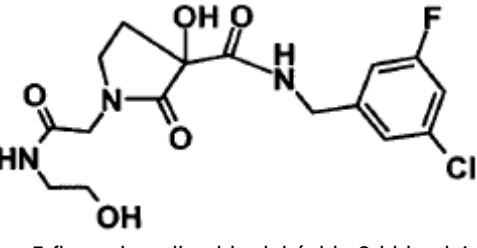
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	3-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico	1,63-1,62 (m, 6H), 1,23-1,13 (m, 3H), 0,89-0,83 (m, 2H).	
"A264"	 <p>3,4,5-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,07 (s, 1H), 8,69 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,28- 7,11 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,69 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,10 (dt, J = 13,0, 7,5 Hz, 1H).	1,87 [434,1]
"A265"	 <p>4-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,07 (s, 1H), 8,64 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 15,5, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,6, 6,1 Hz, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57 (dt, J = 11,8, 5,6 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,15 -1,99 (m, 1H).	1,90 [432,0]
"A266"	 <p>2,3,5-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,07 (s, 1H), 8,68 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,41 -7,35 (m, 1H), 7,10 - 6,97 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,45 (dd, J = 15,9, 6,6 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 15,9, 5,8 Hz, 1H), 3,92- 3,67 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 - 2,53 (m,	1,83 [434,1]

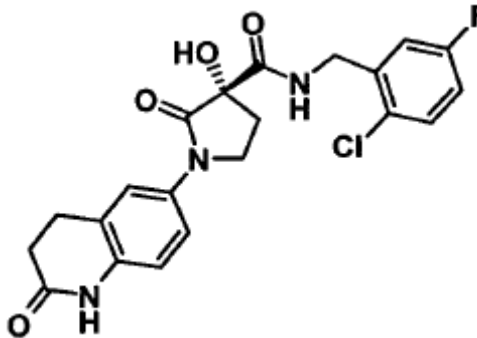
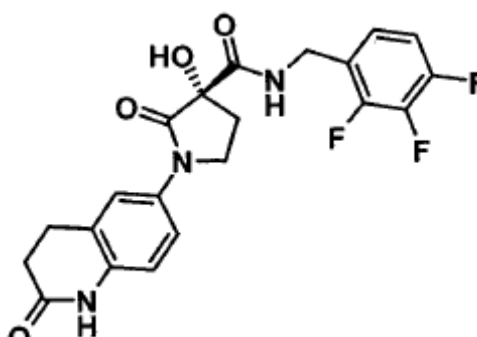
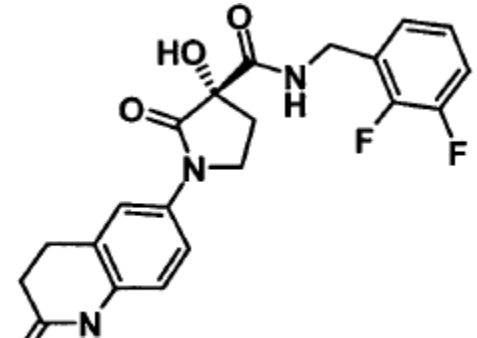
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico	1H), 2,46- 2,37 (m, 2H), 2,11 (dt, J = 13,0, 7,5 Hz, 1H).	
"A267"	 <p>3-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d ₁) 7,75 (2 H, m), 7,30 (7 H, m), 4,81 (4 H, m), 3,88 (2 H, m), 2,81 (1 H, ddd, J 12,8, 6,5, 2,8), 2,25 (1 H, m).	2,04 [323,0]
"A268"	 <p>1-bencil-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona</p>	* 7,33 (9 H, m), 4,74 (6 H, m), 3,48 (2 H, m), 2,75 (1 H, m), 2,12 (1 H, m).	2,04 [337,0]
"A269"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	* 7,83 (2 H, dd, J 6,2, 3,1), 7,58 (2 H, dd, J 6,2, 3,2), 7,23 (1 H, s), 7,13 (2 H, dt, J 16,1, 4,9), 5,06 (2 H, s), 4,48 (1 H, d, J 15,6), 4,33 (1 H, d, J 15,6), 3,65 (2 H, m), 2,63 (1 H, m), 2,25 (1 H, m).	1,72 [417,0]
"A270"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-benzotiazol-2-ilmetil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,65 (1 H, t, J 6,3), 8,08 (1 H, dd, J 8,0, 0,6), 7,99 (1 H, d, J 7,6), 7,52 (1 H, m), 7,45 (1 H, td, J 7,7, 1,2), 7,28 (1 H, ddd, J 12,3, 8,7, 4,9), 7,22 (1 H, s), 7,12 (1 H, dd, J 9,6, 0,7), 6,64 (1 H, s), 4,88 (2 H, s), 4,40 (1 H, dd, J 15,7, 6,7), 4,26 (1 H, dd, J 15,7, 6,0), 3,51 (2 H, m),	2,16 [434,0]

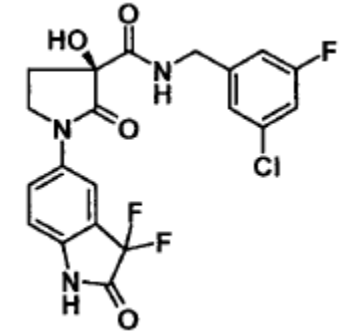
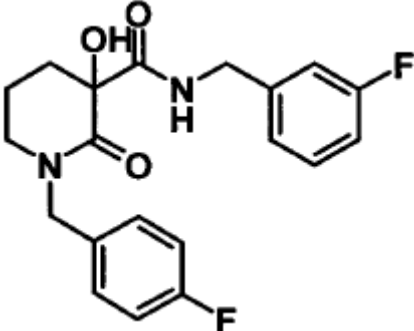
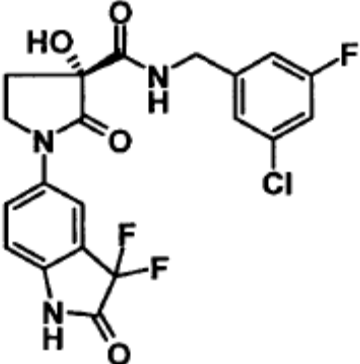
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		2,54 (1 H, m), 2,05 (1 H, dt, J 13,1, 7,0).	
"A271"	 <p>ácido 3-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico</p>	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ / TFA-d ₁) 7,20 (2 H, m), 7,11 (1 H, d, J 9,4), 4,41 (1 H, d, J 15,7), 4,28 (1 H, d, J 15,7), 3,48 (2 H, t, J 7,2), 3,42 (2 H, 2,01 (1 H, m).	1,67 [359,0]
"A272"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	* 9,10 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,20 (2 H, m), 7,10 (1 H, d, J 10,0), 4,83 (1 H, d, J 15,8), 4,52 (1 H, d, J 15,9), 4,44 (1 H, d, J 15,8), 4,28 (1 H, d, J 15,8), 3,78 (3 H, s), 3,33 (2 H, m), 2,49 (1 H, m), 2,10 (1 H, m).	1,37 [381,0]
"A273"	 <p>ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-ciclohexanocarboxílico</p>	** 11,94 (s, 1H), 8,54 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,24 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 -7,06 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,12 (dd, J = 13,4, 7,9 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J= 11,6, 7,6, 3,8 Hz, 1H), 2,10 (tt, J = 12,0, 3,4 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J = 12,9, 8,5, 6,7 Hz, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,68 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,57 (dq, J= 15,2, 7,6, 3,7 Hz, 1H), 1,24 (dq, J= 16,4, 13,0, 3,3 Hz, 2H), 0,90 (dh, J= 13,0, 3,3 Hz 2H).	1,89 [427,1]

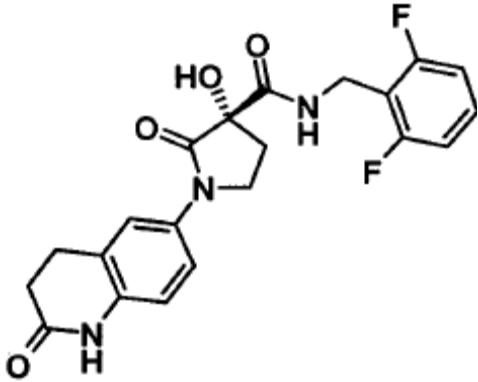
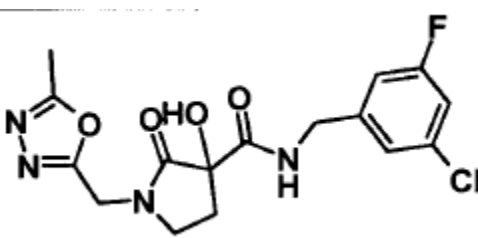
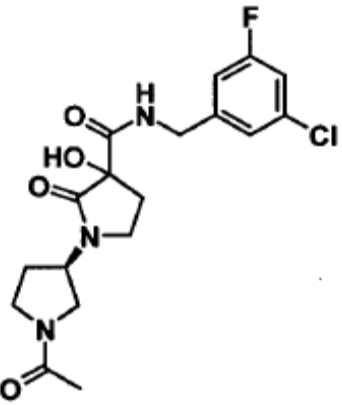
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A274"	 <p>ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-ciclohexanocarboxílico</p>	<p>** 12,01 (s, 1 H), 8,53 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,24 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 -7,04 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 15,8, 6,6 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,39-3,29 (m, 3H), 3,19 (dd, J = 13,4, 8,4 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H), 2,47- 2,37 (m, 2H), 2,00- 1,90 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,73 (dt, J = 16,1, 6,2 Hz, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 4H), 1,23- 1,10 (m, 2H).</p>	1,98 [427,1]
"A275"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((1S,5R,6S)-3-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 8,54 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,26 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1 H), 4,22 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,28-3,21 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 2,44 - 2,34 (m, 4H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,81 -1,74 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H).</p>	1,46 [396,1]
"A276"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 8,63 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,26 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 9,7, 0,7 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 4,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1 H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3H), 3,27-3,16 (m, 3H), 2,44 (ddd, J = 12,8, 7,6, 4,0 Hz, 1 H), 1,97 (ddd, J</p>	1,84 [381,1]

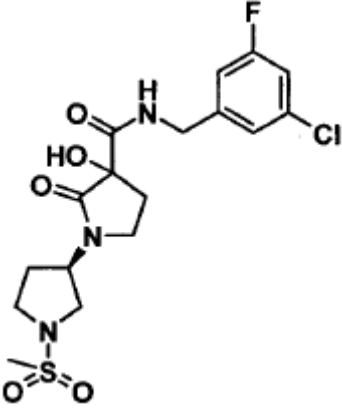
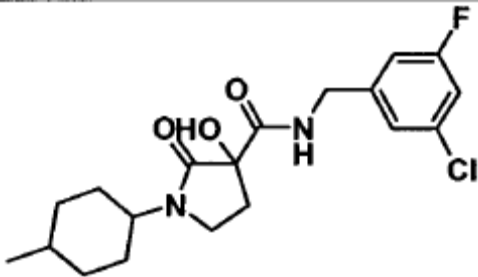
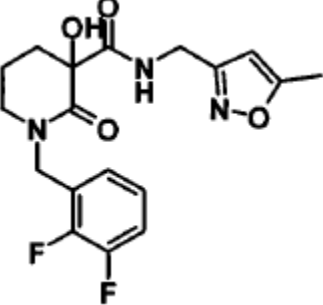
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		= 13,0, 8,6, 6, 7 Hz, 1 H).	
"A277"	 <p data-bbox="341 831 943 891">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1H-pirazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	12,66 (s, 1 H), 8,60 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,57 - 8,48 (m, 1 H), 8,16 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 -7,24 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (d,J=9,7Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,13 (d, J= 2,1 Hz, 1 H), 4,40 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 16,3, 6,4 Hz, 2H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,57 (s, 2H), 2,43 (m, 1 H), 2,02 - 1,90 (m, 1 H) .	1,78 [367,0]
"A278"	 <p data-bbox="325 1391 959 1451">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metilcarbamoil-ciclohexilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,53 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,58 (q, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,24 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1 H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,37 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,39 - 3,29 (m, 2H), 3,11 (dd, J = 13,4, 7,9 Hz, 1 H), 2,98 (dd, J = 13,3, 6,8 Hz, 1 H), 2,53 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,45 (ddd, J = 11,8, 7,6, 3,9 Hz, 1H), 2,05- 1,91 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,62- 1,49 (m, 1H), 1,29 (m, 4H), 0,96 - 0,77 (m, 2H).	1,80 [440,1]
"A279"	 <p data-bbox="349 1966 935 2027">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,58 (d, J= 1,1 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,38 (dd, J= 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,36 (dd, J= 14,4, 8,2 Hz, 4H), 2,43 (dt, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 1,94 (dt, J= 13,0, 7,4 Hz, 1H).	1,40 [367,0]

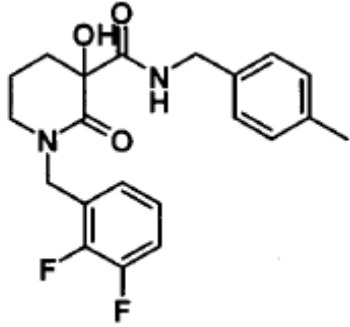
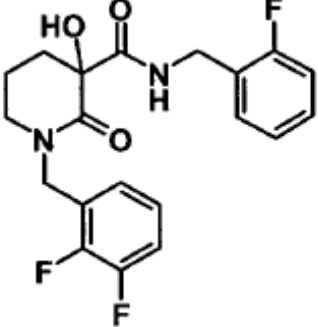
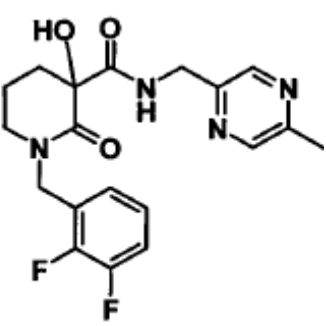
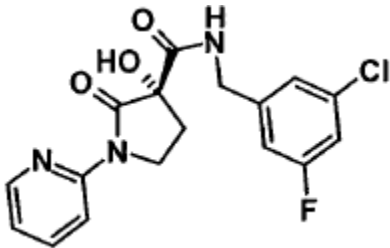
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A280"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 8,59 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,25 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,89 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 3,3, 0,6 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J= 15,1 Hz, 1H), 4,23 (dd, J= 15,8, 5,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,28 (d, J = 4,5 Hz, 5H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,91 (ddd, J = 13,1, 8,6, 6,4 Hz, 1H).</p>	2,22 [394,1]
"A281"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1'-metanosulfonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico</p>	<p>** 8,58 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,60- 4,53 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,26- 4,20 (m, 1H), 3,48- 3,35 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 3,18 (dd, J = 10,2, 6,0 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,47- 2,40 (m, 1H), 2,15-1,83 (m, 6H).</p>	1,84 [434,0]
"A282"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etilcarbamoyl)-metil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>8,70 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,61 (s. a., 1H), 4,68 (s. a., 1H), 4,38 (dd, J= 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,27 (m. a., 2H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 2,43 (ddd, J = 12,7, 7,5, 3,5 Hz, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H).</p>	1,65 [388,0]

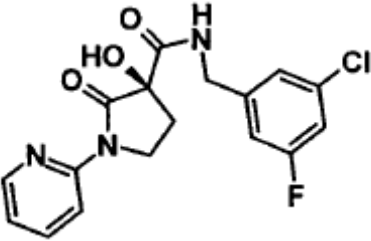
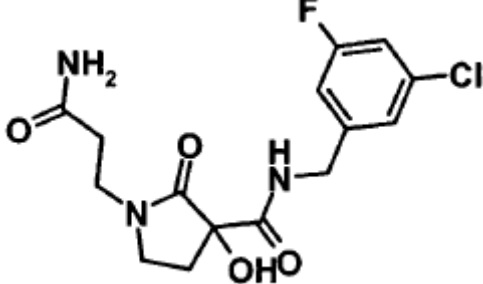
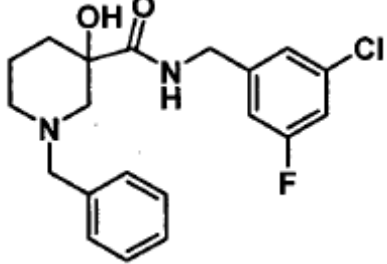
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A283"	 <p>2-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,07 (s, 1H), 8,68 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,49- 7,45 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,8, 3,1 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,42 (dd, J= 16,5, 6,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 16,5, 5,8 Hz, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (dt, J = 6,9, 5,8 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,13 (dt, J= 13,0, 7,5 Hz, 1H).</p>	1,87 [432,1]
"A284"	 <p>2,3,4-trifluoro-bencilamida ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,06 (s, 1H), 8,59 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (qd, J = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 7,19 (td, J= 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,5, 6,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 15,4, 6,0 Hz, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60- 2,52 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,10 (dt, J = 12,9, 7,6 Hz, 1H).</p>	1,85 [434,1]
"A285"	 <p>2,3-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,06 (s, 1H), 8,57 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,36- 7,23 (m, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,42 (dd, J = 15,5, 6,4 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 15,5, 6,0 Hz, 1H), 3,87-3,75 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57 (ddd, J = 12,6, 7,0, 4,5 Hz, 1H), 2,44</p>	1,78

