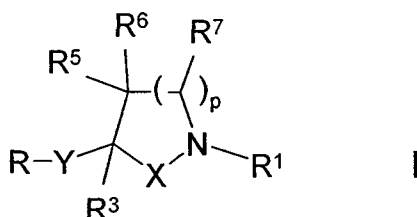


Cyclische Amide als MetAP-2 Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R NR²R⁴, Alk, C(=CH₂)[C(R⁴)₂]_nAr², Het², O[C(R⁴)₂]_nAr² oder OA,

X CO oder CH₂,

Y CO oder CH₂,

15

R¹ 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 oder
[C(R⁴)₂]_nCONHCR⁴[(CH₂)_nN(R⁴)₂]CON(R⁴)₂,

20

R² H, [C(R⁴)₂]_nAr², (CH₂)_nCOHet¹, (CH₂)_nCOAr², (CH₂)_mNA₂ oder
(CH₂)_nHet,

R³ OH oder OCOA,

R⁴ H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

25

R² und R⁴ zusammen auch Alkylen mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, wobei eine
CH₂-Gruppe auch durch N(CH₂)_mOH oder SO₂ ersetzt sein kann,

R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

R⁵ und R⁶ zusammen auch Alkylen mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, wobei eine
CH₂-Gruppe auch durch NCOA oder O ersetzt sein kann,

30

R⁷ H oder A,

Ar¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch
Hal, OH, OA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHSO₂A, CONHCyc,
NHSO₂Cyc, CONHAr², COHet¹ und/oder NASO₂A substituiertes
Phenyl,

35

	Ar ²	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, CONH ₂ , und/oder OAr ³ substituiertes Phenyl,
	Ar ³	unsubstituiertes oder einfach durch NH ₂ substituiertes Phenyl,
5	Het	einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, NH ₂ , NHA, NA ₂ , NO ₂ , CN, COOH, COOA, (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 und/oder Ar ³ substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
10		oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, und/oder O- und/oder S-Atomen,
	Het ¹	einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch =O und/oder COOA substituierten einkernigen gesättigten
15		Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, und/oder O- und/oder S-Atomen,
	Het ²	Isoindolyl,
	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F, Cl, Br, OH, CHO, COA, COOA, CN, CONA ₂ , CONHA und/oder CONH ₂ ersetzt sein können,
20		und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH ₂ -Gruppen durch O ersetzt sein können,
		oder Cyc,
	Alk	Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen
25	Cyc	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch NHCOA, NHSO ₂ , OH, OA, A, NH ₂ , NHA, NA ₂ , COOA, COOH und/oder CONHA substituiertes cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
30	m	1, 2, 3 oder 4,
	n	0, 1, 2, 3 oder 4,
	p	1, 2 oder 3,
		bedeuten,
35		sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie eine regulatorische, modulatorische und/oder
10 inhibierende Wirkung auf Metallproteasen, vorzugsweise auf die Methionin-Amino-Peptidase (MetAP), besonders auf den Subtyp MetAP-2.
Sie können als Arzneimittel gegen Krebs aber auch als Arzneimittel, die den Fett-Stoffwechsel positiv beeinflussen, aber auch als Arzneimittel gegen
15 Entzündungen verwendet werden.

Es wurde gefunden, dass das S-Enantiomer der erfindungsgemäßen Verbindungen deutlich aktiver gegen MetAP-2 ist, als das Spiegelbild (R-Enantiomer).
20

Andere hydroxy-substituierte Pyrrolidinone kennt man aus:
Zeitschrift für Naturforschung, B: Chemical Sciences (1994), 49(11), 1586-95;
25 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.

Die Entwicklung von MetAP-2 Inhibitoren bei der Behandlung von Krebs ist
35 von S.-Q. Yin et al. in Current Medicinal Chemistry, 2012, 19, 1021-1035, beschrieben.

In der WO 01/79157 sind substituierte Hydrazide und N-Alkoxyamide beschrieben, die MetAP-2 inhibitorische Aktivität aufweisen und zur Inhibierung von Angiogenese verwendet werden können, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, wie z.B. Krebs, deren Entwicklung von Angiogenese abhängt.

In der WO 02/081415 sind MetAP-2 Inhibitoren beschrieben, die zur Behandlung von Krebs, Hämangiom, proliferativer Retinopathie, rheumatoider Arthritis, atherosklerotischer Neovaskularisation, Psoriasis, okularer Neovaskularisation und Fettleibigkeit verwendet werden können.

In der WO 2008/011114 sind Verbindungen als Angiogenese-Inhibitoren und MetAP-2-Inhibitoren beschrieben, die zur Behandlung von lymphoide Leukämie und Lymphom verwendet werden können.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Krebs liegt besonders in ihrer Wirkung gegen Angiogenese. Angiogenese-Hemmung hat sich bei über 70 Krankheiten als hilfreich erwiesen, wie z. B. Eierstockkrebs (F. Spinella et al. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004, 44, S140), Brustkrebs (A. Morabito et al. Crit. Rev. Oncol./Hematol. 2004, 49, 91), Prostatakrebs (B. Nicholson et al. Cancer Metastas. Rev. 2001, 20, 297), diabetische Erblindung, Schuppenflechte und Makuladegeneration (E. Ng et al. Can. J. Ophthalmol. 2005, 23, 3706).

Proteasen regulieren viele unterschiedliche Zell-Prozesse, besonders die Modulation von Peptiden und Proteinen, besonders den Protein-Umsatz, die Protein-Reifung und Signalpeptid-Prozessierung, den Abbau von anormalen Proteinen sowie die In-/Aktivierung von regulatorischen Proteinen. Besonders die Amino-terminale Modifikation von naszierenden Polypeptiden stellt die häufigste Modulation dar. Aminoproteasen sind Metalloproteasen, die Aminosäuren vom ungeschützten N-Terminus von Peptiden oder Proteinen abspalten, was sowohl co- als auch posttranslatorisch erfolgen kann.

Methionin Aminopeptidase (MetAP) spaltet terminales Methionin naszierender Peptide besonders, wenn die vorletzte Aminosäure klein und ungeladen ist (z. B. Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Pro oder Cys).

5 Bei vielen Krankheitsprozessen steht die Angiogenese entweder ursächlich im Mittelpunkt der Erkrankung oder wirkt sich verschlimmernd auf die Progression der Erkrankung aus. Beispielsweise im Krebsgeschehen führt die Angiogenese dazu, dass der Tumor sich vergrößern und in andere Organe
10 übertreten kann. Weitere Erkrankungen, bei denen Angiogenese eine wichtige Rolle spielt sind Psoriasis, Arthrose, Arteriosklerose sowie Augenerkrankungen wie diabetische Retinopathie, altersbedingte makuläre Degeneration, Rubeosis iridis oder neovasculäres Glaukom, ferner bei Entzündungen. Die
15 dieser Erfindung zugrunde liegenden Verbindungen der Formel I, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die beschriebenen Verfahren können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden.

20 Dementsprechend werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon für die Behandlung von Krebs verabreicht, einschließlich solider Karzinome, wie zum Beispiel Karzinome der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der Harnblase oder des Kolons,
25 myeloische Erkrankungen (z. B. myeloische Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom).

Zu den Tumoren zählen weiterhin die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungen-
30 adenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom, Bauchspeicheldrüsen- und/oder Brustkarzinom.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der
35 Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines

5 Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

10 Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen anticancerogene Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibierung des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lympho-
15 proliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die
20 Verhinderung von Proliferation/ Vitalität wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit erreicht, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten
25 verwendet.

30 Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

35 Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt

werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungs-
gemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer
inkubiert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu
induzieren oder Zellproliferation, Zellvitalität oder Migration zu inhibieren,
5 gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in
vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die
Menge nach der Behandlung zurückbleibenden Zellen werden dann bestimmt.
Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der
10 spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine
therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im
Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des
Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen
15 fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 %
Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen
keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

20 Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine
spezifische Inhibierung der MetAP-2 bewirken. Die erfindungsgemäßen
Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in
den, zum Beispiel hierin beschriebenen Tests nachweisbar ist. In derartigen
Tests zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen einen
25 inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten
Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren
Bereich dokumentiert wird.

30 Zudem können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, um
bei gewissen existierenden Krebs-Chemotherapien und -bestrahlungen
additive oder synergistische Effekte zu erzielen und/oder, um die Wirksamkeit
gewisser existierender Krebs-Chemotherapien und -bestrahlungen wieder-
herzustellen.
35

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von Fettleibigkeit (Obesitas) verwendet werden. Henri R. Lijnen et al. beschreibt in Obesity, Vol.18 no.12, 2241-2246 (2010) die Verwendung von Fumagillin, einem Met-AP2-Inhibitor, bei der Reduzierung von adipösem Gewebe.
- 5 Die Verwendung von Met-AP2-Inhibitoren (Verbindungen vom Fumagillin-Typ) zur Behandlung von Obesitas ist auch in der WO 2011/085201 A1 beschrieben.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von Malaria verwendet werden. X. Chem et al. beschreibt in Chemistry & Biology, Vol.16, 193-202 (2009) die Verwendung von Fumagillin, einem Met-AP2-Inhibitor, zur Behandlung von Malaria.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von gutartiger Prostatahypertrophie verwendet werden.
- Die Verwendung von Met-AP2-Inhibitoren (Verbindungen vom Fumagillin-Typ) zur Behandlung von gutartiger Prostatahypertrophie ist in der WO
- 20 2011/085198 A1 beschrieben.
- Unter Verbindungen der Formel I versteht man auch die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen, ferner pharmazeutisch verwendbare Derivate.
- 25 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), Salze, die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an
- 30 die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.
- Die Erfindung umfaßt selbstverständlich auch die Solvate der Salze der Verbindungen der Formel I, wie z.B. das Hydrochlorid Hydrat.
- 35

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

5 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

10 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

15 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

20 Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

25 verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

30 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

35 Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

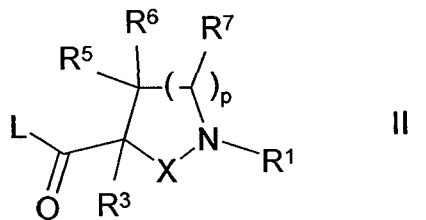
5

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
Y CO und R NR²R⁴ bedeuten,

10

eine Verbindung der Formel II

15



20

worin X, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ und p die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

25

mit einer Verbindung der Formel III



30

worin R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

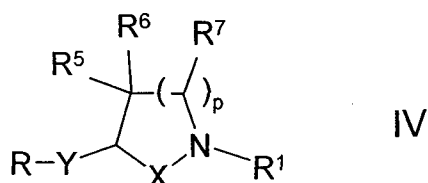
umsetzt,

oder

35

b) eine Verbindung der Formel IV

5



10

worin R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R , X , Y und p die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

oxidiert,

oder

15

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X und Y CH_2 bedeuten,

20

eine Verbindung der Formel I, worin X und Y CO bedeuten,

reduziert,

25

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R , X , Y und p die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

30

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch

35

Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-

Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,

2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl,

1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

Vorzugsweise bedeutet A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können,
5 und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH₂-Gruppen durch O ersetzt sein können

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-
10 Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Cyclisches Alkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

15 R bedeutet vorzugsweise NR²R⁴, ferner Alk, C(=CH₂)[C(R⁴)₂]_nAr² oder Het².

R bedeutet besonders bevorzugt NR²R⁴, ganz besonders bevorzugt NHCH₂Ar².

20 X bedeutet vorzugsweise CO, ferner CH₂.

Y bedeutet vorzugsweise CO, ferner CH₂.

R¹ bedeutet vorzugsweise [C(R⁴)₂]_nAr¹, (CH₂)_nHet oder (CH₂)_nCyc, ferner [C(R⁴)₂]_nCOOH, [C(R⁴)₂]_nCONHAr¹, [C(R⁴)₂]_nCONH₂, [C(R⁴)₂]_nNHA oder
25 [C(R⁴)₂]_nNA₂.

R⁴ bedeutet vorzugsweise H, Methyl, Ethyl oder Propyl, ganz besonders bevorzugt H oder Methyl.

30 Ar¹ bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-
35 Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-,

2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl oder 2,5-Difluor-4-bromphenyl.

5 Ar^2 bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Amino-carbonylphenyl,
10 weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-brom-
15 phenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.
 Ar^2 bedeutet weiterhin besonders bevorzugt ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl.

20 Het bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-
25 1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl,
30 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyll, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-
35 Chinazolinyll, 5- oder 6-Chinoxalinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]-

oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

5 Unsubstituiertes Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-
 10 Pyrrolidiny, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-
 15 pyranly, 1,4-Dioxanly, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-
 20 Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het bedeutet weiterhin vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch 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 und/oder Ar³
 30 substituiertes Pyrazinyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Dihydro-indolyl, Benzofuranyl, Tetrahydropyranly, Dihydrochinoliny, Dihydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Tetrahydroisochinoliny, Indazolyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Benzothiazolyl, 35 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazinyl, 3,4-

Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, Benzofuranyl, Azetidiny, 3-Aza-bicyclo[3.2.0]hexyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydro-[1,8]naphthyridinyl, 2,3-Dihydro-benzo-isothiazolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-benzothiazinyl oder Hexahydro-benzo[1,3]dioxolyl.

5

Het¹ bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder OA substituiertes Pyridazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Tetrahydropyranyl, [1,2]Oxazinan-2-yl, [1,2,5]Oxadiazinan-2-yl, [1,3]Oxazinan-3-yl oder Hexahydropyrimidinyl.