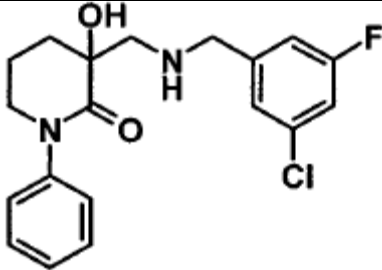
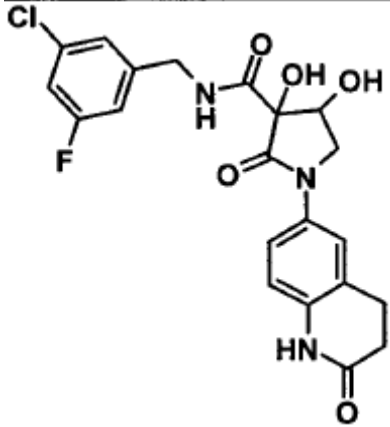
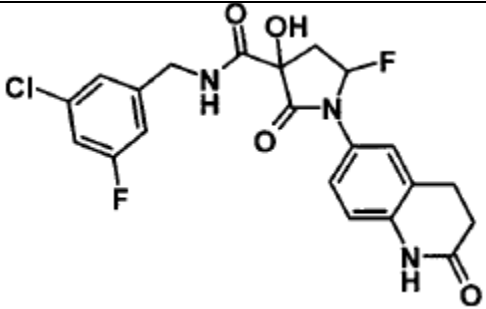
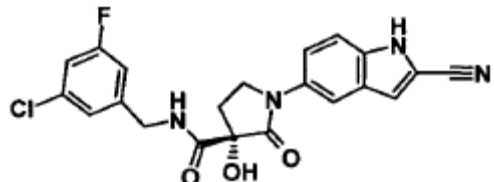
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		(dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,10 (dt, J = 12,9, 7,7 Hz, 1H).	
"A286"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3,3-difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	11,24 (s, 1H), 8,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,12 (dt, J = 12,9, 7,7 Hz, 1H).	3,94 [452]
"A287"	 <p>3-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,50 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,37- 1H), 6,32 (s, 1H), 4,58 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,6, 5,9 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,84 (m, 3H).	4,03
"A288"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3,3-difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	11,24 (s, 1H), 8,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,1 Hz, 1H), 3,86 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,12 (dt, J = 13,1, 7,6 Hz, 1H).	3,94 [452]

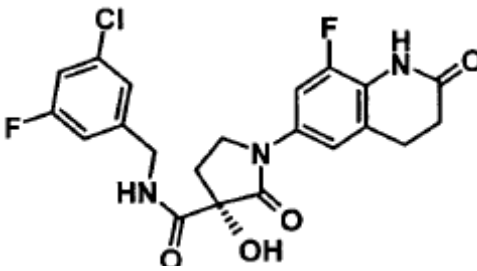
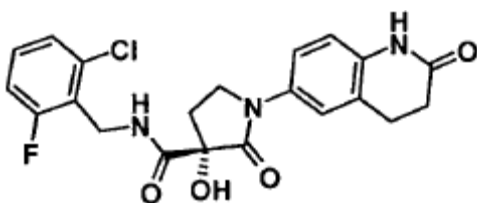
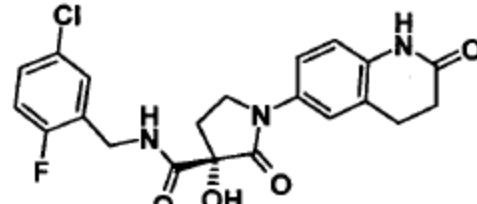
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A289"	 <p>2,6-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,06 (s, 1H), 8,11 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,42 (dd, J = 14,4, 5,9 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 14,4, 5,6 Hz, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 1H).</p>	<p>1,72 [416,1]</p>
"A290"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 8,62 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,49-3,36 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,01 (ddd, J = 13,3, 8,3, 6,2 Hz, 1H).</p>	<p>1,77 [398,1]</p>
"A291"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1'-acetil-3-hidroxi-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico</p>	<p>8,59 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 5,3, 4,7 Hz, 1H), 4,60-4,43 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 15,6, 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,66- 3,53 (m, 1H), 3,53- 3,42 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,16- 2,05 (m, 1H), 2,05- 1,96 (m, 2H), 1,94 (s, J = 2,9 Hz, 3H), 1,93- 1,89 (m, 1H).</p>	<p>1,71 [398,1]</p>

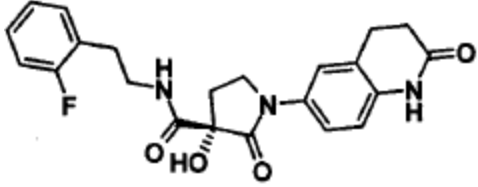
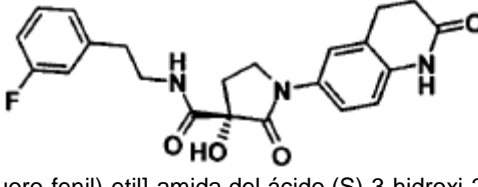
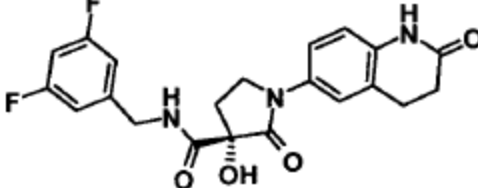
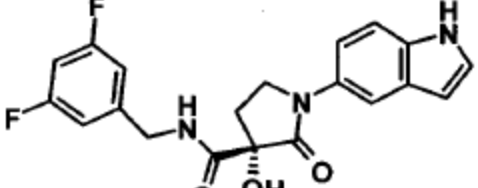

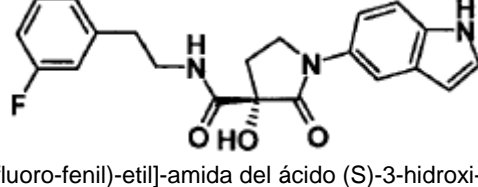
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A292"	 <p data-bbox="352 875 935 936">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1'-metanosulfonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 517 1248 958">** 8,58 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,25 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,19(s, 1H), 7,09(d,J=9,7 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,57 (p, J= 7,1 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,7, 5,9 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,48- 3,35 (m, 4H), 3,30- 3,29 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,93 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).</p>	<p data-bbox="1310 432 1390 488">1,85 [434,0]</p>
"A293"	 <p data-bbox="331 1379 954 1440">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metil-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 976 1248 1563">** 8,51 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,36 (dd, J= 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,73- 3,60 (m, 1H), 3,39- 3,32 (m, 1H), 2,42 (dq, J = 7,4, 4,3 Hz, 1H), 1,92 (tt, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 1,77- 1,67 (m, 2H), 1,61 - 1,41 (m, 4H), 1,36- 1,26 (m, 1H), 1,10- 0,92 (m, 2H), 0,87 (d, J = 6,5 Hz, 3H).</p>	
"A294"	 <p data-bbox="331 1899 954 1960">(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 1581 1248 1921">8,47 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 17,5, 9,2 Hz, 1H), 7,22 -7,10 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,69 (d, J= 15,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J= 15,7 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,22 -2,09 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 3H).</p>	<p data-bbox="1310 1581 1390 1637">3,39 [380,2]</p>

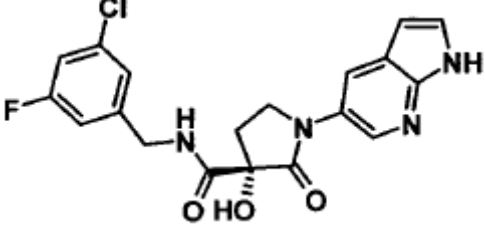
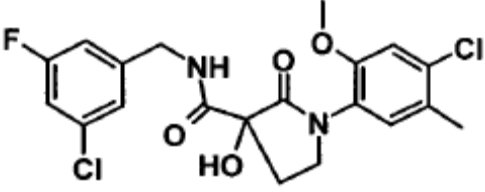
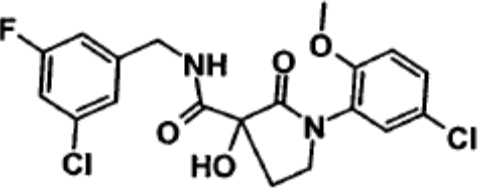
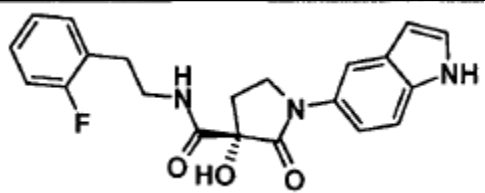
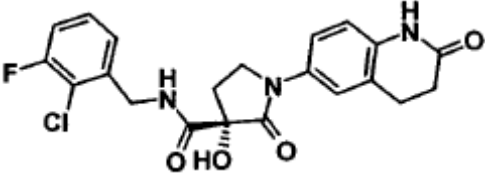
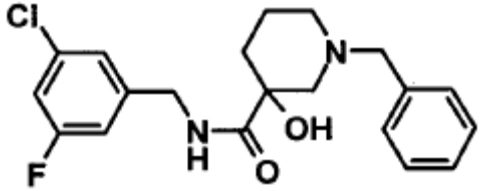
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A295"	 <p data-bbox="352 770 935 831">4-metil-bencilamida del ácido 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,30 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,38- 7,29 (m, 1H), 7,20-7,06 (m, 6H), 6,27 (s, 1H), 4,69 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,85 (m, 3H).	4,34 [389,2]
"A296"	 <p data-bbox="347 1184 940 1245">2-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,41 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,41- 7,24 (m, 3H), 7,21-7,10 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 4,69 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,30- 3,25 (m, 1H), 2,19 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 3H).	4,11 [393,2]
"A297"	 <p data-bbox="341 1599 944 1659">(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,61 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,38- 7,29 (m, 1H), 7,23-7,08 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J= 15,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J= 16,1, 6,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 16,1, 5,6 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,88 (m, 3H).	2,97 [391]
"A298"	 <p data-bbox="320 1980 963 2040">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,77 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 4,9, 1,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,6, 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,24- 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H),	3,49 [364]

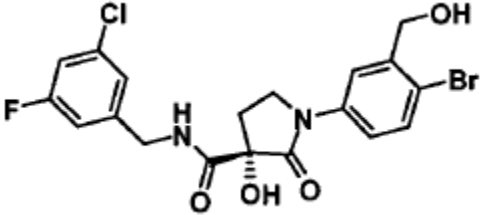
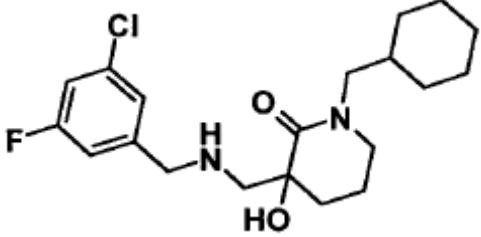
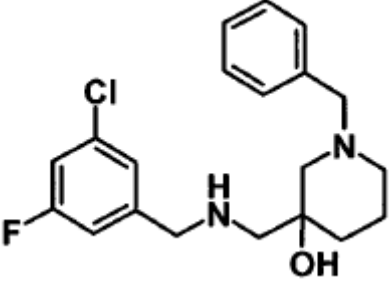
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		4,06 (ddd, J = 10,6, 8,7, 3,9 Hz, 1H), 3,94 (dt, J = 10,6, 7,6 Hz, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,12 (dt, J = 13,0, 8,6 Hz, 1H).	
"A299"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,77 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 4,9, 1,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,6, 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J = 10,6, 8,8, 3,9 Hz, 1H), 3,94 (dt, J = 10,6, 7,6 Hz, 1H), 2,56 (ddd, J = 17,2, 8,5, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 13,0, 8,6 Hz, 1H).	3,49 [364]
"A300"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-carbamoil-etil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	* 7,21 (2 H, m), 7,11 (1 H, d, J 9,4), 4,40 (1 H, d, J 15,8), 4,27 (1 H, d, J 15,8), 3,44 (4 H, m), 2,47 (1 H, dt, J 6,8, 5,7), 2,34 (2 H, t, J 7,3), 2,00 (1 H, m).	1,60 [358,0]
"A301"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-piperidin-3-carboxílico</p>		3,56 [378,0]

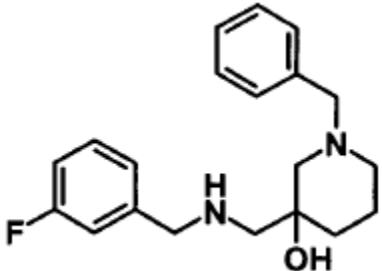
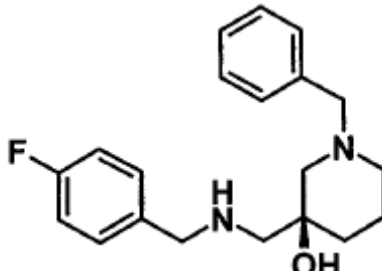
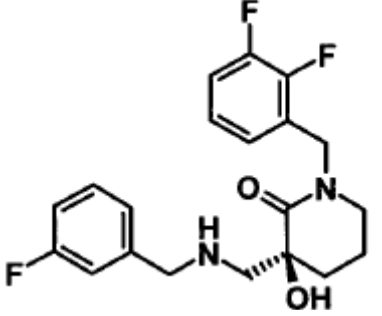
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"A302"	 <p data-bbox="344 719 943 775">3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-piperidin-2-ona</p>		
"A303"	 <p data-bbox="320 1223 967 1279">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3,4-dihidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"A304"	 <p data-bbox="328 1615 959 1693">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 5-fluoro-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B1"	 <p data-bbox="344 1962 943 2018">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 1738 1254 2054">** 8,68 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78- 7,74 (m, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,40 (dd, J= 15,7,</p>	

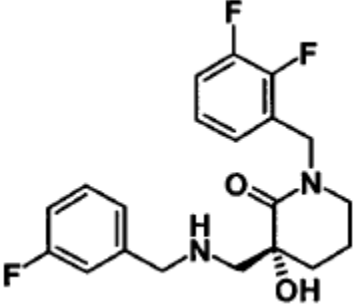
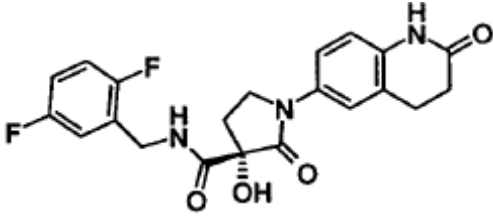
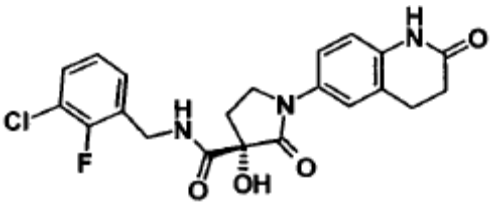
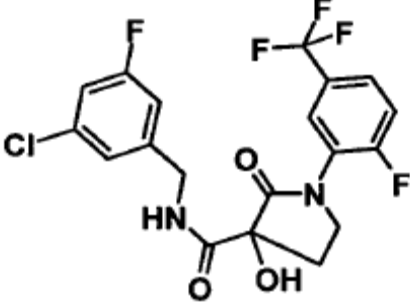
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		6,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H).	
"B2"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,15 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 12,9, 1,9 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,37 (d, J= 15,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J= 15,6 Hz, 1H), 3,81 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H).	
"B3"	 <p>2-cloro-6-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,06 (s, 1H), 7,97 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 8,1, 4,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,51 (ddd, J = 14,2, 5,8, 1,2 Hz, 1H), 4,44 (ddd, J = 14,4, 5,4, 1,0 Hz, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 1H).	1,82 [432,1]
"B4"	 <p>5-cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,06 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,3 o 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 15,8, 6,6 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,57 (ddd, J = 11,7, 7,0, 4,6 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,11 (dt, J = 12,9, 7,6 Hz,	1,87 [432,0]

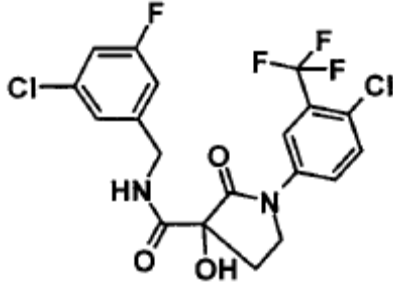
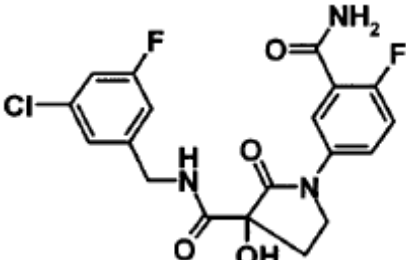
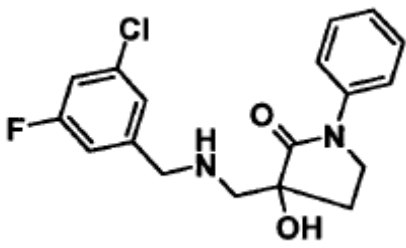
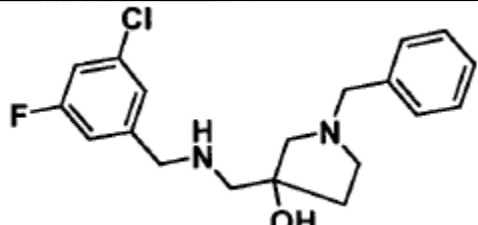
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		1H).	
"B5"	 <p>[2-(2-fluoro-phenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,81 [412,1]
"B6"	 <p>[2-(3-fluoro-phenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,82 [412,1]
"B7"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,81 [416,1]
"B8"	 <p>3,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,00 [386,1]
"B9"	 <p>2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,81 [421,1]
"B10"	 <p>[2-(3-fluoro-phenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,01 [382,1]

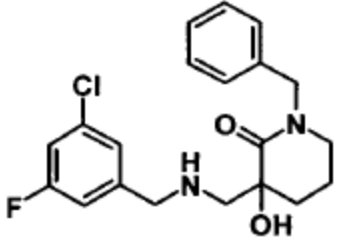
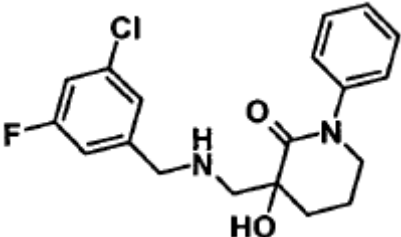
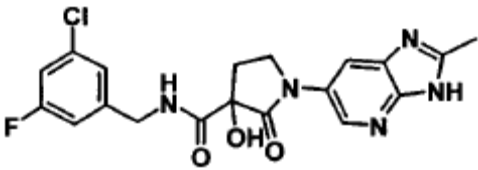
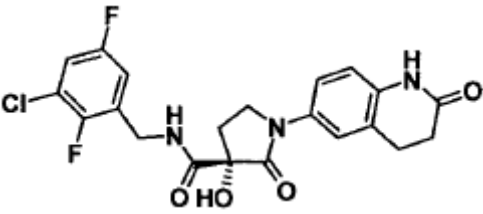
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B11"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B12"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,43 [441,0]
"B13"	 <p>3-cloro-5-fluoro-o-bencilamida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,31 [427,0]
"B14"	 <p>[2-(2-fluoro-ofenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,00 [382,1]
"B15"	 <p>2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,88 [432,1]
"B16"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-</p>	8,55 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 5H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,58 (d, J	

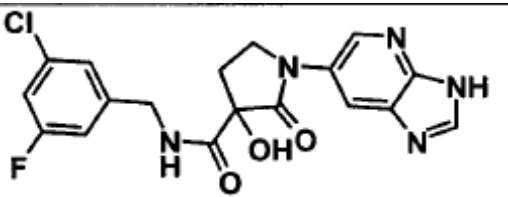
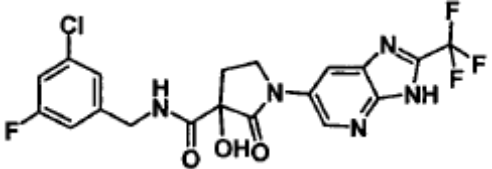
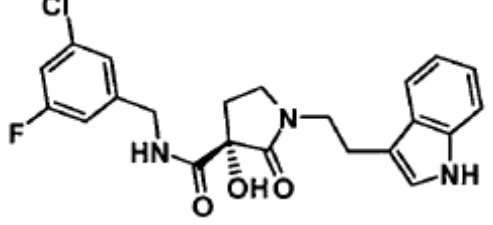
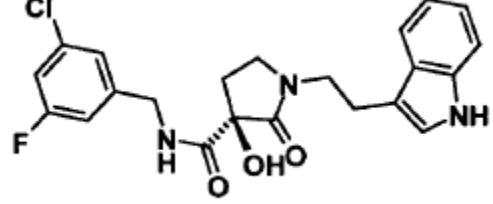
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	piperidin-3-carboxílico	= 10,7 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 23,0, 11,2 Hz, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,44 (dd, J = 16,0, 8,0 Hz, 2H).	
"B17"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(4-bromo-3-hidroximetil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,74 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1 H).	
"B18"	 <p>3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-piperidin-2-ona</p>	7,29-7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1 H), 3,21 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 13,0, 6,7 Hz, 1H), 2,74- 2,68 (m, 1 H), 2,44 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 2,13 (s, 1 H), 2,00 (dd, J= 16,7, 6,2 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,69-1,49 (m, 8H), 1,10 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 0,95-0,73 (m, 2H).	
"B19"	 <p>1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-piperidin-3-ol</p>	7,32-7,17 (m, 7H), 7,15 (d, J = 9, 7 Hz, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 3,71 (s, 2H), 3,46 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,09 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,66- 1,49 (m, 2H), 1,44- 1,30 (m, 1 H), 1,25 (dd, J= 15,0, 6,6 Hz, 1H).	

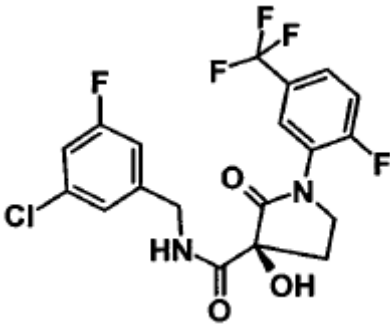
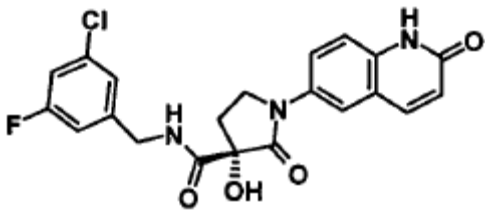
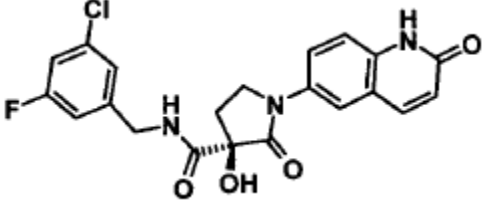
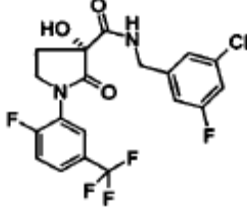
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B20"	 <p>1-bencil-3-[(3-fluoro-bencilamino)-metil]-piperidin-3-ol</p>	7,36-7,30 (m, 1 H), 7,29 7,24 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 1 H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 1 H), 4,20 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 3,72 (s, 2H), 3,46 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 2,35 (d, J = 28,1 Hz, 2H), 2,11 (s, 1 H), 2,04 (d, J= 10,3 Hz, 1H), 1,58 (t, J= 12,7 Hz, 2H), 1,44-1,31 (m, 1 H), 1,26 (dd, J = 15,1, 6,5 Hz, 1 H).	
"B21"	 <p>(S)-1-bencil-3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-piperidin-3-ol</p>	7,34-7,28 (m, 3H), 7,26 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 7,22 (dd, J = 13,6, 4,9 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,45 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,41 - 3,34 (m, 1 H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 2,38 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,11 (s, 1H), 2,03 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 1,58 (s, 2H), 1,45- 1,31 (m, 1 H), 1,29- 1,18 (m, 1 H).	
"B22"	 <p>(S)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-[(3-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona</p>		

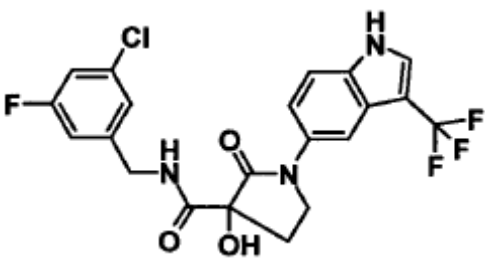
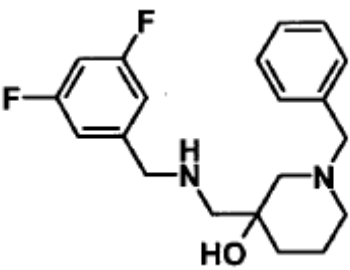
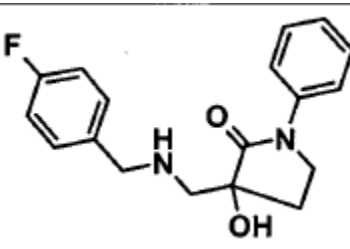
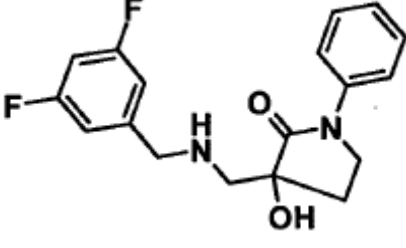
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B23"	 <p>(R)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-[(3-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona</p>		
"B24"	 <p>2,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,06 (s, 1H), 8,60 (t, J=6,3, 1H), 7,48 (d, J=2,4, 1H), 7,43 (dd, J=8,6, 2,5, 1H), 7,21 (td, J=9,2, 4,5, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,86 (d, J=8,6, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,9, 6,6, 1H), 4,27 (dd, J=15,9, 5,9, 1H), 3,81 (dd, J=7,6, 5,9, 2H), 2,88 (t, J=7,5, 2H), 2,59 (dt, J=12,9, 5,8, 1H), 2,48- 2,41 (m, 2H), 2,11 (dt, J=12,9, 7,6, 1H).</p>	<p>1,77 [416,1]</p>
"B25"	 <p>3-cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,06 (s, 1H), 8,58 (t, J=6,3, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,31 (t, J=6,4, 1H), 7,18 (t, J=8,1, 1H), 6,86 (d, J=8,6, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,44- 4,30 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 2H), 2,88 (t, J=7,5, 2H), 2,60- 2,54 (m, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 1H).</p>	<p>1,90 [432,1]</p>
"B26"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 8,73 (t, J=6,4, 1H), 7,86 (dd, J=6,7, 2,3, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,60 (t, J=10,4, 8,7, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,41 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,27 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,92- 3,82 (m, 2H), 2,65 (ddd, J=12,9,</p>	<p>2,39 [449,0]</p>

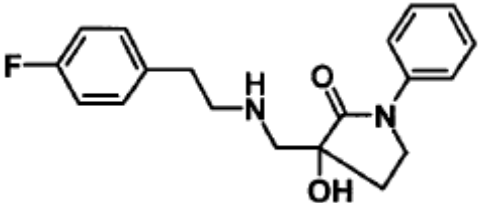
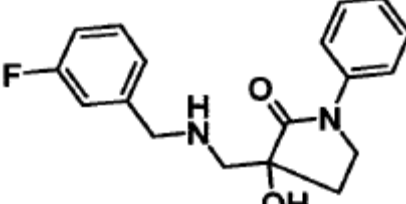
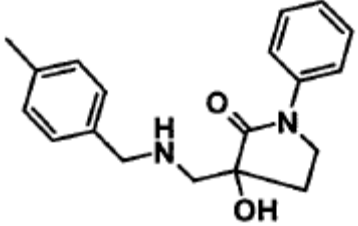
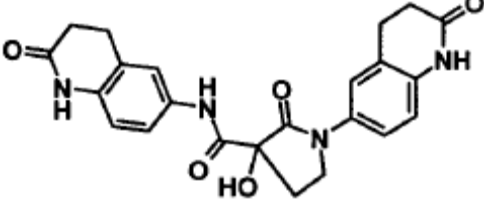
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		7,0, 4,8, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H).	
"B27"	 <p data-bbox="327 846 959 907">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,76 (t, J=6,4, 1H), 8,34 (d, J=2,7, 1H), 7,91 (dd, J=8,9, 2,7, 1H), 7,78 (d, J=8,9, 1H), 7,29- 7,25 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,30- 4,24 (m, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,65- 2,57 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H). (con impurezas de EE + DMF)	
"B28"	 <p data-bbox="343 1321 943 1382">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,76 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 6,3, 2,9 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 9,0, 4,3, 3,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,37 (dd, J= 15,7, 6,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,6, 5,7 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,18- 2,07 (m, 1H).	
"B29"	 <p data-bbox="343 1747 943 1807">3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,73-7,67 (m, 2H), 7,38 (t, J 2H), 7,13 (dd, J = 10,5, 4,2 Hz, = 8,0 Hz, 2H), 7,26- 7,20 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,70 (dd, J= 15,4, 7,7 Hz, 3H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,41 (ddd, J = 12,7, 8,0, 4,9 Hz, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 1H).	
"B30"	 <p data-bbox="343 1926 943 2049">3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-bencil-pirrolidin-2-ona</p>	7,33-7,12 (m, 8H), 4,60 (s, 8,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,81 (dt, J = 14,6, 7,5 Hz, 1H), 1,70- 1,53 (m, 1H).	

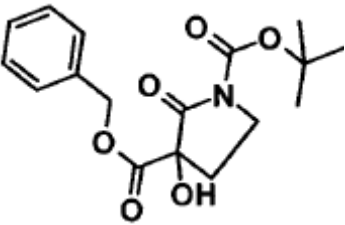
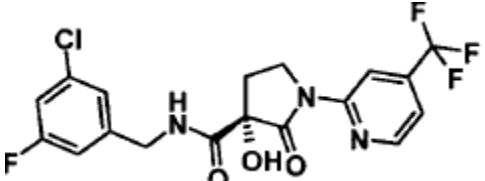
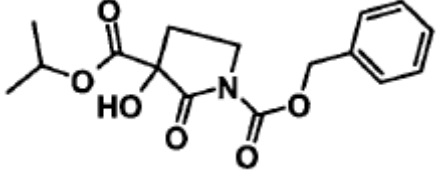
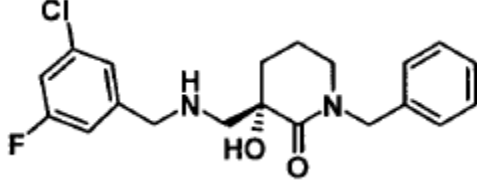
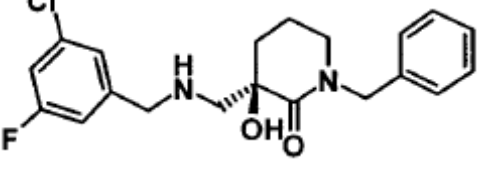
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-pirrolidin-3-ol		
"B31"	 <p>1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona</p>	7,25 (dtd, J= 10,3, 8,1, 4,2 Hz, ?H), 7,17 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,43 (d, J= 14,9 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 27,5, 11,9 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 7,0, 4,6 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,71 -1,60 (m, 2H).	
"B32"	 <p>3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-piperidin-2-ona</p>	7,39-7,33 (m, 2H), 7,29- 7,20 (m, 5H), 7,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,77 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,66- 3,53 (m, 2H), 2,81 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,54 (d, J= 11,8 Hz, 1H), 2,18 (dt, J= 13,0, 4,7 Hz, 1H), 2,10 -1,95(m, 1H), 1,86-1,70(m, 2H).	
"B33"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(2-metil-3H-imdazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,41 (dd, J= 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00- 3,92 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,18 (dt, J= 13,0, 7,5 Hz, 1H).	1,64 [418,1]
"B34"	 <p>3-cloro-2,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,07 (s, 1H), 8,68 (t, J=6,3, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,43 (dd, J=8,6, 2,5, 1H), 7,17 (ddd, J=8,7, 5,2, 3,2, 1H), 6,86 (d, J=8,6, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,44 (dd, J=16,0, 6,6, 1H), 4,30 (dd, J=16,0, 5,9, 1H), 3,87- 3,75 (m,	1,96 [450,0]

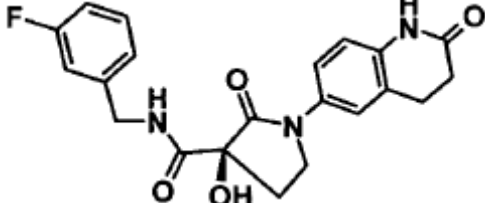
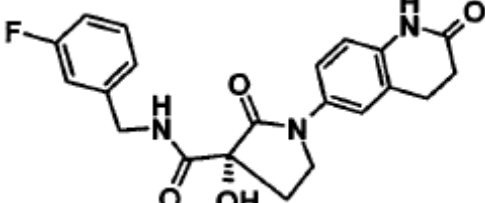
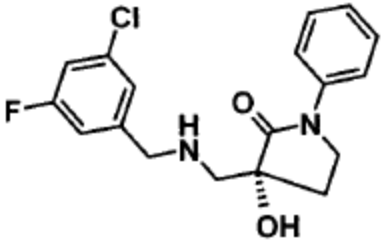
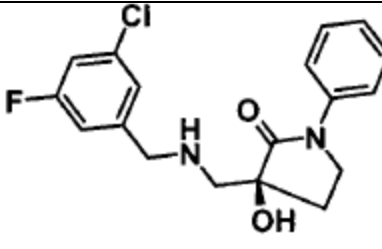
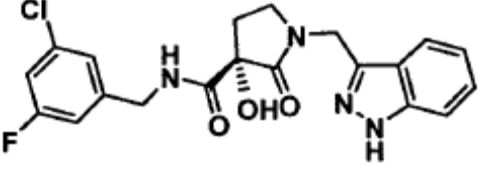
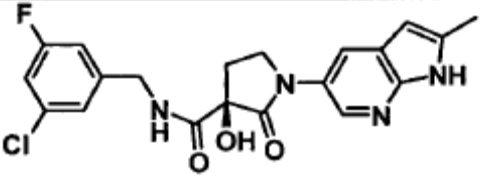
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		2H), 2,88 (t, J=7,5, 2H), 2,59 (dt, J=12,3, 5,9, 1H), 2,47- 2,40 (m, 2H), 2,11 (dt, J=13,0, 7,6, 1H).	
"B35"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,77-8,69 (m, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 14,6, 8,3 Hz, 2H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,19 (dt, J= 13,0, 7,5 Hz, 1H).	1,70 [404,0]
"B36"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluoro-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,89 (s, 1H), 8,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (t, J= 8,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,40 (dd, J= 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,70- 2,62 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H).	1,98 [472,0]
"B37"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B38"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		

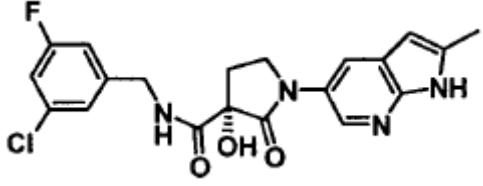
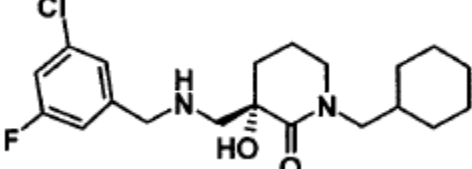
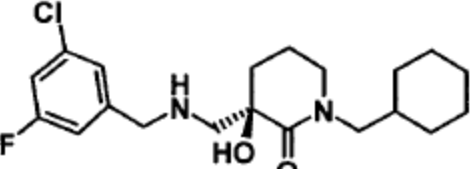
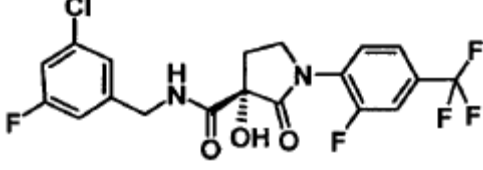
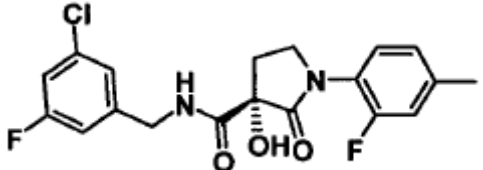
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B39"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 8,72 (t, J=6,4, 1H), 7,86 (dd, J=6,7, 2,3, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,60 (t, J=10,4, 8,7, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13- 7,08 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,41 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,27 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 2,65 (ddd, J=12,9, 7,0, 4,8, 1H), 2,25- 2,17 (m, 1H).</p>	<p>2,39 [449,0]</p>
"B40"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 11,74 (s, 1H), 8,70 (t, J=6,4, 1H), 7,96-7,83 (m, 3H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,26 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,57-6,45 (m, 1H), 4,39 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,26 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 2H), 2,61 (dt, J=12,9, 5,6, 1H), 2,15 (dt, J=12,9, 7,6, 1H).</p>	<p>2,07 [430,0]</p>
"B41"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 11,75 (s, 1H), 8,71 (t, J=6,4, 1H), 7,94-7,86 (m, 3H), 7,33 (d, J=9,6, 1H), 7,26 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,16-7,05 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,56 - 6,48 (m, 1H), 4,39 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,26 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,95-3,84 (m, 2H), 2,61 (dt, J=12,9, 5,7, 1H), 2,15 (dt, J=12,9, 7,6, 1H).</p>	<p>2,07 [430,0]</p>
"B42"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 8,72 (t, J=6,4, 1H), 7,86 (dd, J=6,8, 2,3, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,61 (t, J=10,4, 8,7, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,41 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,27 (dd, J=15,7, 6,0,</p>	<p>2,39 [449,0]</p>