10

15

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

20

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind. Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

25

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und

30

in Ia Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, NHCOA,

35

5 COA, CHO, Het¹, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂,
 CONHNH₂, CONHAr³, =O und/oder Ar³ substituiertes
 Pyrazinyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Pyridyl, Indolyl,
 Dihydro-indolyl, Benzofuranyl, Tetrahydropyranyl,
 Dihydrochinolyl, Dihydroisochinolyl, Tetrahydro-
 chinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Indazolyl, Imidazolyl,
 Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Benzothiazolyl,
 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-
 10 b][1,4]oxazinyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl,
 Benzofuranyl, Azetidyl, 3-Aza-bicyclo[3.2.0]hexyl,
 Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydro-
 [1,8]naphthyridinyl, 2,3-Dihydro-benzo-isothiazolyl, 1,2,3,4-
 15 Tetrahydro-benzo-thiazinyl oder Hexahydro-
 benzo[1,3]dioxolyl

bedeutet;

20 in Ib Het¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A
 und/oder OA substituiertes Pyridazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl,
 Piperazinyl, Morpholyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl,
 Imidazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl,
 Thiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Piperidin-1-yl,
 25 Pyrrolidin-1-yl, Tetrahydropyranyl, [1,2]Oxazinan-2-yl,
 [1,2,5]Oxadiazinan-2-yl, [1,3]Oxazinan-3-yl oder
 Hexahydropyrimidinyl bedeutet;

30 in Ic R NR²R⁴, Alk, C(=CH₂)[C(R⁴)₂]_nAr², Het², O[C(R⁴)₂]_nAr² oder
 OA,
 X CO oder CH₂,
 Y CO oder CH₂,
 35 R¹ 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,

		$[C(R^4)_2]_nCOO(CH_2)_nAr^1$, $[C(R^4)_2]_nCOOA$, $[C(R^4)_2]_nCONH[C(R^4)_2]_pCON(R^4)_2$ oder $[C(R^4)_2]_nCONHCR^4[(CH_2)_nN(R^4)_2]CON(R^4)_2$,
5	R^2	H, $[C(R^4)_2]_nAr^2$, $(CH_2)_nCOHet^1$, $(CH_2)_nCOAr^2$, $(CH_2)_mNA_2$ oder $(CH_2)_nHet$,
	R^3	OH oder OCOA,
	R^4	H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
10	R^2 und R^4	zusammen auch Alkylen mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, wobei eine CH_2 -Gruppe auch durch $N(CH_2)_mOH$ oder SO_2 ersetzt sein kann,
	R^5 , R^6	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
15	R^5 und R^6	zusammen auch Alkylen mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, wobei eine CH_2 -Gruppe auch durch NCOA oder O ersetzt sein kann,
	R^7	H oder A,
20	Ar^1	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, OH, OA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, $NHSO_2A$, $CONHCyc$, $NHSO_2Cyc$, $CONHAr^2$, $COHet^1$ und/oder NASO ₂ A substituiertes Phenyl,
	Ar^2	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, $CONH_2$, und/oder OAr^3 substituiertes Phenyl,
25	Ar^3	unsubstituiertes oder einfach durch NH_2 substituiertes Phenyl,
	Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN, COOH, COOA, 30 $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, $(CH_2)_nCONA_2$, NHCOA, COA, CHO, Het^1 , SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , $CONHNH_2$, $CONHAr^3$, =O und/oder Ar^3 substituiertes Pyrazinyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Pyridyl, Indolyl, 35 Dihydro-indolyl, Benzofuranyl, Tetrahydropyranyl, Dihydrochinolinyll, Dihydroisochinolinyll, Tetrahydro- chinolinyll, Tetrahydroisochinolinyll, Indazolyl, Imidazolyl,

5		Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Benzothiazolyl, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2- b][1,4]oxazinyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, Benzofuranyl, Azetidiny, 3-Aza-bicyclo[3.2.0]hexyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydro- [1,8]naphthyridinyl, 2,3-Dihydro-benzo-isothiazolyl, 1,2,3,4- Tetrahydro-benzo-thiazinyl oder Hexahydro- benzo[1,3]dioxolyl,
10	Het ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder OA substituiertes Pyridazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Piperazinyl, Morpholiny, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Tetrahydropyranyl, [1,2]Oxazinan-2-yl, [1,2,5]Oxadiazinan-2-yl, [1,3]Oxazinan-3-yl oder Hexahydropyrimidinyl,
20	Het ²	Isoindolyl,
	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F, Cl, Br, OH, CHO, COA, COOA, CN, CONA ₂ , CONHA und/oder CONH ₂ ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH ₂ -Gruppen durch O ersetzt sein können, oder Cyc,
25	Alk	Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen
30	Cyc	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch NHCOA, NHSO ₂ , OH, OA, A, NH ₂ , NHA, NA ₂ , COOA, COOH und/oder CONHA substituiertes cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
35	Hal	F, Cl, Br oder I,
	m	1, 2, 3 oder 4,
	n	0, 1, 2, 3 oder 4,
	p	1, 2 oder 3,

bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

10

15

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umsetzt. Die Verbindungen der Formel II und der Formel III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

20

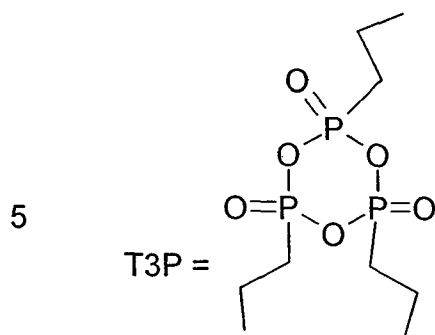
In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

25

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, wie z.B. eines Carbodiimids wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid ("DCCI"), 1,1'-Carbonyl-diimidazol oder N-3-Dimethylaminopropyl-N'-ethylcarbodiimid ("DAPECI"), ferner Propanphosphonsäureanhydrid T3P (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, gegebenenfalls in Gegenwart von N-Hydroxybenzotriazol;

30

35



Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel und erfolgt in der Regel
10 in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen
Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder
-bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali-
15 oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder
Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen
einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa
20 -15° und 150°, normalerweise zwischen 40° und 130°, besonders bevorzugt
zwischen 60° und 110°C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan,
25 Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie
Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder
Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-
Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
30 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-
glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie
Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie
Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff;
35 Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie

Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt sind Glykolether, wie Ethylenglycolmonomethylether, THF, Dichlormethan und/oder DMF.

5

Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV oxidiert.

Die Oxidation erfolgt vorzugsweise mit tert.-Butylhydroperoxid.

10

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -15° und 150°, normalerweise zwischen 40° und 130°, besonders bevorzugt zwischen 60° und 110°C.

15

Als Lösungsmittel ist Wasser bevorzugt, wobei der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums, bevorzugt ist.

20

Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt.

25

30

Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt.

Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter

35

Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische

Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch
5 unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und
10 Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu
15 pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat,
20 Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutytrat, Lactat,
25 Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine
30 Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-,
35 Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II)-, Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und

Kalium, sowie die Erdalkalimetalsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumärat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum

Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

5 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck
"pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein
Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines
ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff
im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen
10 Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte
pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch
unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine
gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher
15 nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in
bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens
20 eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die
25 eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht
werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise
1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer
erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten
30 Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und
Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in
Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro
Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheits-
35 formulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben
angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs
enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit

einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

5 Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder
10 intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

15 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-
20 Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-
25 toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem
30 eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

35 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat,

5 Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

10 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu 15 den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein 20 Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder 25 einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem 30 Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine 35 Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können

mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern.

Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungs-

5 gemäßigen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymematerial
10 und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

15 Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen
20 alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze,
25 wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können
30 gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

35 Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-

zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

5

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

10

15

20

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

30

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

35

- 5 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.
- 10 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.
- 15 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.
- 20 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.
- 25 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur
- 30 Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.
- 35 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

5

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakterioostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

10

15

20

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

25

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum,

30

35

- z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, oben erwähnten Krankheitszustände geeignet sind.
- Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
 - (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1-5, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Verwendung zur Behandlung von Tumoren, Tumormetastasen, proliferativer Erkrankungen der Mesangiumzellen, Hämangiom, proliferativer Retinopathie, rheumatoider Arthritis, atherosklerotischer Neovaskularisation, Psoriasis, okularer Neovaskularisation, Osteoporose, Diabetes und Fettleibigkeit, lymphoider Leukämie, Lymphom, Malaria und Prostatahypertrophie.

Isotope

Es ist weiterhin vorgesehen, daß eine Verbindung der Formel I isotopenmarkierte Formen davon umfaßt. Eine isotopenmarkierte Form einer Verbindung der Formel I ist mit dieser Verbindung bis auf die Tatsache, daß eines oder mehrere Atome der Verbindung durch ein Atom bzw. Atome mit einer Atommasse oder Massenzahl ersetzt wurden, die sich von der Atommasse oder Massenzahl des Atoms, das üblicherweise natürlich vorkommt, unterscheidet, identisch. Zu den Isotopen, die leicht im Handel erhältlich sind und in eine Verbindung der Formel I nach gut bekannten Verfahren eingebaut werden können, zählen zum Beispiel Isotope von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Fluor und Chlor, z.B. ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F bzw. ^{36}Cl . Eine Verbindung der Formel I, eines ihrer Prodrugs oder jeweils ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, die eines oder mehrere der oben genannten Isotope und/oder andere Isotope von anderen Atomen enthält, ist als Bestandteil der vorliegenden Erfindung vorgesehen. Eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I läßt sich auf vielerlei nützliche Art verwenden. Zum Beispiel eignet sich eine isotopenmarkierte Verbindung der Formel I, in die z.B. ein Radioisotop wie ^3H oder ^{14}C eingebaut worden ist, für Assays zur Verteilung des Arzneistoffs und/oder Substratgewebes. Diese Radioisotope, d.h. Tritium (^3H) und Kohlenstoff-14 (^{14}C), sind aufgrund ihrer einfachen

Herstellung und ausgezeichneten Nachweisbarkeit besonders bevorzugt. Der Einbau schwererer Isotope, z.B. Deuterium (^2H), in eine Verbindung der Formel I weist therapeutische Vorteile aufgrund der höheren Stabilität dieser isoto-
5 penmarkierten Verbindung im Metabolismus auf. Höhere Stabilität in Metabolismus bedeutet unmittelbar eine erhöhte Halbwertszeit in vivo oder niedrigere Dosierungen, was unter den meisten Umständen eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen würde. Eine isoto-
10 penmarkierte Verbindung der Formel I läßt sich üblicherweise durch Durchführung der in den Syntheschemata und der damit in Zusammenhang stehenden Beschreibung, im Beispielteil und im Herstellungsteil im vorliegenden Text offenbarten Vorgehensweisen herstellen, wobei ein nicht isoto-
15 penmarkierter Reaktionspartner durch einen leicht verfügbaren isoto-
penmarkierten Reaktionspartner ersetzt wird.

Zur Manipulation des oxidativen Metabolismus der Verbindung über den primären kinetischen Isotopeneffekt kann auch Deuterium (^2H) in eine Verbindung der Formel I eingebaut werden. Beim primären kinetischen
20 Isotopeneffekt handelt es sich um eine Veränderung der Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion aufgrund des Austausches isotopischer Kerne, was wiederum durch die Änderung der für die Bildung kovalenter Bindungen im Anschluß an diesen isotopischen Austausch erforderlichen
25 Grundzustandsenergien verursacht wird. Der Austausch eines schwereren Isotops führt üblicherweise zu einer Erniedrigung der Grundzustandsenergie für eine chemische Bindung und verursacht so eine Verringerung der Geschwindigkeit bei einem geschwindigkeitslimitierenden Bindungsbruch.
30 Findet der Bindungsbruch an bzw. in der Nähe einer Sattelpunktregion entlang der Koordinate einer Reaktion mit mehreren Produkten statt, so können sich die Produktverteilungsverhältnisse stark ändern. Zur Erläuterung: Wird Deuterium an ein Kohlenstoffatom in einer nichtaustauschbaren Position gebunden, so sind Geschwindigkeitsunterschiede von $k_M/k_D = 2-7$ typisch.
35 Wird dieser Geschwindigkeitsunterschied erfolgreich auf eine oxidationsanfällige Verbindung der Formel I angewandt, so kann sich dadurch

das Profil dieser Verbindung in vivo drastisch ändern und zu verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften führen.

5 Bei der Entdeckung und Entwicklung von Therapeutika versucht der Fachmann, pharmakokinetische Parameter zu optimieren und gleichzeitig wünschenswerte In-vitro-Eigenschaften beizubehalten. Man kann vernünftig annehmen, daß viele Verbindungen mit schlechten pharmakokinetischen Profilen gegenüber dem oxidativen Metabolismus anfällig sind. Aus derzeitig
10 verfügbaren In-vitro-Assays mit Lebermikrosomen erhält man wertvolle Informationen über den Verlauf dieses oxidativen Metabolismus, aufgrund dessen wiederum deuterierte Verbindungen der Formel I mit einer verbesserten Stabilität durch Resistenz gegenüber einem derartigen oxidativen
15 Metabolismus rational gestaltet werden können. So gelangt man zu wesentlichen Verbesserungen der pharmakokinetischen Profile der Verbindungen der Formel I, die sich quantitativ als erhöhte In-vivo-Halbwertszeit ($T/2$), Konzentration bei maximaler therapeutischer Wirkung (C_{max}), Fläche unter der Dosis-Wirkungskurve (AUC) sowie F und als
20 verringerte Clearance, Dosis und Materialkosten ausdrücken lassen.

Zur Veranschaulichung des Obigen soll folgendes dienen: eine Verbindung der Formel I mit mehrfachen potentiellen Angriffsstellen für den oxidativen
25 Metabolismus, z.B. Wasserstoffatome an einem Benzylrest und Wasserstoffatome, die an ein Stickstoffatom gebunden sind, wird als Reihe von Analogon hergestellt, in denen verschiedene Kombinationen von Wasserstoffatomen durch Deuteriumatome ersetzt werden, so daß einige, die
30 meisten oder alle dieser Wasserstoffatome durch Deuteriumatome ersetzt sind. Durch Bestimmungen der Halbwertszeit gelangt man zu einer günstigen und genauen Bestimmung, wie sehr sich die Verbesserung der Widerstandsfähigkeit gegenüber oxidativen Metabolismen verbessert hat. Auf
35 diese Weise wird bestimmt, daß aufgrund eines derartigen Austausches von Wasserstoff gegen Deuterium die Halbwertszeit der Ausgangsverbindung um bis zu 100% verlängert werden kann.