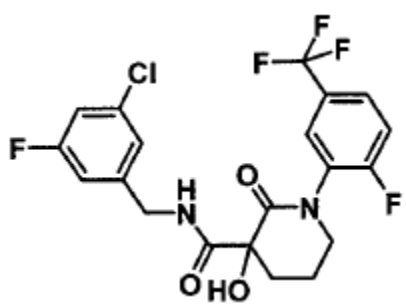
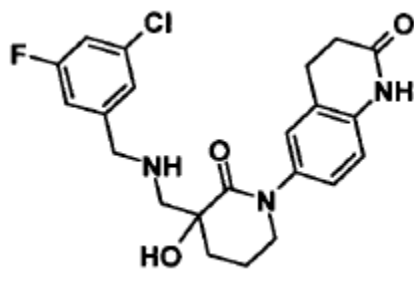
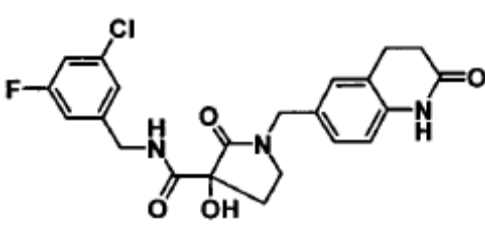
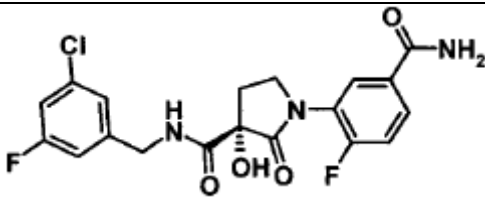
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		1H), 3,92- 3,82 (m, 2H), 2,65 (ddd, J=12,9, 7,0, 4,8, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H).	
"B43"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluometil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	11,93 (s, 1H), 8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 15, 7, 6, 7 Hz, 1 H), 4,25 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1 H), 3,90 (t, J 5 = 6,8 Hz, 2H), 2,64- 2,56 (m, 1H), 2,19-2,08(m, 1H).	
"B44"	 <p>1-bencil-3-[(3,5-difluoro-bencilamino)-metil]-piperidin-3-ol</p>	7,30-7,17 (m, 3H), 7,03 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 1 H), 3, 72 (s, 1 H), 3,46 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 3,38 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,41 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 22,0 Hz, 1 H), 2,03 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 1,59 (s, 1 H), 1,37 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 1,31 -1,19 (m, 1H).	
"B45"	 <p>3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,70 (t, J= 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,35- 7,29 (m, 2H), 7,17-7,05 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 3H), 2,64 (q, J = 11,9 Hz, 2H), 2,40 (ddd, J = 12,8, 8,0, 4,8 Hz, 1 H), 1,95 (ddd, J = 13,0, 8,4, 6,1 Hz, 1H).	
"B46"	 <p>3-[(3,5-difluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-</p>	7,71 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 -7,33 (m, 2H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,08-6,96 (m, 3H), 5,52 (s, 1 H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,72 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,70-3,64 (m, 1 H), 2,64 (q, J = 12,0	

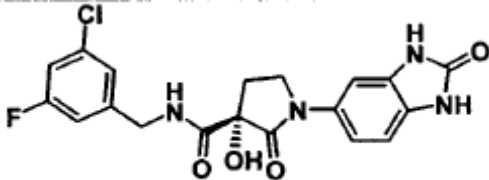
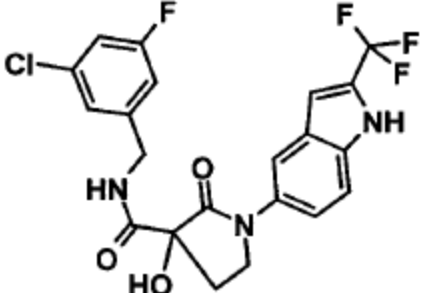
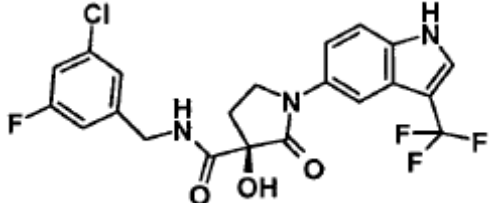
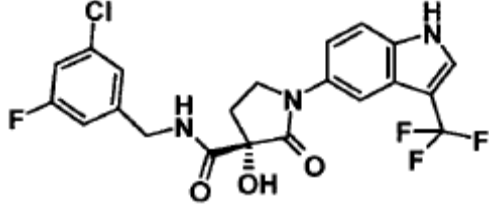
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	pirrolidin-2-ona	Hz, 2H), 2,41 (ddd, J = 12,9, 8,0, 4,8 Hz, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 1 H).	
"B47"	 <p>3-[[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (dt, J = 15,1, 6,6 Hz, 3H), 7,01 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,75 (td, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 15,2, 8,5 Hz, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 4H), 2,68- 2,61 (m, 2H), 2,35 (ddd, J = 12,8, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,99- 1,88 (m, 1H).	
"B48"	 <p>3-[[3-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,73-7,65 (m, 2H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20- 7,11 (m, 3H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 3,81 -3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,64 (q, J = 11,9 Hz, 2H), 2,39 (ddd, J = 12,7, 7,9, 4,8 Hz, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H).	
"B49"	 <p>3-hidroxi-3-[[4-metil-bencilamino)-metil]-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>	7,73-7,64 (m, 2H), 7,38 (t, J = 3H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 3,81 -3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,67 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 12,7, 7,9, 4,8 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,99- 1,89 (m, 1H).	
"B50"	 <p>(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,45 [435,1]

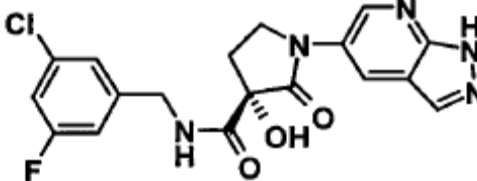
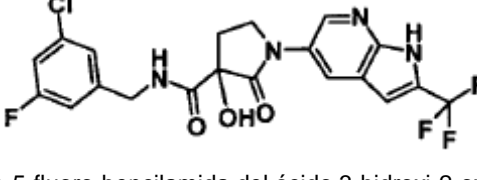
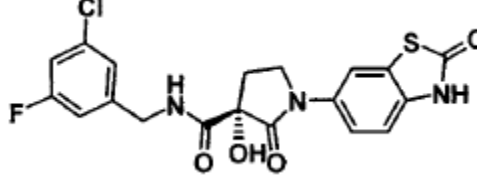
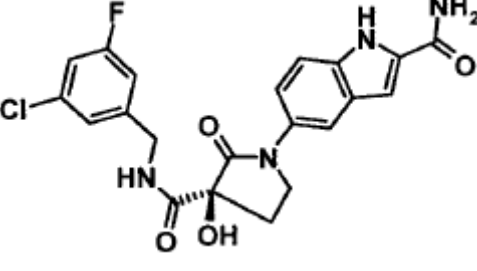
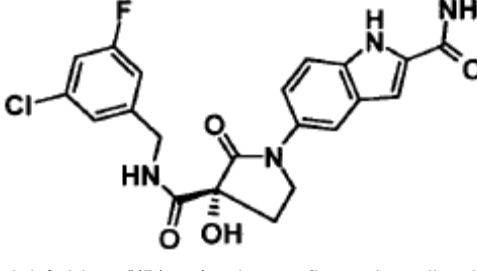
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B51"	 <p>éster 3-bencilico y éster 1-terc-butílico del ácido 3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico</p>	7,49-7,29 (m, 5H), 6,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,72 (ddd, J = 10,4, 8,5, 4,5 Hz, 1H), 3,61 (dt, J = 10,4, 7,5 Hz, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,05 (ddd, J = 13,4, 8,4, 7,0 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).	
"B52"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluoro-metil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,80 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 5,2, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20(s, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,39 (dd, J= 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,98 (dt, J = 10,6, 7,6 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J = 12,9, 7,9, 3,8 Hz, 1H), 2,18 (ddd, J= 13,1, 8,7, 7,3 Hz, 1H).	2,42 [432,0]
"B53"	 <p>éster 1-bencilico y éster 3-isopropílico del ácido 3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico</p>		2,10 [322,0]
"B54"	 <p>(S)-1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona</p>		
"B55"	 <p>(R)-1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona</p>		

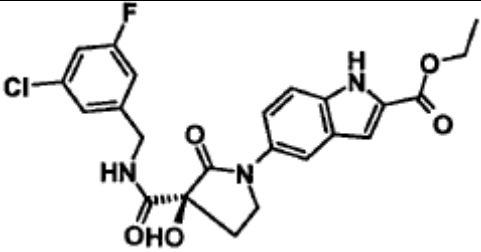
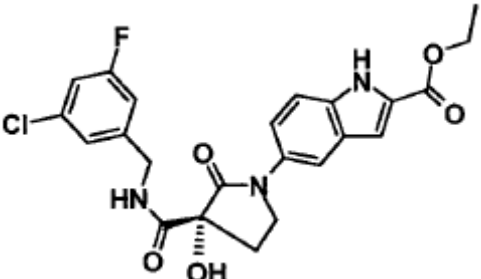
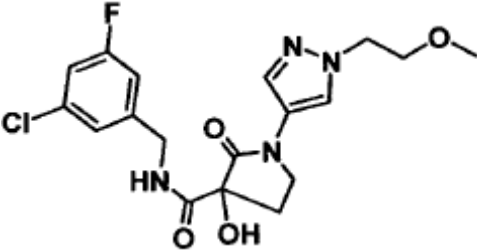
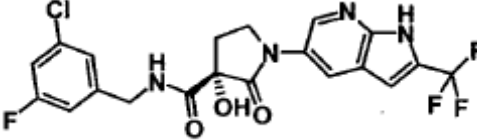
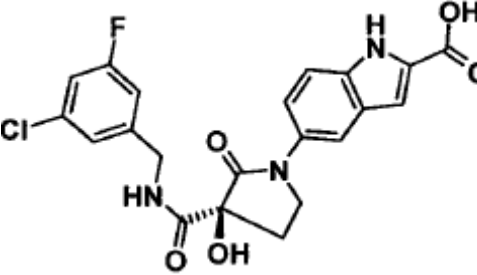
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B56"	 <p>3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,74 [398,1]
"B57"	 <p>3-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,74 [398,1]
"B58"	 <p>(R)-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>		
"B59"	 <p>(S)-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona</p>		
"B60"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-3-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B61"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(1-metil-1H-indazol-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,01 [417,0]

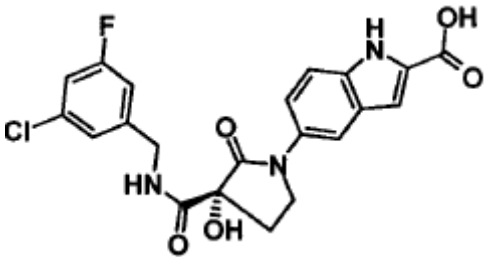
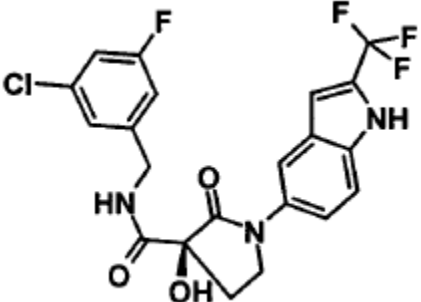
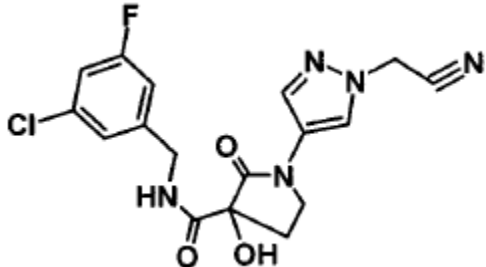
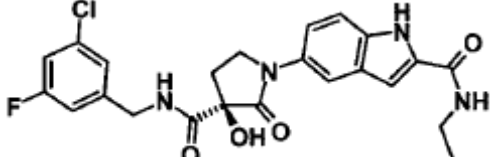
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(2-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico		
"B62"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(2-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,01 [417,0]
"B63"	 <p>(S)-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-piperidin-2-ona</p>		
"B64"	 <p>(R)-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-piperidin-2-ona</p>		
"B65"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,43 [449,0]
"B66"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,65 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,21 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 15,9, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,84-3,64 (m, 2H), 2,62 (ddd, J = 11,8, 9,3, 5,8 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3H), 2,25- 2,07 (m, 1 H).	2,26 [395,1]

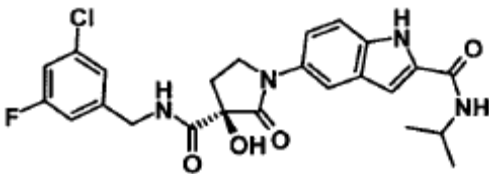
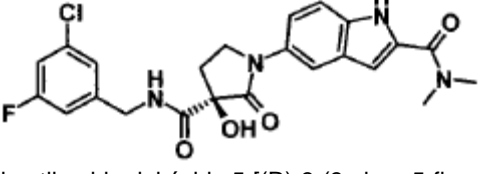
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B67"	 <p data-bbox="319 761 957 828">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico</p>	8,64 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,40 (dd, J = 16,0, 6,8 Hz, 1 H), 4,23 (dd, J = 15,9, 5,7 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,61 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 2,39- 2,27 (m, 1 H), 1,99 (m, 3H),	
"B68"	 <p data-bbox="319 1176 957 1254">6-{3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-1-il}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona</p>	10,10 (s, 1H), 7,25 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,74 (q, J = 15,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,82 (dd, J = 19,6, 12,0 Hz, 3H), 2,14 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,22 (s, 2H).	
"B69"	 <p data-bbox="319 1568 957 1680">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,06 (s, 1 H), 8,65 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,38 (dd, J = 15,4, 6,2 Hz, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 12,5, 5,4 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45-2,38 (m, 3H), 2,00- 1,90 (m, 1 H).	
"B70"	 <p data-bbox="319 1960 957 2027">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(5-carbamoiil-2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,87 [424,0]

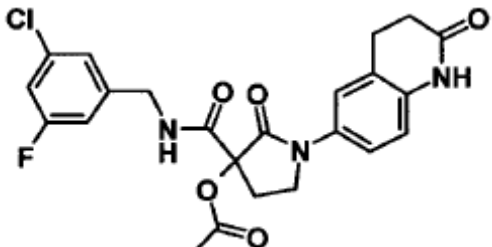
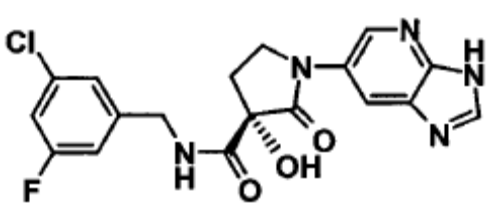
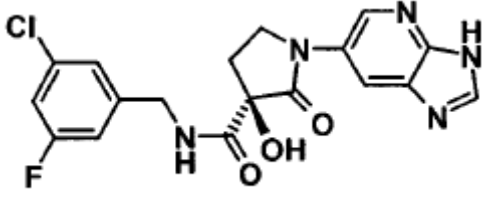
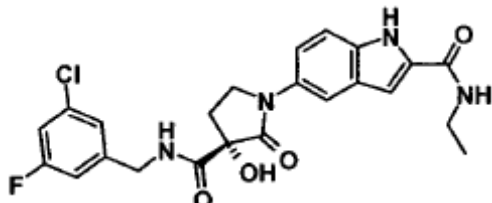
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B71"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 10,60 (dd, J = 21,8, 6,3 Hz, 2H), 8,75-8,62 (m, 1H), 7,44 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,26 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,14- 7,05 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 12,7, 9,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1 H), 4,26 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,87-3,77 (m, 2H), 2,62- 2,54 (m, 1 H), 2,11 (dt, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H).</p>	1,82 [419,1]
"B72"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluoro-metil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>11,93 (s, 1H), 8,73 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1 H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,39 (dd, J = 15,8, 6,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1 H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65-2,55 (m, 1 H), 2,14 (dt, J = 12,9, 7,5 Hz, 1 H).</p>	2,41 [470,1]
"B73"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluoro-metil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B74"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluoro-metil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>11,93 (s, 1H), 8,73 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H),</p>	

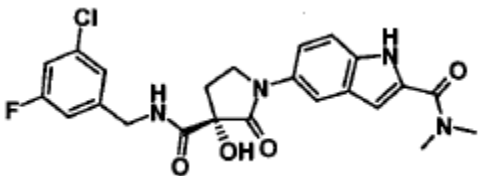
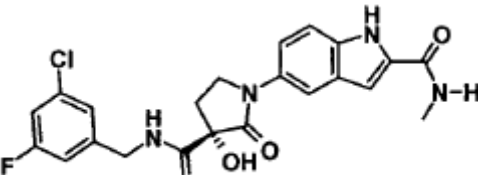
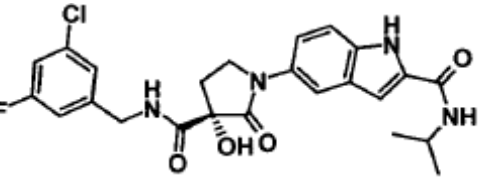
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		4,25 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65- 2,56 (m, 1H), 2,14 (dt, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H).	
"B75"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B76"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluoro-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B77"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,99 [436,0]
"B78"	 <p>amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoi)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>		1,91 [445,1]
"B79"	 <p>amida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoi)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>		1,91 [445,1]

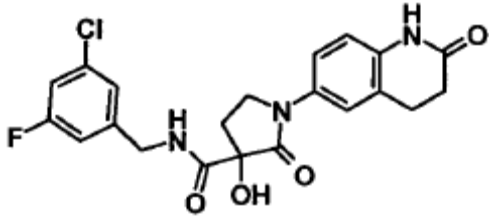
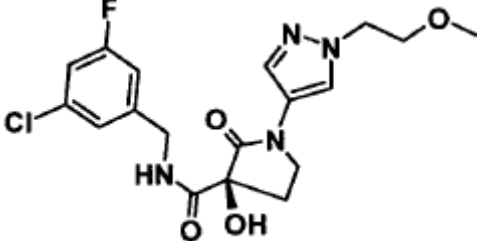
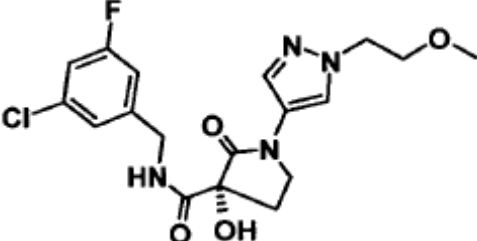
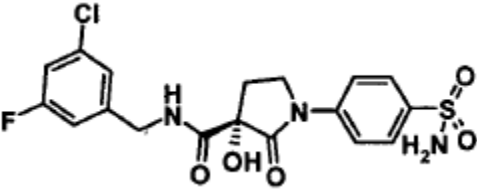
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B80"	 <p>éster etílico del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>		2,27 [474,0]
"B81"	 <p>éster etílico del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>		2,27 [474,1]
"B82"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,90 [411,1]
"B83"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluoro-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,22 [471,0]
"B84"		** 12,94 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (s,	1,99 [446,0]

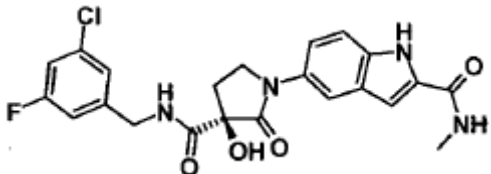
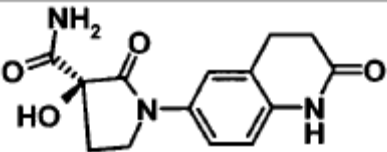
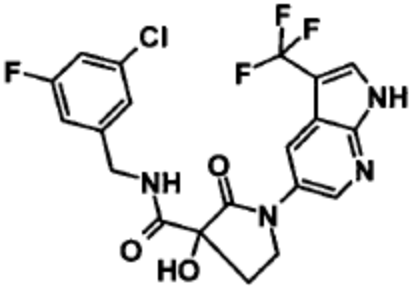
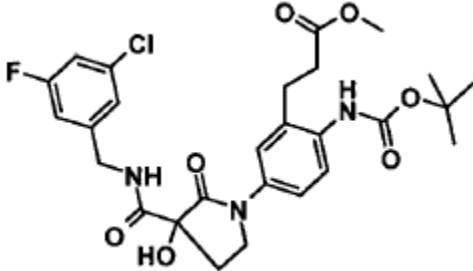
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico	1H), 4,40 (dd, J= 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68- 2,56 (m, 1H), 2,14 (dt, J= 12,9, 7,6 Hz, 1H).	
"B85"	 <p>ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	**ppm= 12,95(s,1H), 11,78 (s, 1H), 8,68 (t, J=6,4, 1H), 7,80 (d, J=2,0, 1H), 7,62 (dd, J=9,0, 2,1, 1H), 7,44 (d, J=9,0, 1H), 7,26 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14- 7,10 (m, 1H), 7,09 (d, J=2,0, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,14 (dt, J=12,8, 7,6, 1H).	1,99 [446,0]
"B86"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluoro-metil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,36 [470,0]
"B87"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1-cian-metil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,91 [392,0]
"B88"		** 11,59 - 11,55 (m, 1H), 8,71 - 8,64 (m, 1H), 8,46 (t, J=5,7, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,52 (dd, J=8,9, 2,0,	2,04 [473,1]

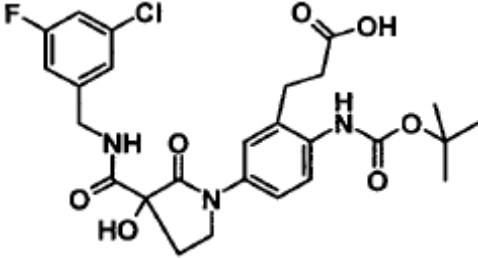
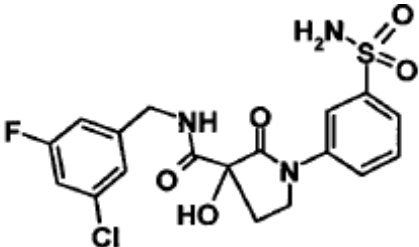
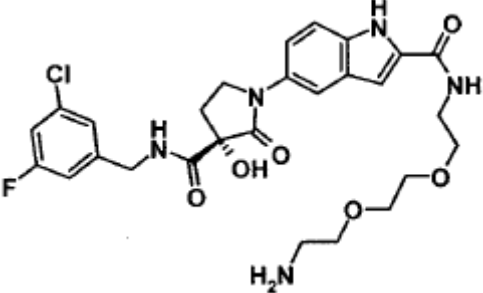
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	etilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico	1H), 7,42 (d, J=8,9, 1H), 7,28- 7,24 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,41 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,27 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,14 (dt, J=12,9, 7,6, 1H), 1,15 (t, J=7,2, 3H).	
"B89"	 <p>isopropilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	** 11,57 - 11,53 (m, 1H), 8,68 (t, J=6,4, 1H), 8,22 (d, J=7,8, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,51 (dd, J=8,9, 2,0, 1H), 7,42 (d, J=8,9, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,16- 7,09 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,41 (dd, J=15,7, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 4,17-4,07 (m, J=6,7, 1H), 3,93- 3,86 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,14 (dt, J=12,8, 7,5, 1H), 1,19 (d, J=6,6, 6H).	2,13 [487,1]
"B90"	 <p>dimetilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	** 11,55 (s, 1H), 8,67 (t, J=6,4, 1H), 7,79 (d, J=2,0, 1H), 7,54 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,43 (d, J=8,8, 1H), 7,26 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,88 (d, J=2,0, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,28 - 2,93 (m, 6H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H).	2,04 [473,1]

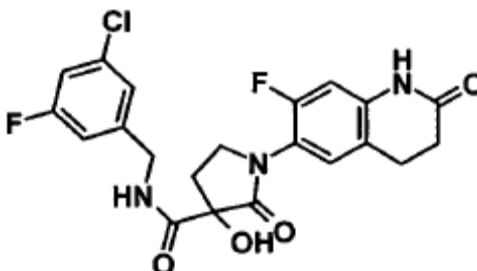
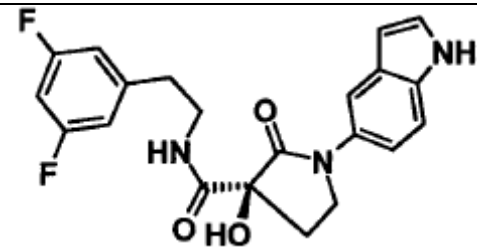
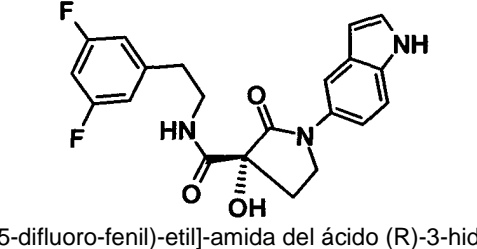
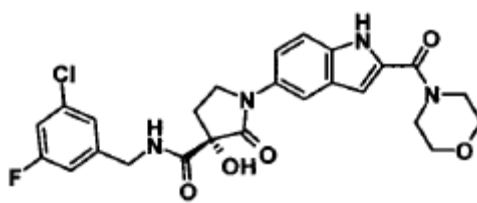
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B91"	 <p>éster 3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-ílico del ácido acético</p>	** 10,09 (s, 1H), 8,93 (t, J=6,2, 1H), 7,47 (d, J=2,5, 1H), 7,39 (dd, J=8,6, 2,5, 1H), 7,26 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,87 (d, J=8,6, 1H), 4,42 - 4,26 (m, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 3H), 2,47 - 2,42 (m, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).	2,11 [474,0]
"B92"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 14,6, 8,3 Hz, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,19 (dt, J = 13,0, 7,5 Hz, 1H).	1,70 [404,0]
"B93"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B94"	 <p>etilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	11,57 (s, 1H), 8,68 (t, J=6,4, 1H), 8,47 (t, J=5,6, 1H), 7,77 (d, J=2,0, 1H), 7,52 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,42 (d, J=8,9, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14- 7,10 (m, 1H), 7,09 (d, J=2,0, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,8, 6,8, 1H), 4,26 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,35- 3,31 (m, 2H),	2,05 [473,1]

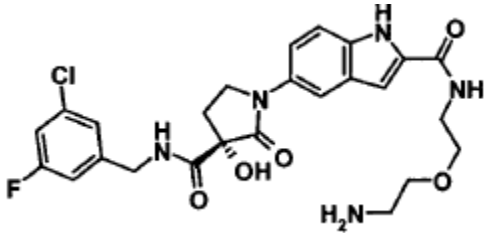
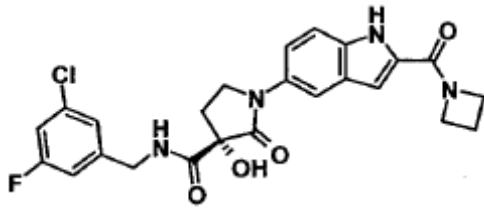
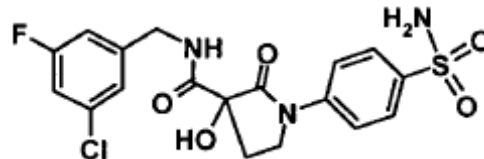
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		2,61 (dt, J=12,2, 5,8, 1H), 2,14 (dt, J=12,8, 7,5, 1H), 1,15 (t, J=7,2, 3H).	
"B95"	 <p>dimetilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	11,56 (s, 1H), 8,68 (t, J=6,4, 1H), 7,79 (d, J=2,0, 1H), 7,54 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,43 (d, J=8,9, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H); 6,90- 6,87 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,8, 6,7, 1H), 4,26 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,93- 3,86 (m, 2H), 3,30 - 2,98 (m, 6H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H).	2,04 [473,1]
"B96"	 <p>metilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	** 11,60 - 11,57 (m, 1H), 8,67 (t, J=6,4, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,52 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,42 (d, J=8,9, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,14-7,10(m, 1H), 7,06(d, J=2,0, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,89 (t, J=6,8, 2H), 2,81 (d, J=4,5, 3H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,17 -2,10 (m, 1H).	1,97 [459,0]
"B97"	 <p>isopropilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	** 11,56 - 11,53 (m, 1H), 8,67 (t, J=6,4, 1H), 8,21 (d, J=7,8, 1H), 7,78 (d, J=2,0, 1H), 7,51 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,44- 7,40 (m, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,23- 7,22 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,12- 7,09 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,27 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,92- 3,86 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H),	2,14 [487,1]

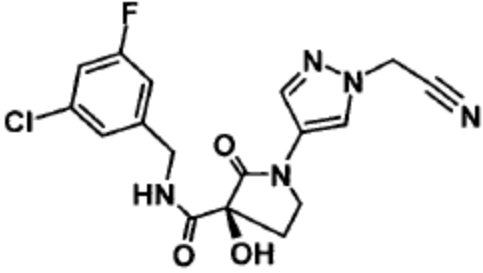
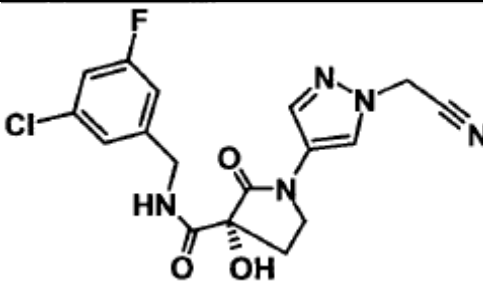
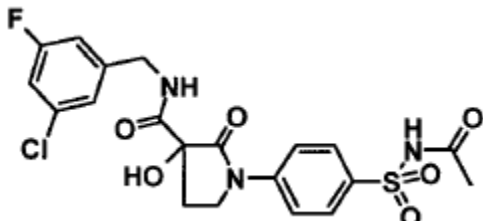
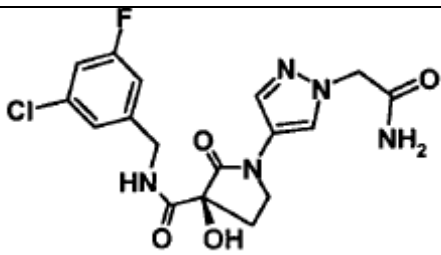
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		2,18- 2,10 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,6, 6H).	
"B98"	 <p data-bbox="327 828 965 891">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 10,07 (s, 1H), 8,67 (t, J=6,4, 1H), 7,48 (d, J=2,4, 1H), 7,44 (dd, J=8,6, 2,5, 1H), 7,26 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,39 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,25 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 2,88 (t, J=7,5, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,47- 2,41 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 1H).	
"B99"	 <p data-bbox="327 1265 965 1328">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,90 [411,1]
"B100"	 <p data-bbox="327 1590 965 1653">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,90 [411,1]
"B101"	 <p data-bbox="327 1859 965 1921">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(4-sulfamoil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,96 [442,0]

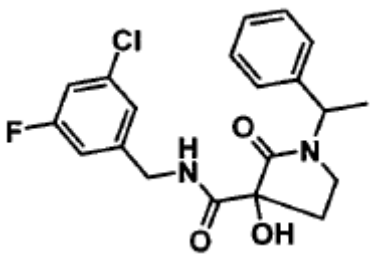
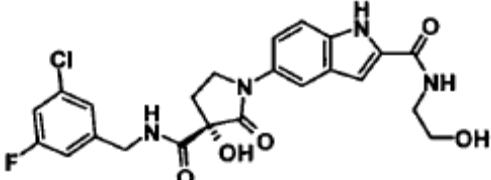
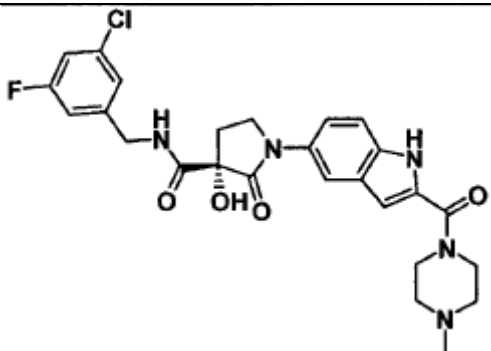
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B102"	 <p>metilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	<p>** 11,59 (s, 1H), 8,67 (t, J=6,4, 1H), 8,44 (q, J=4,5, 1H), 7,77 (d, J=2,0, 1H), 7,52 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,42 (d, J=8,9, 1H), 7,26 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15- 7,09 (m, 1H), 7,08- 7,03 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,93-3,84 (m, 2H), 2,81 (d, J=4,5, 3H), 2,65- 2,57 (m, 1H), 2,19- 2,09 (m, 1H).</p>	1,97 [459,1]
"B103"	 <p>amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>10,07 (s, 1H), 7,48 (d, J=2,4, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,6, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 2,88 (t, J=7,5, 2H), 2,56- 2,51 (m, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H).</p>	1,18 [290,1]
"B104"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluoro-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>12,61 (s, 1H), 8,78 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 2H), 2,68- 2,58 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H).</p>	
"B105"	 <p>éster metílico del ácido 3-{2-terc-butoxicarbonilamino-5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-fenil}-propiónico</p>	<p>8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,6, 3,8 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,37 (dd, J = 15,8, 6,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 5,9 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,83 (t, J</p>	

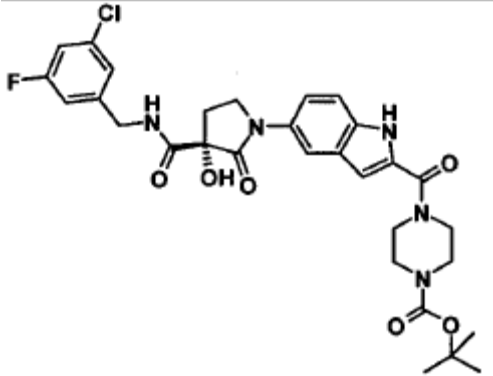
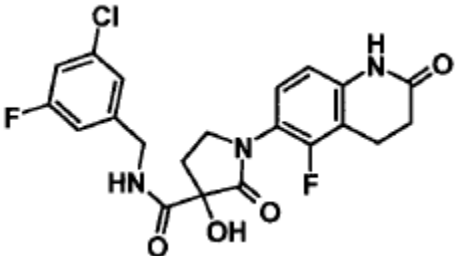
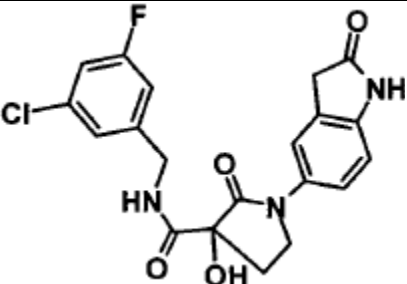
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		= 7,8 Hz, 2H), 2,63-2,53 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).	
"B106"	 <p>ácido 3-{2-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il}-fenil}-propiónico</p>	8,73 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,37 (dd, J= 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,8, 6,0 Hz, 1H), 3,81 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,38 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).	
"B107"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-sulfamoil-fenil)-piperidin-3-carboxílico</p>	** 8,77-8,68 (m, 1H), 8,23 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,26 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J= 15,7, 6,1 Hz, 1H), 3,89 (dd, J= 14,2, 8,1 Hz, 2H), 2,62 (dt, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 2,17 (dt, J-13,0, 7,6 Hz, 1H).	1,96 [442,0]
"B108"	 <p>{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etil}-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	** 8,68 (t, J=6,4, 1H), 8,56 (t, J=5,7, 1H), 8,32- 8,29 (m, 1H), 7,78 (d, J=2,1, 1H), 7,53 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,43 (d, J=8,9, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,8, 6,8, 1H), 4,26 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 6H), 3,49 (t, J=5,5, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,81 (t, J=5,4, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H),	1,69 [576,2]