Der Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium in einer Verbindung der Formel I lässt sich auch dazu verwenden, um zu einer günstigen Änderung des Stoffwechselproduktspektrums der Ausgangsverbindung zwecks Verringerung oder Ausschluß von unerwünschten toxischen Stoffwechselprodukten zu gelangen. Entsteht zum Beispiel ein toxisches Stoffwechselprodukt aufgrund der Spaltung einer oxidativen Kohlenstoff-Wasserstoff (C-H)-Bindung kann vernünftigerweise angenommen werden, daß das deuterierte Analog die Produktion des unerwünschten Stoffwechselprodukts wesentlich verringert oder ausschließt, sogar dann, wenn es sich bei der jeweiligen Oxidation nicht um einen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt handelt. Weitere Informationen zum Stand der Technik in bezug auf den Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium finden sich z.B. bei 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, und Jarman et al., Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung und Bekämpfung von Krankheiten. Zu diesen Krankheiten zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung (oder Angiogenese), die das Wachstum fester Tumoren fördert, die Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen), sowie proliferative Erkrankungen der Mesangiumzellen.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

Die Tumorerkrankung ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Tumor des Plattenepithel, der Blase, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhalses, der Schilddrüse, des Darms, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs, der Lunge, der Haut, Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastom, Brustkarzinom, akute myelotische Leukämie, chronische myelotische Leukämie, akute lymphatische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, Hodgkin-Lymphom, non-Hodgkin-Lymphom.

Ebensfalls umfasst ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Osteoporose, Diabetes und Fettleibigkeit.

Ebensfalls umfasst ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.

Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.

Die angiogene Erkrankung ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe diabetische Retinopathie, Arthritis, Krebs, Psoriasis, Kaposi Sarkom, Hemangioma, myocardiale Angiogenesis, atherosklerotische Plaque-Neovaskularisation, angiogene Augenerkrankungen, choroidale Neovaskularisation, retrolentale Fibroplasie, makuläre Degeneration, corneale

Transplantatabstossung, Rubeosis iridis, neurosculares Glaukom, Oster Webber Syndrom.

5 Die proliferative Erkrankung der Mesangiumzellen ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe
Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosclerose, thrombotisches Mikroangiopathie-Syndrom, Transplantatabstossung, Glomerulopathie.

10 Die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten, fällt ebenfalls
15 unter den Umfang der vorliegenden Erfindung. Zu solchen Entzündungskrankheiten zählen zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

20 Die inflammatorische Erkrankung ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe
entzündliche Darmerkrankung, Arthritis, Atherosclerose, Asthma, Allergien, entzündliche Nierenerkrankungen, multiple Sklerose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, entzündliche Hauterkrankungen, Pardontalerkrankungen,
25 Psoriasis,
durch T-Zellen - vermittelte Immunerkrankung.

Die entzündliche Darmerkrankung ist vorzugsweise ausgewählt aus der
30 Gruppe
ulcerative Colitis, Morbus Crohn, unbestimmte Colitis.

Die durch T-Zellen - vermittelte Immunerkrankung ist vorzugsweise
35 ausgewählt aus der Gruppe

allergische Encephalomyelitis, allergische Neuritis, Transplantatabstossung, Graft-versus-Host-Reaktion, Myocarditis, Thyroiditis, Nephritis, systemischer Lupus erythematodes, insulinabhängiger Diabetes mellitus.

5 Die Arthritis-Erkrankung ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe
rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Caplan Syndrom, Felty Syndrom, Sjogren
Syndrom, Spondylitis ankylosans, Morbus Still, Chondrocalcinosis,
metabolische Arthritis, rheumatisches Fieber, Morbus Reiter, Wissler
10 Syndrom.

Die entzündliche Nierenerkrankung ist vorzugsweise ausgewählt aus der
Gruppe
15 Glomerulonephritis, glomeruläre Verletzung, nephrotisches Syndrom,
interstitielle Nephritis, Lupus nephritis, Goodpasture-Syndrom, Wegener-
Granulomatose, Nierenvaskulitis, IgA-Nephropathie, idiopatische glomeruläre
Erkrankung.

20 Die entzündliche Hauterkrankung ist vorzugsweise ausgewählt aus der
Gruppe
Psoriasis, atopische Dermatitis, Kontaktempfindlichkeit, Akne.

25 Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I
und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer
Krankheit bzw. eines Leidens bei einem Säugetier, wobei man diesem
30 Verfahren einem kranken Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf,
eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung
verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab
und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.
Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung Verbindungen der
35 Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Retina-Vaskularisierung.

5 Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Bekämpfung einer durch Tumore bedingten Krankheit bei einem Säugetier, wobei man diesem Verfahren einem kranken Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine
10 therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

15 Die offenbarten Verbindungen der Formel I können in Verbindung mit anderen Therapeutika, einschließlich Antikrebsmitteln, verabreicht werden. Wie hier verwendet, betrifft der Begriff "Antikrebsmittel" jedes Mittel, das einem Patienten mit Krebs zum Zweck der Behandlung des Krebses verabreicht wird.
20

Die Verbindungen der Formel I können auch gemeinsam mit anderen gut bekannten Therapeutika, die aufgrund ihrer jeweiligen Eignung für das behandelte Leiden ausgewählt werden, verabreicht werden.

25 Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenese-
30 hemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. „Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den
35 Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel

Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-(2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl)-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-

desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elnafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridiny-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

5 Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797. 10 Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]-pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxy-phenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 25 2,3-(Methylendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]-acridin-6-on, N-[1-[2-(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 30 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, 35 sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-

ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

Wirkungsnachweis von pharmakologischen Inhibitoren auf die Proliferation/Vitalität von Tumorzellen *in vitro*

1.0 Hintergrund

In der vorliegenden Versuchsbeschreibung wird die Hemmung der Tumorzellproliferation/ Tumorzellvitalität durch Wirkstoffe beschrieben. Die Zellen werden in geeigneter Zelldichte in Mikrotiterplatten (96-well Format) ausgesät und die Testsubstanzen werden in Form einer Konzentrationreihe zugegeben. Nach vier weiteren Tagen der Kultivierung in serumhaltigem Medium kann die Tumorzellproliferation/ Tumorzellvitalität mittels eines Alamarblue-Testsystem bestimmt werden.

2.0 Versuchsdurchführung

2.1 Zellkultur

Beispielsweise käuflich erhältliche Colon-Carcinom-Zelllinien, Zelllinien des Eierstocks, Zelllinien der Prostata oder Zelllinien der Brust etc.

5 Die Zellen werden in Medium kultiviert. In Abständen von mehreren Tagen werden die Zellen mit Hilfe von Trypsin-Lösung von den Kulturschalen abgelöst und in geeigneten Verdünnung in frischem Medium ausgesät. Die Zellen werden bei 37° Celsius und 10% CO₂ kultiviert.

2.2. Aussaat der Zellen

10 Eine definierte Zellzahl (z.B. 2000 Zellen) werden pro Kultur/ well in einem Volumen von 180µl Kulturmedium in Mikrotiterplatten (96 well Zellkulturplatten) mit einer Mehrkanalpipette ausgesät. Die Zellen werden
15 anschließend in einem CO₂-Brutschrank (37°C und 10% CO₂) kultiviert.