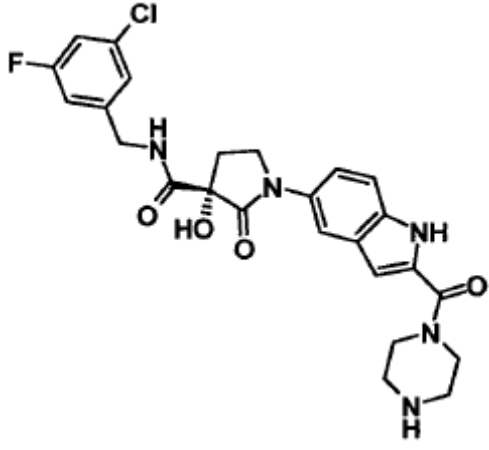
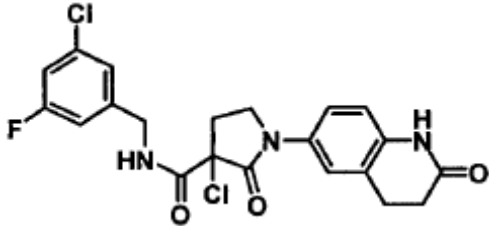
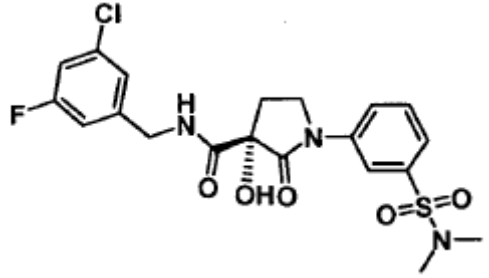
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B109"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	2,18-2,10 (m, 1H). 10,24 (s, 1H), 8,71 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 15,8, 6,8 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 5,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 12,9, 5,5 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (dd, J = 13,7, 6,5 Hz, 1H).	
"B110"	 <p>[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,07 [400,1]
"B111"	 <p>[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,07 [400,1]
"B112"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[2-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-5-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 11,65 - 11,59 (m, 1H), 8,68 (t, J=6,4, 1H), 7,79 (d, J=2,0, 1H), 7,55 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,43 (d, J=8,9, 1H), 7,27 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,76 (s,	2,01 [515,1]

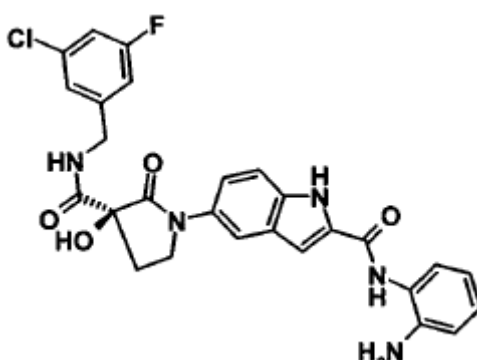
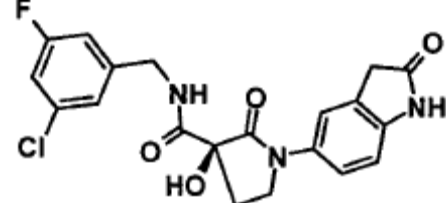
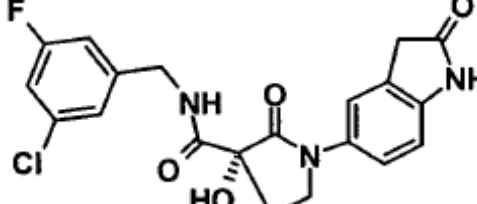
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		4H), 3,69 - 3,63 (m, 4H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H).	
"B113"	 <p>[2-(2-amino-etoxi)-etil]-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	** 12,17-11,24 (m, 1H), 8,69 (t, J=6,4, 1H), 8,62 (t, J=5,6, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, J=2,0, 1H), 7,53 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,3, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,01 - 6,42 (m, 1H), 4,41 (dd, J=15,8, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,60- 3,56 (m, 4H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,15 (dt, J=12,8, 7,6, 1H).	1,63 [532,1]
"B114"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[2-(azetidin-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 11,61 (s, 1H), 8,68 (t, J=6,4, 1H), 7,80 (d, J=2,0, 1H), 7,56 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,44 (d, J=8,9, 1H), 7,27 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,81 (d, J=1,7, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 2H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 4,15- 4,03 (m, 2H), 3,91 - 3,86 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,39 - 2,31 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H).	2,06 [485,1]
"B115"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-sulfamoil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,75 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,93- 7,87 (m, 2H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,30 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,39 (dd, J= 15,8, 6,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H),	1,95 [442,0]

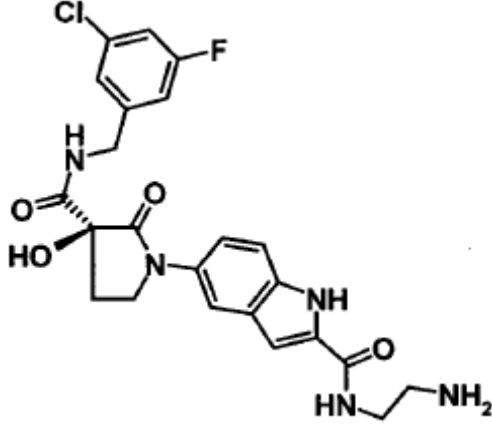
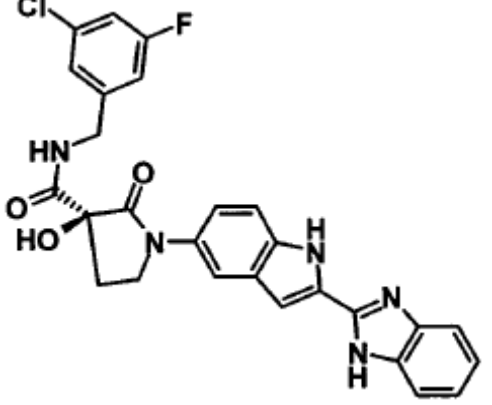
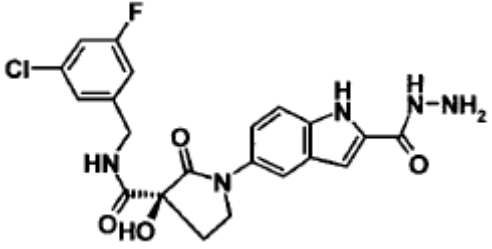
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
		3,96- 3,85 (m, 2H), 2,61 (ddd, J = 11,8, 6,9, 4,7 Hz, 1H), 2,16 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H).	
"B116"	 <p data-bbox="331 869 951 936">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(1-cian-metil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,91 [392,0]
"B117"	 <p data-bbox="331 1234 951 1301">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(1-cian-metil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		1,91 [392,0]
"B118"	 <p data-bbox="331 1608 951 1675">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-acetilsulfamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,76 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 4H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,38 (dd, J = 15,6, 6,7 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97- 3,84 (m, 2H), 2,60 (ddd, J= 11,9, 7,3, 4,4 Hz, 1H), 2,18 (dt, J = 12,9, 7,7 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 8,5 Hz, 3H).	2,01 [484,0]
"B119"	 <p data-bbox="331 2011 951 2072">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-</p>	** 8,67 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (dt, J= 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,38 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,25 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz,	1,72 [410,1]

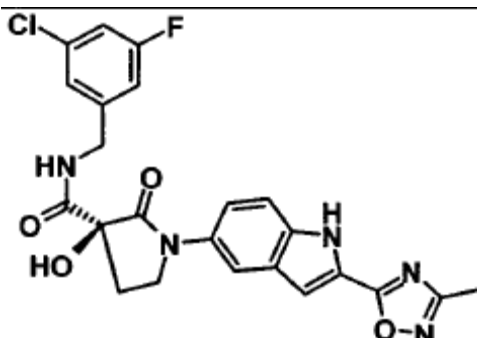
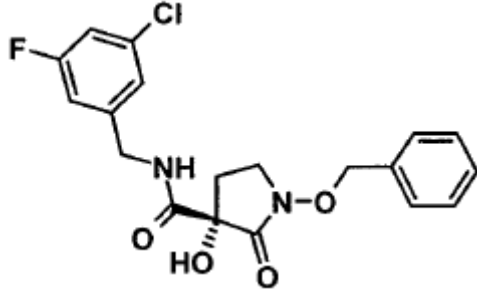
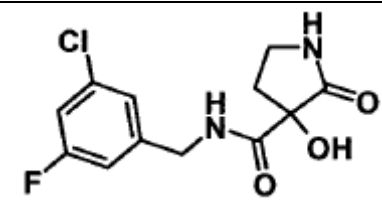
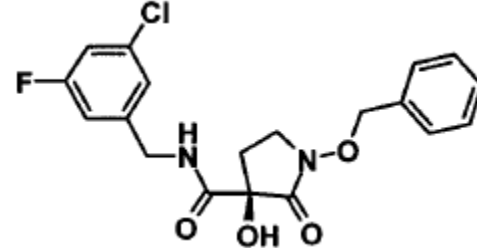
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	carboxílico	1H), 3,77-3,64 (m, 2H), 2,67- 2,57 (m, 1H), 2,15 (ddd, J = 13,1, 8,5, 6,7 Hz, 1H).	
"B120"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-fenil-etil)-pirrolidin-3-carboxílico</p>	8,62 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,39- 7,24 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,29- 5,14 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J= 15,8, 5,9 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,0, 7,7 Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,92 (ddd, J = 28,5, 14,1, 7,4 Hz, 1H), 1,47 (dd, J = 19,9, 7,1 Hz, 3H).	
"B121"	 <p>(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	** 11,59 (s, 1H), 8,67 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,26 (dt, J= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 5,2, 3,6 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,93- 3,84 (m, 2H), 3,53 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,36 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,14 (dt, J= 12,9, 7,5 Hz, 1H).	1,88 [489,1]
"B122"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[2-(4-</p>	** 11,59 (s, 1H), 8,67 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J 8,9 Hz, 1H), 7,29- 7,23 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, J= 15,7, 6,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,88	1,64 [528,2]

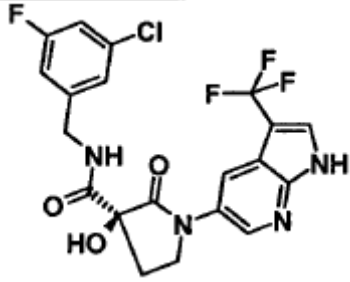
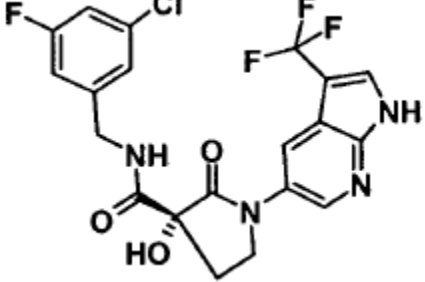
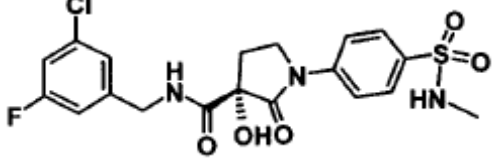
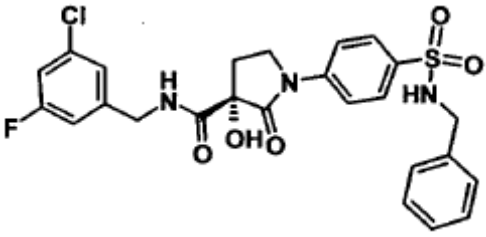
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
	metil-piperazin-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico	(dt, J = 9,3, 5,7 Hz, 2H), 2,62 (dt, J = 12,0, 5,7 Hz, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 1H).	
"B123"	 <p>éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carbonil}-piperazin-1-carboxílico</p>	** 11,63 - 11,59 (m, 1H), 8,67 (t, J=6,4, 1H), 7,80 (d, J=2,0, 1H), 7,55 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,43 (d, J=8,9, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,47- 3,40 (m, 4H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).	2,34 [558,0 + 514,9]
"B124"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(5-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	10,34 (s, 1H), 8,69 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 15,9, 6,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 12,1, 5,5 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (ddd, J = 11,7, 7,1, 4,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,15 (dt, J= 12,9, 7,5 Hz, 1H).	
"B125"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-</p>		1,87 [418,0]

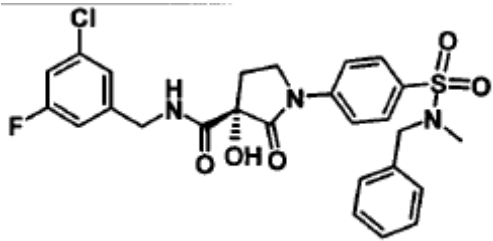
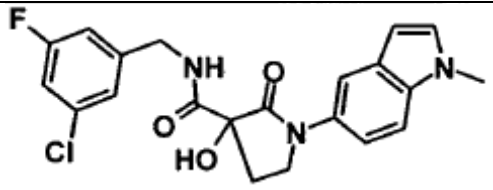
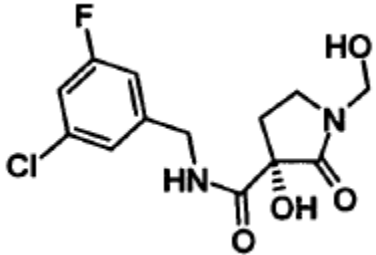
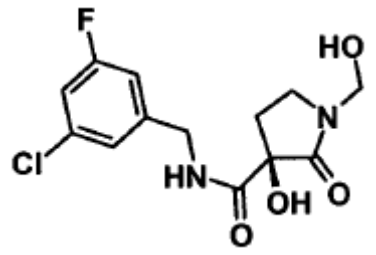
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B126"	 <p data-bbox="320 952 970 1019">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-[2-(piperazin-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p data-bbox="991 459 1254 1055">** 11,61 (s, 1H), 8,69 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (dt, J= 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, J= 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,96- 3,84 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 2,63 (dt, J = 12,3, 5,7 Hz, 1H), 2,16 (dt, J= 12,9, 7,6 Hz, 1H).</p>	<p data-bbox="1310 459 1390 526">1,64 [514,2]</p>
"B127"	 <p data-bbox="320 1299 970 1366">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B128"	 <p data-bbox="320 1657 970 1718">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-dimetilsulfamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		<p data-bbox="1310 1370 1390 1438">2,20 [470,0]</p>

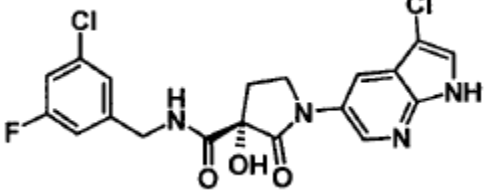
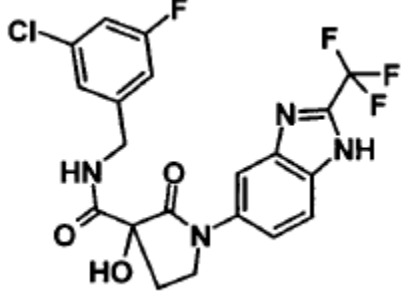
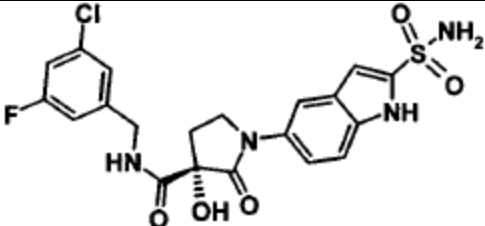
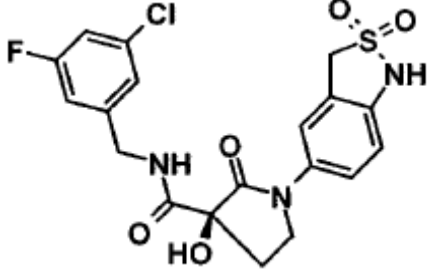
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B129"	 <p>(2-amino-phenil)-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluorobencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	<p>** 11,72 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,68 (t, J=6,4, 1H), 7,84 (d, J=2,0, 1H), 7,58 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,46 (d, J=8,9, 1H), 7,38- 7,33 (m, 1H), 7,27 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,24- 7,22 (m, 1H), 7,22- 7,18 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,01- 6,96 (m, 1H), 6,80 (dd, J=8,1, 1,4, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (td, J=7,5, 1,4, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,41 (dd, J=15,7, 6,8, 1H), 4,27 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,94 - 3,89 (m, 2H), 2,62 (dt, J=12,8, 5,8, 1H), 2,15 (dt, J=12,8, 7,5, 1H).</p>	2,06 [536,1]
"B130"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B131"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		

N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B132"	 <p>(2-amino-etil)-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoyl)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico</p>	11,71 (s, 1H), 8,82 (t, J=5,6, 1H), 8,70 (t, J=6,4, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,80 (d, J=2,0, 1H), 7,54 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,44 (d, J=8,9, 1H), 7,27 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 4,41 (dd, J=15,8, 6,8, 1H), 4,26 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,47 (q, J=6,1, 2H), 2,93 (t, J=6,3, 2H), 2,61 (dt, J=12,8, 5,7, 1H), 2,14 (dt, J=12,9, 7,5, 1H).	1,59 [488,1]
"B133"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[2-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-indol-5-il]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 12,95 (s, 1H), 12,01 (s, 1H), 8,69 (t, J=6,4, 1H), 7,82 (d, J=2,0, 1H), 7,71 - 7,54 (m, 2H), 7,53 (dd, J=8,8, 2,1, 1H), 7,46 (d, J=8,8, 1H), 7,27 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,25-7,19 (m, 4H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,87- 6,52 (m, 1H), 4,42 (dd, J=15,8, 6,8, 1H), 4,28 (dd, J=15,8, 6,0, 1H), 3,94-3,89 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,16 (dt, J=12,8, 7,6, 1H).	1,97 [518,1]
"B134"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-hidrazinocarbonil-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 11,62 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,67 (t, J=6,4, 1H), 7,76 (d, J=2,0, 1H), 7,54 (dd, J=8,9, 2,1, 1H), 7,42 (d, J=8,9, 1H), 7,26 (dt, J=8,7, 2,2, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,27 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,92- 3,86 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,14 (dt, J=12,8, 7,6, 1H).	1,82 [460,1]