2.3. Zugabe der Testsubstanzen

20 Die Testsubstanzen werden beispielsweise in DMSO gelöst und anschließend in entsprechender Konzentration (gegebenenfalls einer Verdünnungsreihe) im Zellkulturmedium eingesetzt. Die Verdünnungs-stufen können je nach Effizienz der Wirkstoffe und gewünschter Spreizung der Konzentrationen angepasst werden. Die Testsubstanzen werden in entsprechenden Konzentrationen mit Zellkulturmedium versetzt. Die Zugabe der
25 Testsubstanzen zu den Zellen kann am selben Tag wie die Aussaat der Zellen erfolgen. Dazu wird aus der Vorverdünnungsplatte jeweils 20µl Substanzlösung in die Kulturen/wells gegeben. Die Zellen werden für weitere 4 Tage bei 37°Celsius und 10% CO₂ kultiviert.

30

2.4. Messung der Farbreaktion

Pro well werden jeweils 20µl AlamarBlue Reagenz gegeben und die
35 Microtiterplatten werden beispielsweise für weitere sieben Stunden in einem CO₂-Brutschrank (bei 37°C und 10% CO₂) inkubiert. Die Platten werden an

einem Reader mit einem Fluoreszenzfilter bei einer Wellenlänge von 540nm gemessen. Die Platten können direkt vor der Messung leicht geschüttelt werden.

5

3. Auswertung

Der Extinktionswert der Mediumkontrolle (keine Verwendung von Zellen und Testsubstanzen) wird von allen anderen Extinktionswerten subtrahiert. Die
10 Kontrollen (Zellen ohne Testsubstanz) werden gleich 100 Prozent gesetzt und alle anderen Extinktionswerte hierzu in Beziehung gesetzt (beispielsweise in % der Kontrolle) ausgedrückt:

Rechnung:

15
$$\frac{100 * (\text{Wert mit Zellen und Testsubstanz} - \text{Wert der Mediumkontrolle})}{(\text{Wert mit Zellen} - \text{Wert der Mediumkontrolle})}$$

Die Bestimmung von IC₅₀ Werten (50%ige Hemmung) erfolgt mit Hilfe von Statistikprogrammen wie z.B. RS1.

20 IC₅₀-Daten erfindungsgemäßer Verbindungen sind in Tabelle 1 angegeben.

	Material	Best. Nr.	Hersteller	

25	Mikrotiterplatten für die Zellkultur (Nunclon Surface 96well Plate)		167008	Nunc
	DMEM	P04-03550	Pan Biotech	
	PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco	
30	96well Platten (Polypropylen)		267334	Nunc
	AlamarBlue™	BUF012B	Serotec	
	FCS	1302	Pan Biotech GmbH	
	Trypsin/EDTA Solution 10x	L 2153	Biochrom AG	
35	75cm ² Kulturflaschen	353136	BD Falcon	

	A2780	93112519	ECACC
	Colo205	CCL222	ATCC
	MCF7	HTB22	ATCC
5	PC3	CRL-1435	ATCC

10 **Bestimmung der Proliferationshemmung durch Inhibitoren der
Methioninaminopeptidase 2 im BrdU Proliferationstest (zellulärer Assay)**

Die Hemmung der Proliferation wird durch Inkorporation von Bromodesoxy-
uridin (BrdU) in humanen Endothelzellen aus der Nabelschnur (HUVEC,
PromoCell, C-12200) bestimmt. Die HUVEC werden bei 37°C und 5% CO₂ in
15 Basalmedium (PromoCell, C-22200) mit Supplementmix (PromoCell, C-
39225) kultiviert. Nach Ablösung der Zellen mittels Trypsin/EDTA wird die
Lebendzellzahl bestimmt und die Zellen in einer Dichte von 1000 Zellen pro
Kavität in einem Gesamtvolumen von 175 µl ausgesät (Kavitäten werden
20 zuvor entweder mit supplementiertem Kulturmedium für 1-2 Stunden bei 37°C
oder mit 1,5% Gelatine für 0,5 – 2 Stunden bei 37°C beschichtet). Nach 24
stündiger Kultivierung werden die Testsubstanzen in verschiedenen
Konzentrationen (z.B. finale Konzentrationen 30 µM bis 0,03 nM in 10-fach
25 Verdünnungsschritten) und einem Volumen von 25 µl hinzugegeben. Die
DMSO Konzentration wird mit 0,3% konstant gehalten. Nach insgesamt 48
oder 72 stündiger Kultivierung werden 20 µl Bromdesoxyuridin (Roche, #
11647229001 1:1000 verdünnt in Kulturmedium, Endkonzentration 10µM)
hinzugegeben und für weitere 20 bis 24 Stunden kultiviert. Nach insgesamt 72
30 bzw. 96 Stunden Inkubation mit Testsubstanzen wird das Kulturmedium
entfernt und ein immunhistochemischer Nachweis zur Detektion der BrdU-
Inkorporation durchgeführt (BrdU ELISA, Roche, # 11647229001). Hierzu
werden die Zellen für 30 min bei Raumtemperatur mit einem Fixativ behandelt
35 und anschließend mit einem Peroxidase-markiertem anti-BrdU Antikörper
(1:100 verdünnt in Antikörperverdünnungspuffer) für 60 min bei Raum-

temperatur inkubiert. Nach dreimaligem Waschen mit 1-fach konzentriertem DPBS-Puffer (Gibco, # 14200) wird die enzymatische Umsetzung in TMB-Substratlösung initiiert. Die Farbentwicklung wird nach 15 min durch Zugabe von 25 µl einer 1M Schwefelsäurelösung abgestoppt. Eine Bestimmung der optischen Dichte erfolgt innerhalb von 5 min durch Messung bei einer Wellenlänge von 450 nm. Als Kontrollen dienen Kavitäten mit DMSO-behandelten Zellen (100% Kontrolle) oder leere Kavitäten (Leerwert). Die Sensitivität dieses Tests gegenüber Inhibitoren der Methioninaminopeptidase wird durch Verwendung des Inhibitors Fumagillin überprüft und bestätigt.

MetAP-2 Aktivitätsmessung

Die MetAP-2 Aktivität wird durch eine Kopplung von enzymatischen Reaktionen nachgewiesen. Das Tripeptid Met-Arg-Ser (MAS) wird als Substrat eingesetzt. Das freigesetzte Methionin wird zunächst durch die L-Amino-oxidase (AAO) zu Met_{ox} und H₂O₂ umgesetzt. Im zweiten Schritt katalysiert die Peroxidase (POD) mit Hilfe des H₂O₂ die Oxidation des Leukofarbstoffs Dianisidin zu Dianisidin_{ox}, dessen Zunahme photometrisch bei 450 nm detektiert wird.

MetAP-2 Aktivität kann als Kinetik kontinuierlich aufgezeichnet werden. Das Reaktionsschema verdeutlicht, dass pro mol Methionin ein mol Dianisidin_{ox} gebildet wird. Die MetAP-2 Enzymaktivität lässt sich deshalb direkt als Δ Absorption pro Zeiteinheit berechnen. Eine Qualifizierung der MetAP-2 Aktivität (mol Met/Zeiteinheit) ist mit Hilfe des Dianisidin_{ox}-Extinktionskoeffizienten möglich.