N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B135"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol-5-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 12,34 (s, 1H), 8,69 (t, J=6,4, 1H), 7,88 (d, J=2,0, 1H), 7,70 (dd, J=9,0, 2,1, 1H), 7,50 (d, J=9,0, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (dt, J=8,8, 2,2, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,40 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,27 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,94-3,88 (m, 2H), 2,62 (dt, J=12,8, 5,8, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,16 (dt, J=12,7, 7,5, 1H).</p>	2,21 [484,1]
"B136"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-benciloxi-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B137"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>8,56 (t, J=6,4, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,36 (dd, J=15,7, 6,7, 1H), 4,21 (dd, J=15,7, 6,0, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).</p>	2,77 [287,0]
"B138"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-benciloxi-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		

N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B139"	 <p data-bbox="320 723 965 808">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluoro-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B140"	 <p data-bbox="320 1117 965 1202">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluoro-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B141"	 <p data-bbox="339 1397 948 1460">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(4-metilsulfamoil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,06 [456,0]
"B142"	 <p data-bbox="325 1794 962 1856">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(4-bencilsulfamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	** 8,76 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,97- 7,89 (m, 2H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 7H), 7,15 -7,08 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,40 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,95- 3,90 (m, 2H), 2,63 (ddd, J = 12,7, 6,9, 4,7 Hz, 1H), 2,18 (dt, J= 13,0, 7,7 Hz, 1H).	2,86 [532,1]

N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B143"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[4-(bencil-metil-sulfamoil)-fenil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>** 8,78 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,92- 7,88 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 7,4, 3,9 Hz, 3H), 7,29 (ddd, J = 8,8, 3,6, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14 -7,10 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 15,7, 6,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 2,68- 2,59 (m, 1H), 2,53 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 2,20 (dt, J = 13,0, 7,8 Hz, 1H).</p>	2,63 [546,2]
"B144"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,24 [416,1]
"B145"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>8,63- 8,54 (m, 1H), 7,26 (dt, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,96 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,62 (qd, J = 10,2, 7,0 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,8, 5,9 Hz, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 2,56 - 2,39 (m, 2H), 2,06- 1,88 (m, 1H).</p>	
"B146"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>8,66- 8,48 (m, 1H), 7,25 (dt, J 1H), 7,10 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,96 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,62 (qd, J= 10,2, 7,1 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 4,23 (dd, J= 15,7, 6,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 2,48 (ddd, J = 12,8, 5,8, 3,4 Hz, 2H), 2,06- 1,86 (m, 1H).</p>	

N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B147"	 <p data-bbox="343 638 949 728">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,131 [437,0 + 439,0]
"B148"	 <p data-bbox="327 1064 957 1120">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluoro-metil-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		2,093 [471,1]
"B149"	 <p data-bbox="319 1377 965 1433">3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-sulfamoil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B150"	 <p data-bbox="319 1736 965 1825">(3S)-N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-1-(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>		

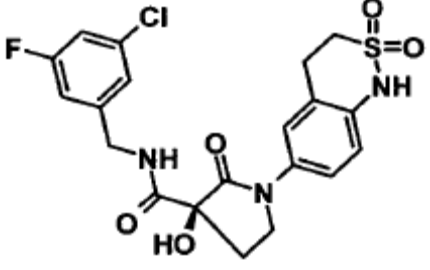
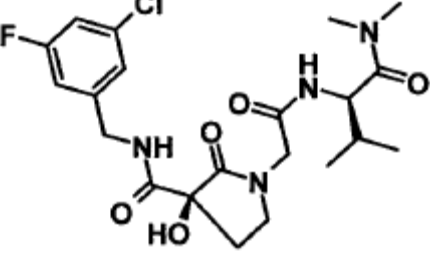
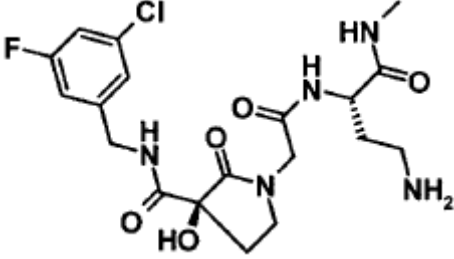
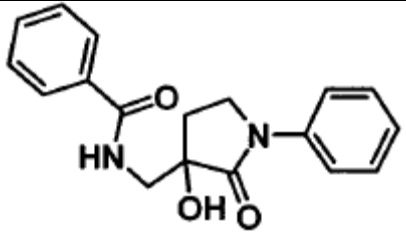
N.º	Estructura/Nombre	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	CL-EM; t _R [M+H ⁺]
"B151"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2λ⁶-benzo[c]tiazin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-sulfamoil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B152"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(((R)-1-dimetilcarbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-metil]-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-sulfamoil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B153"	 <p>3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(((S)-3-amino-1-metilcarbamoil-propilcarbamoil)-metil]-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-sulfamoil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico</p>		
"B154"	 <p>N-(3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-il)-benzamida</p>		

Tabla 1

Inhibición de la MetAP-2			
Cl ₅₀ de compuestos de fórmula I según la invención			
N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima	N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima
"A56"	C		
"A57"	C		
"A58"	C		
"A59"	C		
"A60"	C		
"A61"	C	"A71"	C
"A62"	C	"A72"	A
"A63"	C	"A73"	A
"A64"	C	"A74"	C
"A65"	A	"A75"	A
"A66"	B	"A76"	A
"A67"	C	"A77"	A
"A68"	A	"A78"	A
"A69"	A	"A79"	A
"A70"	C	"A80"	A
"A81"	A	"A91"	C
"A82"	B	"A92"	B
"A83"	C	"A93"	B
"A84"	B	"A94"	A
"A85"	C	"A95"	A
"A86"	C	"A96"	A
"A87"	A	"A97"	A
"A88"	A	"A98"	C
"A89"	C	"A99"	A
"A90"	A	"A100"	A
"A101"	C	"A111"	C
"A102"	B	"A112"	A
"A103"	B	"A113"	C
"A104"	C	"A114"	A
"A105"	C	"A115"	A
"A106"	C	"A116"	A
"A107"	B	"A117"	A
"A108"	C	"A118"	A
"A109"	C	"A119"	B
"A110"	C	"A120"	C

Inhibición de la MetAP-2			
Cl ₅₀ de compuestos de fórmula I según la invención			
N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima	N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima
"A121"	B	"A131"	C
"A122"	B	"A132"	B
"A123"	B	"A133"	A
"A124"	B	"A134"	A
"A125"	B	"A135"	A
"A126"	B	"A136"	A
"A127"	B	"A137"	A
"A128"	B	"A138"	A
"A129"	B	"A139"	A
"A130"	B	"A140"	A
"A141"	C	"A151"	A
"A142"	A	"A152"	B
"A143"	A	"A153"	A
"A144"	A	"A154"	C
"A145"	B	"A155"	A
"A146"	A	"A156"	C
"A147"	A	"A157"	B
"A148"	B	"A158"	C
"A149"	A	"A159"	B
"A150"	C	"A160"	C
"A161"	A	"A171"	A
"A162"	C	"A172"	B
"A163"	A	"A173"	A
"A164"	C	"A174"	A
"A165"	A	"A175"	A
"A166"	B	"A176"	A
"A167"	A	"A177"	A
"A168"	A	"A178"	A
"A169"	A	"A179"	A
"A170"	A	"A180"	A
"A181"	A	"A191"	A
"A182"	C	"A192"	B
"A183"	A	"A193"	A
"A184"	A	"A194"	A
"A185"	A	"A195"	C
"A186"	A	"A196"	A

ES 2 587 953 T3

Inhibición de la MetAP-2			
Cl ₅₀ de compuestos de fórmula I según la invención			
N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima	N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima
"A187"	B	"A197"	A
"A188"	A	"A198"	C
"A189"	A	"A199"	A
"A190"	B	"A200"	A
"A201"	A	"A211"	A
"A202"	B	"A212"	A
"A203"	C	"A213"	B
"A204"	B	"A214"	A
"A205"	A	"A215"	A
"A206"	A	"A216"	A
"A207"	A	"A217"	A
"A208"	B	"A218"	C
"A209"	A	"A219"	A
"A210"	A	"A220"	B
"A221"	A	"A231"	B
"A222"	A	"A232"	B
"A223"	C	"A233"	C
"A224"	B	"A234"	A
"A225"	B	"A235"	A
"A226"	B	"A236"	A
"A227"	B	"A237"	B
"A228"	B	"A238"	A
"A229"	C	"A239"	A
"A230"	B	"A240"	B
"A241"	A	"A251"	A
"A242"	A	"A252"	B
"A243"		"A253"	B
"A244"	A	"A254"	A
"A245"	A	"A255"	B
"A246"	A	"A256"	A
"A247"	A	"A257"	B
"A248"	B	"A258"	C
"A249"	A	"A259"	C
"A250"	A	"A260"	C
"A261"	C	"A271"	C

ES 2 587 953 T3

Inhibición de la MetAP-2			
Cl ₅₀ de compuestos de fórmula I según la invención			
N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima	N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima
"A262"	C	"A272"	B
"A263"	C	"A273"	B
"A264"	A	"A274"	B
"A265"	B	"A275"	C
"A266"	A	"A276"	B
"A267"	B	"A277"	A
"A268"	C	"A278"	A
"A269"	B	"A279"	B
"A270"	A	"A280"	B
"A281"	B	"A291"	B
"A282"	B	"A292"	B
"A283"	A	"A293"	A
"A284"	A	"A294"	
"A285"	A	"A295"	
"A286"	A	"A296"	
"A287"		"A297"	
"A288"	C	"A298"	
"A289"	A	"A299"	
"A290"	B	"A300"	B
"B1"	A	"B11"	A
"B2"	A	"B12"	B
"B3"	A	"B13"	B
"B4"	A	"B14"	A
"B5"	A	"B15"	A
"B6"	A	"B16"	B
"B7"	A	"B17"	A
"B8"	A	"B18"	A
"B9"	A	"B19"	C
"B10"	A	"B20"	C
"B21"	C	"B31"	A
"B22"	A	"B32"	A
"B23"	B	"B33"	A
"B24"	A	"B34"	A
"B25"	A	"B35"	A
"B26"	A	"B36"	B
"B27"	A	"B37"	A
"B28"	A	"B38"	B
"B29"	A	"B39"	A

Inhibición de la MetAP-2			
Cl ₅₀ de compuestos de fórmula I según la invención			
N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima	N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima
"B30"	C	"B40"	A
"B41"	B	"B51"	C
"B42"	B	"B52"	A
"B43"	A	"B53"	C
"B44"	C	"B54"	A
"B45"	B	"B55"	B
"B46"	A	"B56"	A
"B47"	B	"B57"	C
"B48"	B	"B58"	B
"B49"	A	"B59"	A
"B50"	C	"B60"	A
"B61"	B	"B71"	A
"B62"	A	"B72"	A
"B63"	A	"B73"	C
"B64"	C	"B74"	A
"B65"	A	"B75"	A
"B66"	A	"B76"	A
"B67"	B	"B77"	A
"B68"	B	"B78"	A
"B69"	A	"B79"	B
"B70"	A	"B80"	A
"B81"	C	"B91"	B
"B82"	A	"B92"	A
"B83"	A	"B93"	B
"B84"	A	"B94"	A
"B85"	C	"B95"	A
"B86"	A	"B96"	A
"B87"	A	"B97"	A
"B88"	C	"B98"	A
"B89"	C	"B99"	A
"B90"	C	"B100"	C
"B101"	A	"B111"	B
"B102"	C	"B112"	A
"B103"	C	"B113"	A
"B104"	A	"B114"	A
"B105"	A	"B115"	A
"B106"	B	"B116"	A
"B107"	A	"B117"	C
"B108"	A	"B118"	A

Inhibición de la MetAP-2			
Cl ₅₀ de compuestos de fórmula I según la invención			
N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima	N.º de compuesto	Cl ₅₀ de enzima
"B109"	A	"B119"	A
"B110"	A	"B120"	A
"B121"	A	"B131"	C
"B122"	A	"B132"	A
"B123"	A	"B133"	A
"B124"	A	"B134"	A
"B125"	A	"B135"	A
"B126"	A	"B136"	A
"B127"		"B137"	
"B128"		"B138"	C
"B129"	A	"B139"	A
"B130"	A	"B140"	C
"B141"	A		

Cl₅₀: 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 disodio 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 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 solución de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml 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: Pomada

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

Ejemplo E: Comprimidos

20 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

5 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.

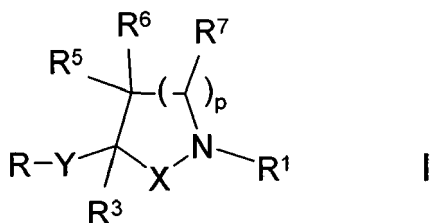
Ejemplo H: Ampollas

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.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en la que

- 5 R significa NR^2R^4 , Alk, $C(=CH_2)[C(R^4)_2]_nAr^2$, Het^2 , $O[C(R^4)_2]_nAr^2$ u OA,
- X significa CO o CH_2 ,
- Y significa CO o CH_2 ,
- 10 R^1 significa H, $[C(R^4)_2]_nAr^1$, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nCyc$, $[C(R^4)_2]_nCOOH$, $[C(R^4)_2]_nCONHAr^1$, $[C(R^4)_2]_nCONH_2$, $[C(R^4)_2]_nNHA$, $[C(R^4)_2]_nNA_2$, $O[C(R^4)_2]_nAr^1$, $[C(R^4)_2]_nOR^7$, $[C(R^4)_2]_nCOO(CH_2)_nAr^1$, $[C(R^4)_2]_nCOOA$, $[C(R^4)_2]_nCONH[C(R^4)_2]_pCON(R^4)_2$ o $[C(R^4)_2]_nCONHCR^4[(CH_2)_nN(R^4)_2]CON(R^4)_2$,
- R^2 significa H, $[C(R^4)_2]_nAr^2$, $(CH_2)_nCOHet^1$, $(CH_2)_nCOAr^2$, $(CH_2)_mNA_2$ o $(CH_2)_nHet$,
- R^3 significa OH u OCOA,
- R^4 significa H o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,
- 15 R^2 y R^4 juntos también significan alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, pudiendo también estar un grupo CH_2 reemplazado por $N(CH_2)_mOH$ o SO_2 ,
- R^5 , R^6 en cada caso independientemente entre sí significan H, F o A,
- R^5 y R^6 juntos también significan alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, pudiendo también estar un grupo CH_2 reemplazado por NCOA u O,
- R^7 significa H o A,
- 20 Ar^1 significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, OH, OA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, $NHSO_2A$, $CONHCyc$, $NHSO_2Cyc$, $CONHAr^2$, $COHet^1$ y/o $NASO_2A$,
- Ar^2 significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, $CONH_2$, y/u OAr^3 ,
- Ar^3 significa fenilo no sustituido o monosustituido con NH_2 ,
- 25 Het significa un heterociclo con uno o dos núcleos saturado, insaturado o aromático con de 1 a 4 átomos de N y/u O y/o S, no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONA_2$, $NHCOA$, COA, CHO, Het^1 , SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , $CONHNH_2$, $CONHAr^3$, =O y/o Ar^3 ,
- Het^1 significa un heterociclo saturado con un núcleo con de 1 a 4 átomos de N y/u O y/o S, no sustituido o mono-, di- o trisustituido con =O y/o COOA,
- 30 Het^2 significa isoindolilo,
- A significa alquilo no ramificado 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, $CONA_2$, CONHA y/o $CONH_2$, y/o en el que uno o dos grupos CH y/o CH_2 no adyacentes pueden estar reemplazados por O, o Cyc,

Alk	significa alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C
Cyc	significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C no sustituido o mono-, di- o trisustituido con NHCOA, NHSO ₂ , OH, OA, A, NH ₂ , NHA, NA ₂ , COOA, COOH y/o CONHA,
Hal	significa F, Cl, Br o I,
5 m	significa 1, 2, 3 ó 4,
n	significa 0, 1, 2, 3 ó 4,
p	significa 1, 2 ó 3,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, excluyendo los siguientes compuestos:

- 10 éster metílico del ácido 3-hidroxi piperidin-3-carboxílico,
 éster terc-butílico y metílico del ácido 3-hidroxi piperidin-1,3-dicarboxílico,
 éster terc-butílico del ácido 3-alil-3-hidroxi pirrolidin-1-carboxílico,
 éster terc-butílico del ácido 3-alil-3-hidroxi piperidin-1-carboxílico.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

- 15 Het significa pirazinilo, pirazolilo, benzimidazolilo, piridilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, tetrahidropirano, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indazolilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzofuranilo, azetidino, 3-aza-biciclo[3.2.0]hexilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-[1,8]naftiridinilo, 2,3-dihidro-benzo-isotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-benzo-tiazinilo o hexahidro-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OA, CN, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, NHCOA, COA, CHO, Het¹, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, CONHNH₂, CONHAr³, =O y/o Ar³,

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

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que

- 30 Het¹ significa piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 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/o OA

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

4. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

- R significa NR²R⁴, Alk, C(=CH₂)[C(R⁴)₂]_nAr², Het², O[C(R⁴)₂]_nAr² u OA,
- 35 X significa CO o CH₂,
- Y significa CO o CH₂,
- R¹ significa H, [C(R⁴)₂]_nAr¹, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nCyc, [C(R⁴)₂]_nCOOH, [C(R⁴)₂]_nCONHAr¹, [C(R⁴)₂]_nCONH₂, [C(R⁴)₂]_nNHA, [C(R⁴)₂]_nNA₂, O[C(R⁴)₂]_nAr¹, [C(R⁴)₂]_nOR⁷, [C(R⁴)₂]_nCOO(CH₂)_nAr¹, [C(R⁴)₂]_nCOOA, [C(R⁴)₂]_nCONH[C(R⁴)₂]_pCON(R⁴)₂ o [C(R⁴)₂]_nCONHCR⁴[(CH₂)_nN(R⁴)₂]_pCON(R⁴)₂,
- 40 R² significa H, [C(R⁴)₂]_nAr², (CH₂)_nCOHet¹, (CH₂)_nCOAr², (CH₂)_mNA₂ o (CH₂)_nHet,