Die Extinktionsänderung pro Zeiteinheit wird graphisch dargestellt und eine Steigungsberechnung im visuell linearen Bereich der Reaktion durchgeführt. Die Aktivitäten der Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Löslichkeitsmessung

Bestimmung nach "Shake flask solubility measurement"

Eluentenherstellung:

- | | | |
|----|-----------|---|
| 5 | Eluent A: | 2 ml Diethylamin, zur Synthese +
1000 ml Methanol, LiChrosolv |
| 10 | Eluent B: | 5 g Ammoniumacetat, zur Analyse +
5 ml Methanol, LiChrosolv +
995 ml Reinstwasser |

Probenlösungsmittel:

- 15 Puffer: 3,954 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat + 6,024 g Natriumchlorid + 950 ml Reinstwasser mit 0,1 M NaOH oder 0,1 M HCl wird der pH-Wert eingestellt.

Probenvorbereitung:

- 20 Die Proben werden bei 37°C und 450 rpm 24 h lang geschüttelt.
Nach ca. 7h wird der pH Wert der Proben überprüft und gegebenenfalls
nachgestellt.
Es wird auch kontrolliert, ob die Probe noch im Überschuss vorhanden ist.
- 25 Kurz vor Ende der 24h-Schüttelzeit werden die Proben nochmals auf pH-Wert
und auf einen Niederschlag überprüft.
- 30 Reinstwasser Anlage: MilliQ Gradient, Millipore, Gerät: F3PN37462D
Schüttler: TiMix control, Bühler
Inkubationshaube: TH 15 Bühler
pH Meter: 766 Calimatic Knick Gerät: pH 1
- 35 pH Elektrode: InLab 423 Mettler

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry)
(M+H)⁺.

5 Die racemischen Endprodukte der erfindungsgemäßen Verbindungen oder die
racemischen Intermediate lassen sich über eine chirale HPLC oder SFC-
Säule einfach und sowohl im analytischen als auch im präparativen Maßstab
trennen.

10

LCMS:

Methode: A- 0.1% TFA in H₂O, B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0 ml/min.

15 Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm.3.5 u) + ve mode

Time	%B
------	----

0	05
---	----

8.0	100
-----	-----

8.1	100
-----	-----

20

8.5	05
-----	----

10	05
----	----

\$

25 LC-MS-Methode: (Gerät: Agilent 1100 Series)

Säule: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4.6

Flussrate: 2.4ml/min

Solvent A: Wasser + 0,05% HCOOH

30 Solvent B: Acetonitril + 0,04% HCOOH

WL: 220 nm

Gradient: 0-2.8 min: 4%B auf 100% B, 2.8-3.3 min: 100% B.

\$\$

35

Methode: A- 10 mM NH₄HCO₃, B- ACN: Flow – 1.0 ml/min.

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm.3.5u) - ve mode

	Time	%B
	0	05
	8.0	100
5	8.1	100
	8.5	05
	10	05

HPLC:

Methode: A- 0.1% TFA in H₂O, B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0 ml/min.

10 Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm.3.5u) + ve mode

	Time	%B
	0	5
	8.0	100
15	8.1	100
	8.5	5
	10	5

20 \$\$\$

Methode: Isopropanol: Flow – 0.8 ml/min.

Run time: 20 min

Column: Chiralpak AD

25 1)

Enantiomerentrennung:

Trennung auf Chiralcel OD-H mit n-Heptan/Ethanol = 70/30.

30 Die Substanz wird in 10 ml n-Heptan/EtOH = 1/1 gelöst und über 5x25cm Chiralcel OD- Säule mit 20 µm Material bei einem Fluß von 100mL/min n-Heptan/Ethanol = 70/30 getrennt.

35 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des

Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

5

F.: Schmelzpunkt

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

10

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

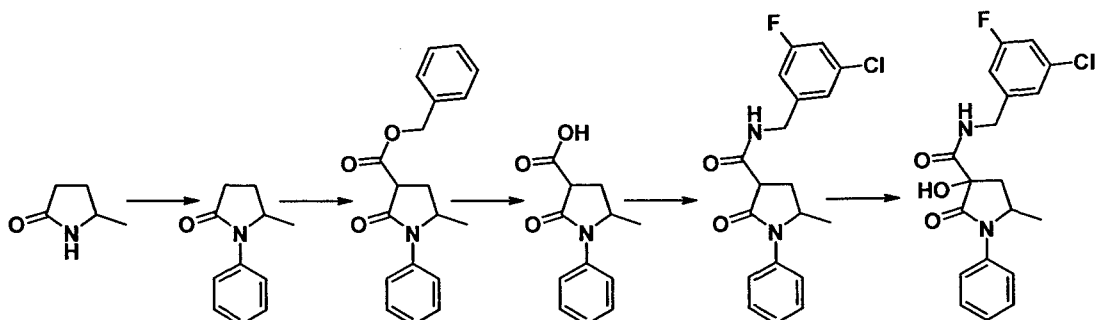
Syntheseschemata zur Herstellung von Verbindungen der Formel I:

15

Beispiel 1

Herstellung von 3-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid ("A119")

20



25

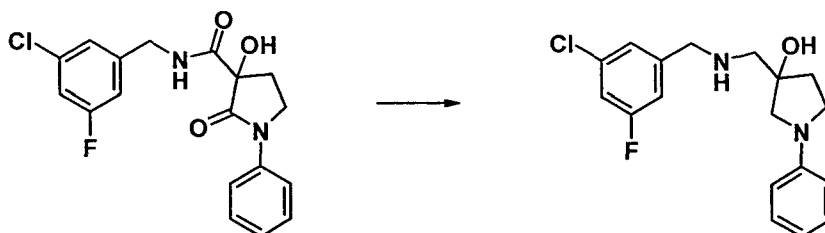
Beispiel 2

30

Herstellung von 3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-phenyl-pyrrolidin-3-ol ("A120")

35

- 52 -



5

Man löst 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid (100 mg) in trockenem THF (2 ml) und gibt bei -78°C Boran-tetrahydrofuran-Komplex (1,0 M in THF; 1 ml) tropfenweise hinzu.

10

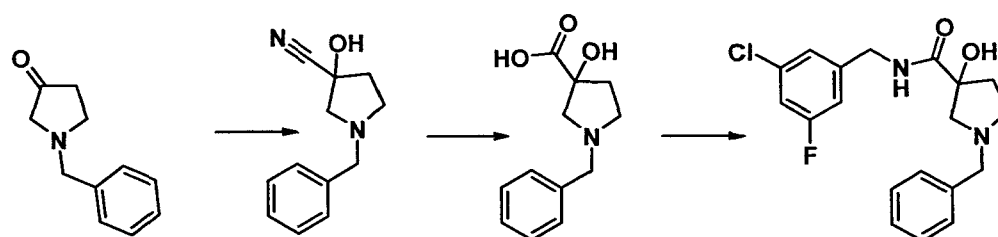
Man rührt fünf Stunden bei 60°C nach und arbeitet dann bei 0°C durch Zugabe von 3 ml Methanol auf. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand chromatographisch aufgereinigt und man erhält 3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-phenyl-pyrrolidin-3-ol (22 mg) also amorphen Feststoff.