	R ³	significa OH u OCOA,
	R ⁴	significa H o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C,
	R ² y R ⁴	juntos también significan alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, pudiendo también estar un grupo CH ₂ reemplazado por N(CH ₂) _m OH o SO ₂ ,
5	R ⁵ , R ⁶	en cada caso independientemente entre sí significan H, F o A,
	R ⁵ y R ⁶	juntos también significan alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, pudiendo también estar un grupo CH ₂ reemplazado por NCOA u O,
	R ⁷	significa H o A,
10	Ar ¹	significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, OH, OA, CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , NHSO ₂ A, CONHCyc, NHSO ₂ Cyc, CONHAr ² , COHet ¹ y/o NASO ₂ A,
	Ar ²	significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido con Hal, A, CONH ₂ , y/u OAr ³ ,
	Ar ³	significa fenilo no sustituido o monosustituido con NH ₂ ,
15	Het	significa pirazinilo, pirazolilo, benzimidazolilo, piridilo, indolilo, dihidro-indolilo, benzofuranilo, tetrahidropiraniilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indazolilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzofuranilo, azetidiniilo, 3-aza-biciclo[3.2.0]hexilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-[1,8]naftiridinilo
20		2,3-dihidro-benzo-isotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-benzo-tiazinilo o hexahidrobenczo[1,3]dioxolilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con Hal, A, OA, CN, NH ₂ , NHA, NA ₂ , NO ₂ , COOH, COOA, (CH ₂) _n CONH ₂ , (CH ₂) _n CONHA ₃ , (CH ₂) _n CONA ₂ , NHCOA, COA, CHO, Het ¹ , SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NA ₂ , CONHNNH ₂ , CONHAr ³ , =O y/o Ar ³ ,
25	Het ¹	significa piridazinilo, pirazolilo, piridilo, piperazinilo, morfolinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, tetrahidropiraniilo, [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 ²	significa isoindolilo,
	A	significa alquilo no ramificado 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 ₂ , CONHA y/o CONH ₂ , y/o en el que uno o dos grupos CH y/o CH ₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O o Cyc,
30	Alk	significa alqueno con 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C
	Cyc	significa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C no sustituido o mono-, di- o trisustituido con NHCOA, NHSO ₂ , OH, OA, A, NH ₂ , NHA, NA ₂ , COOA, COOH y/o CONHA,
	Hal	significa F, Cl, Br o I,
	m	significa 1, 2, 3 ó 4,
35	n	significa 0, 1, 2, 3 ó 4,
	p	significa 1, 2 ó 3,

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

5. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionadas del grupo

N.º de compuesto	Nombre
"A56"	(S)-3-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"A57"	(S)-3-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"A58"	(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A59"	(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A60"	[2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A61"	(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A62"	(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A63"	[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A64"	(3-dimetilamino-propil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A65"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-piperidin-3-carboxílico
"A66"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico
"A67"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-azepan-3-carboxílico
"A68"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A69"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-[3-(3-carbamoil-fenilcarbamoil)-fenil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A70"	(S)-3-((E)-but-2-enoil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"A71"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-8-acetil-4-hidroxi-3-oxo-2-fenil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-4-carboxílico
"A72"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A73"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[3-(metanosulfonil-metil-amino)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A74"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A75"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-ciclopropilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A76"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-ciclobutilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A77"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-3-carboxílico
"A78"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(6-propionilamino-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A79"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-etanosulfonilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A80"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-ciclopropanosulfonilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A81"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A82"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-ciclopropilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A83"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-3-carboxílico
"A84"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-etanosulfonilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A85"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-ciclopropanosulfonilamino-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A86"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-

N.º de compuesto	Nombre
	piperidin-3-carboxílico
"A87"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A88"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A89"	3-(2-bencil-acriloil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"A90"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenetil-pirrolidin-3-carboxílico
"A91"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A92"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-fenetil-pirrolidin-3-carboxílico
"A93"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-fenil}-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A94"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[3-(3-hidroxi-propilcarbamoil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A95"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-[3-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-3-carboxílico
"A96"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A97"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(6-cian-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A98"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(5-cian-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A99"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A100"	éster metílico del ácido 5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-2-metilnicotínico
"A101"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A102"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-{3-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-fenil}-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A103"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[3-(3-hidroxi-propilcarbamoil)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A104"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-[3-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-3-carboxílico
"A105"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquiriolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A106"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(6-cian-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A107"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(5-cian-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A108"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A109"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A110"	(S)-3-(2-bencil-acriloil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"A111"	(R)-3-(2-bencil-acriloil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"A112"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-hidroximetil-3-trifluoro-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A113"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 8-hidroxi-7-oxo-6-fenil-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-8-carboxílico
"A114"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A115"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A116"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(6-metilamino-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A117"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(5-metil-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A118"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico

N.º de compuesto	Nombre
"A119"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-5-metil-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A120"	3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-fenil-pirrolidin-3-ol
"A121"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-pirrolidin-3-carboxílico
"A122"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-acetilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A123"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metanosulfonilamino-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A124"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-etanosulfonilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A125"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((1S,2R,3S)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A126"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-acetilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A127"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-etilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A128"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-etanosulfonilamino-ciclohexil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A129"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((3aR,4S,7aS)-2,2-dimetilhexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A130"	5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-isofalamida
"A131"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico
"A132"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A133"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(3-metilcarbamoil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A134"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A135"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A136"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A137"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A138"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A139"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A140"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A141"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A142"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[5-metil-6-(3-oxo-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A143"	[2-(2-trifluoro-metilfenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A144"	[2-(2-trifluoro-metilfenil)-etil]-amida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A145"	[1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-carboxílico
"A146"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(2-metilcarbamoil-benzofuran-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A147"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A148"	éster etílico del ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-ciclohexanocarboxílico
"A149"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A150"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-

N.º de compuesto	Nombre
	oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A151"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A152"	ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoi)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-ciclohexanocarboxílico
"A153"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A154"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(1H-indol-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A155"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A156"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A157"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metilcarbamoi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A158"	(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-amida del ácido 2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A159"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-1-(3-carbamoi-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A160"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(3-metanosulfonilamino-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A161"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(3-metilcarbamoi-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A162"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(3-metilcarbamoi-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A163"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-ciclobutilcarbamoi-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A164"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-ciclobutilcarbamoi-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A165"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[3-(metanosulfonil-metil-amino)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A166"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[3-(metanosulfonil-metil-amino)-fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A167"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-[6-(3-oxo-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-3-carboxílico
"A168"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A169"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A170"	éster terc-butílico del ácido 4-{4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoi)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-carboxílico
"A171"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(6-propionilamino-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A172"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(6-propionilamino-piridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A173"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A174"	[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A175"	[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A176"	3,5-difluoro-bencilamida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A177"	[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(3-carbamoi-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A178"	3,5-difluoro-bencilamida del ácido 1-(3-carbamoi-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A179"	[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(3-carbamoi-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A180"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A181"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-

N.º de compuesto	Nombre
	2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A182"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A183"	[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A184"	[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A185"	3,5-difluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A186"	2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A187"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-fenilcarbamoilmetil-pirrolidin-3-carboxílico
"A188"	[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A189"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A190"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A191"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A192"	[2-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A193"	2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A194"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-etilcarbamoil-benzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A195"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(2-etilcarbamoil-benzofuran-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A196"	2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A197"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A198"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A199"	[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A200"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A201"	[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 1-(3-carbamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A202"	éster etílico del ácido 3-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-ciclohexanocarboxílico
"A203"	ácido [3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-acético
"A204"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-carbamoil-5-trifluoro-ometil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A205"	éster etílico del ácido 5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"A206"	2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A207"	[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A208"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-metilcarbamoilmetil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A209"	3,5-difluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A210"	[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A211"	5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxamida
"A212"	[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-

N.º de compuesto	Nombre
	pirrolidin-3-carboxílico
"A213"	éster terc-butílico del ácido 3-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-azetidín-1-carboxílico
"A214"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A215"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A216"	5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-nicotinamida
"A217"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A218"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-azetidín-3-ilmetil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A219"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A220"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico
"A221"	[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A222"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A223"	[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A224"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A225"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-pirrolidin-3-carboxílico
"A226"	ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-ciclohexanocarboxílico
"A227"	ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-ciclohexanocarboxílico
"A228"	éster terc-butílico del ácido (1S,5R,6S)-6-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxílico
"A229"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1S,5R,6S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A230"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((1S,5R,6S)-3-etanosulfonil-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A231"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((1S,5R,6S)-3-acetil-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A232"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A233"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico
"A234"	2-cloro-4,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A235"	5-cloro-2,4-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A236"	2,4,6-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A237"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A238"	5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-3-carboxamida
"A239"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A240"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A241"	4-cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A242"	2-cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico

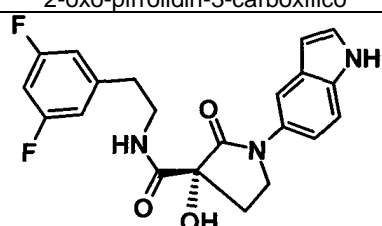
N.º de compuesto	Nombre
"A243"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-pirrolidin-3-carboxílico
"A244"	2-cloro-3,6-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A245"	2,4,5-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A246"	2,3,6-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A247"	3-cloro-4-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A248"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-carbamoilmetil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A249"	4-cloro-2,6-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A250"	3-cloro-2,6-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A251"	3-cloro-2,4-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A252"	3,5-difluoro-bencilamida del ácido 1-ciclobutilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A253"	3-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A254"	3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A255"	4-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A256"	3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A257"	4-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A258"	(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(3,4-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A259"	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (S)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A260"	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido (R)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A261"	3-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A262"	4-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A263"	3-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A264"	3,4,5-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A265"	4-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A266"	2,3,5-trifluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A267"	3-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"A268"	1-bencil-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona
"A269"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A270"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-benzotiazol-2-ilmetil-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A271"	ácido 3-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico
"A272"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A273"	ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-ciclohexanocarboxílico
"A274"	ácido 4-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-ciclohexanocarboxílico

N.º de compuesto	Nombre
"A275"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-((1S,5R,6S)-3-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A276"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A277"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1H-pirazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico
"A278"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metilcarbamoilciclohexilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A279"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A280"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A281"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1'-metanosulfonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico
"A282"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A283"	2-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A284"	2,3,4-trifluoro-bencilamida ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A285"	2,3-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A286"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3,3-difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A287"	3-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A288"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(3,3-difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A289"	2,6-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A290"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A291"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1'-acetil-3-hidroxi-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico
"A292"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1'-metanosulfonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-carboxílico
"A293"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(4-metil-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A294"	(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A295"	4-metil-bencilamida del ácido 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A296"	2-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A297"	(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-(2,3-difluoro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"A298"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-carboxílico
"A299"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-carboxílico
"A300"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-carbamoil-etil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"A301"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-piperidin-3-carboxílico
"A302"	3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-piperidin-2-ona
"A303"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3,4-dihidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"A304"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 5-fluoro-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B1"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-cian-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B2"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-

N.º de compuesto	Nombre
	tetrahidro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B3"	2-cloro-6-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B4"	5-cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B5"	[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B6"	[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B7"	3,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B8"	3,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B9"	2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(6-acetilamino-piridin-3-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B10"	[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B11"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B12"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B13"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B14"	[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B15"	2-cloro-3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B16"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-bencil-3-hidroxi-piperidin-3-carboxílico
"B17"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(4-bromo-3-hidroximetil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B18"	3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-piperidin-2-ona
"B19"	1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-piperidin-3-ol
"B20"	1-bencil-3-[(3-fluoro-bencilamino)-metil]-piperidin-3-ol
"B21"	(S)-1-bencil-3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-piperidin-3-ol
"B22"	(S)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-[(3-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona
"B23"	(R)-1-(2,3-difluoro-bencil)-3-[(3-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona
"B24"	2,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B25"	3-cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B26"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B27"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B28"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B29"	3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"B30"	1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-pirrolidin-3-ol
"B31"	1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona
"B32"	3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-piperidin-2-ona
"B33"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B34"	3-cloro-2,5-difluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B35"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B36"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluoro-

N.º de compuesto	Nombre
	metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B37"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B38"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B39"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B40"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B41"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B42"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B43"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluometil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B44"	1-bencil-3-[(3,5-difluoro-bencilamino)-metil]-piperidin-3-ol
"B45"	3-[(4-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"B46"	3-[(3,5-difluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"B47"	3-[[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"B48"	3-[(3-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"B49"	3-hidroxi-3-[(4-metil-bencilamino)-metil]-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"B50"	(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-amida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B51"	éster 3-bencílico y éster 1-terc-butílico del ácido 3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico
"B52"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(4-trifluoro-metil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B53"	éster 1-bencílico y éster 3-isopropílico del ácido 3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico
"B54"	(S)-1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona
"B55"	(R)-1-bencil-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-piperidin-2-ona
"B56"	3-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B57"	3-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B58"	(R)-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"B59"	(S)-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-1-fenil-pirrolidin-2-ona
"B60"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indazol-3-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B61"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B62"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B63"	(S)-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-piperidin-2-ona
"B64"	(R)-3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-1-ciclohexilmetil-3-hidroxi-piperidin-2-ona
"B65"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B66"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B67"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-3-carboxílico
"B68"	6-{3-[(3-cloro-5-fluoro-bencilamino)-metil]-3-hidroxi-2-oxo-piperidin-1-il}-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
"B69"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilmetil)-pirrolidin-3-carboxílico
"B70"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(5-carbamoil-2-fluoro-fenil)-

N.º de compuesto	Nombre
	3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B71"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B72"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B73"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B74"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B75"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B76"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B77"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B78"	amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B79"	amida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B80"	éster etílico del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B81"	éster etílico del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B82"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B83"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B84"	ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B85"	ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B86"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B87"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(1-cian-metil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B88"	etilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B89"	isopropilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B90"	dimetilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B91"	éster 3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-ilico del ácido acético
"B92"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B93"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B94"	etilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B95"	dimetilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B96"	metilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B97"	isopropilamida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B98"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B99"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B100"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B101"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(4-

N.º de compuesto	Nombre
	sulfamoil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico
"B102"	metilamida del ácido 5-[(R)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B103"	amida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B104"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B105"	éster metílico del ácido 3-{2-terc-butoxicarbonilamino-5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-fenil}-propiónico
"B106"	ácido 3-{2-terc-butoxicarbonilamino-5-[3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-fenil}-propiónico
"B107"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(3-sulfamoil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico
"B108"	{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etil}-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B109"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B110"	[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B111"	 <p>[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-3-hidroxi-1-(1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico</p>
"B112"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[2-(morfolin-4-carbonil)-1H-indol-5-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B113"	[2-(2-amino-etoxi)-etil]-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B114"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[2-(azetidín-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B115"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(4-sulfamoil-fenil)-pirrolidin-3-carboxílico
"B116"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(1-cian-metil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B117"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-(1-cian-metil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B118"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(4-acetilsulfamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B119"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-4-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B120"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(1-fenil-etil)-pirrolidin-3-carboxílico
"B121"	(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B122"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[2-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B123"	éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carbonil}-piperazin-1-carboxílico
"B124"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 1-(5-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B125"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B126"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-[2-(piperazin-1-carbonil)-1H-indol-5-il]-pirrolidin-3-carboxílico
"B127"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-cloro-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-

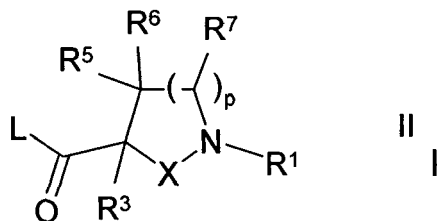
N.º de compuesto	Nombre
	tetrahidro-quinolin-6-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B128"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-dimetilsulfamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B129"	(2-amino-fenil)-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B130"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B131"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B132"	(2-amino-etil)-amida del ácido 5-[(S)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencilcarbamoil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-1-il]-1H-indol-2-carboxílico
"B133"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[2-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-indol-5-il]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B134"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2-hidrazinocarbonil-1H-indol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B135"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-indol-5-il]-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B136"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-benciloxi-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B137"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B138"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-1-benciloxi-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B139"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B140"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-2-oxo-1-(3-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B141"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-(4-metilsulfamoil-fenil)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B142"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(4-bencilsulfamoil-fenil)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B143"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[4-(bencil-metil-sulfamoil)-fenil]-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B144"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-1-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B145"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-1-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B146"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (R)-3-hidroxi-1-hidroximetil-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B147"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxílico
"B148"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido 3-hidroxi-2-oxo-1-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B149"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-sulfamoil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B150"	(3S)-N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-1-(2,2-dioxo-1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-il)-3-hidroxi-2-oxo-pirrolidin-3-carboxamida
"B151"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-(2,2-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-2λ ⁶ -benzo[c]tiazin-6-il)-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-sulfamoil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B152"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[(R)-1-dimetilcarbamoil-2-metil-propilcarbamoil]-metil]-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-sulfamoil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B153"	3-cloro-5-fluoro-bencilamida del ácido (S)-1-[(S)-3-amino-1-metilcarbamoil-propilcarbamoil]-metil]-3-hidroxi-2-oxo-1-(2-sulfamoil-1H-indol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico
"B154"	N-(3-hidroxi-2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-il)-benzamida

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

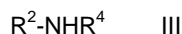
6. Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-5 así como sus sales,

tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque

- a) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que Y significa CO y R significa NR^2R^4 ,
se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



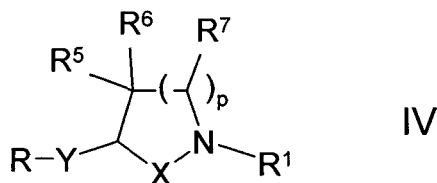
- 5 en la que X, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y p tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente que puede reaccionar,
con un compuesto de fórmula III



en la que R^2 y R^4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

10 o

- b) se oxida un compuesto de fórmula IV



en la que R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R, X, Y y p tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

- 15 c) para la producción de compuestos de fórmula I, en la que X e Y significan CH_2 ,

se reduce un compuesto de fórmula I, en el que X e Y significan CO,

y/o

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

- 20 7. Fármaco, que contiene al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1-5 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.

- 25 8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1-5, 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 linfóide, linfoma, malaria e hipertrofia prostática.

- 30 9. Compuestos para su uso para el tratamiento según la reivindicación 8, seleccionándose la enfermedad tumoral 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,

- 5 10. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1-5 y/o sus sales fisiológicamente inofensivas para su uso para el tratamiento de tumores, administrándose una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con un compuesto del grupo de 1) modulador de 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.
- 10 11. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1-5 y/o sus sales fisiológicamente inofensivas para su uso para el tratamiento de tumores, administrándose una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo de 1) modulador de 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.
- 15