15

Beispiel 3

20

Herstellung von 1-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid ("A121")



25

3.1 Man löst 1 ml kommerziell erhältliches 1-Benzyl-pyrrolidin-3-on in 30 ml Wasser und 10 ml 1N HCl. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung von 460 mg Natriumcyanid in 10 ml Wasser und rührt bei RT für eine Stunde. Das Produkt wird nicht isoliert und direkt in der nächsten Stufe umgesetzt.

30

Man löst das Rohprodukt aus der Vorstufe in 50 ml 25%iger HCl und erhitzt für 2 h zum Rückfluß. Flüchtige Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der

35

Rückstand chromatographisch aufgereinigt. Man erhält 400 mg 1-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidin-3-carbonsäure als amorphen Feststoff;

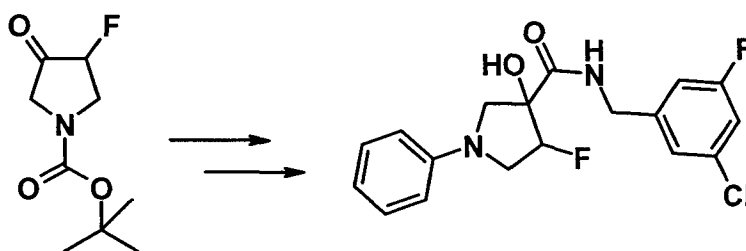
^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.35 (5 H, m), 3.90 (2 H, s), 3.06 (1 H, d, J 10.5), 2.99 (1 H, m), 2.87 (1 H, m), 2.75 (1 H, d, J 10.4), 2.25 (1 H, dt, J 13.0, 7.7), 1.83 (1 H, m).

3.2 1-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidine-3-carbonsäure (100 mg) und 3-Chlor-5-fluorobenzylamin (79 mg) werden in einem Milliliter getrocknetem DMSO gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann gibt man o-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (206 mg) und 4-Methylmorpholin (0,124 ml) hinzu. Der Ansatz wird für 2 Stunden bei 25 °C gerührt und dann sofort chromatographisch aufgereinigt.

Man erhält 1-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidin-3-carbonsäure 3-chloro-5-fluorobenzylamid (37 mg) als farblosen amorphen Feststoff.

Beispiel 4

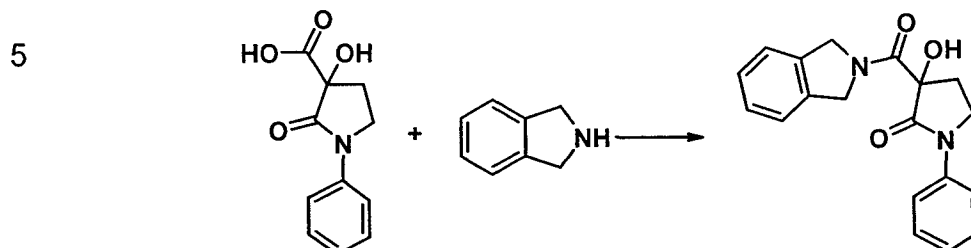
Herstellung von N-[(3-chlor-5-fluor-phenyl)methyl]-4-fluor-3-hydroxy-1-phenylpyrrolidin-3-carboxamid ("B1")



Nach bekannten Methoden und in analoger Weise läßt sich kommerziell erhältliches t-Butyl-3-fluoro-4-oxopyrrolidin-1-carboxylat (Shanghai AQBioPharma) umsetzen und man erhält "B1".

Beispiel 5

Herstellung von 3-(1,3-Dihydro-isoindol-2-carbonyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on ("A267")

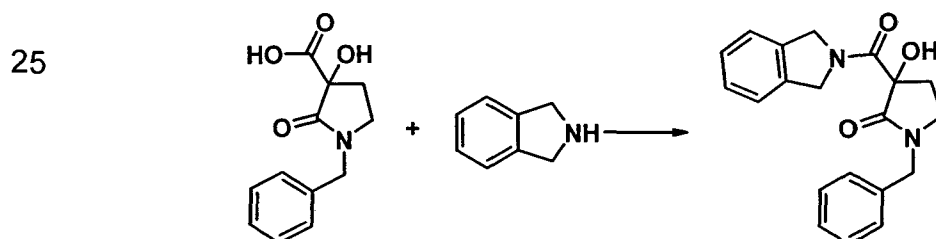


10 Eine Lösung von 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (100 mg) und 2,3-Dihydro-1H-isoindol (66 mg) in N,N-Dimethyl-formamide (1 ml) wird im Eisbad gekühlt. o-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat (206 mg) und 4-Methylmorpholin (0,1 ml) werden

15 zugegeben und die Mischung wird 20 h bei 25 °C gerührt. Man erhält 3-(1,3-Dihydro-isoindol-2-carbonyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on (63 mg).

20 Beispiel 6

Herstellung von 1-Benzyl-3-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-3-hydroxy-pyrrolidin-2-on ("A268")



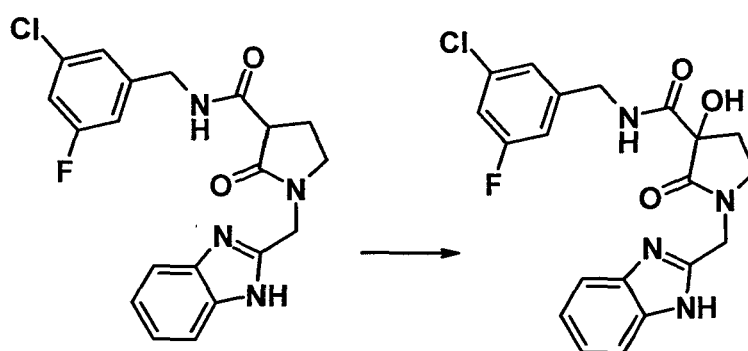
30 Man löst 1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (100 mg) und 2,3-Dihydro-1H-isoindol (62 mg) in N,N-Dimethyl-formamid (1 ml) und kühlt die Lösung auf 0°C ab. o-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat (194 mg) und 4-Methylmorpholin (0,1 ml) werden

35 zugetropft und der Ansatz für 20 Stunden bei 25°C gerührt.

Man erhält 1-Benzyl-3-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-3-hydroxy-pyrrolidin-2-on (57 mg) als farblosen amorphen Feststoff.

Beispiel 7

Herstellung von 1-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid ("A269")



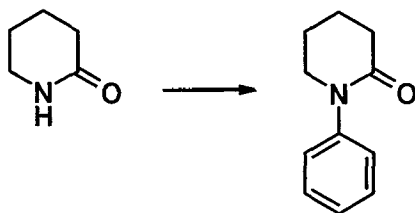
Man löst 1-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid (396 mg) in tert-Butanol (5 ml), Natriumethylat (20%ige Lösung in Ethanol, 0,6 ml) und tert-Butylhydroperoxid (70%ige Lösung in Wasser, 0,2 ml). Die Mischung wird für eine Stunde bei 80°C gerührt und dann eingedampft. Nach dem Versetzen mit gleichen Teilen Wasser und Ethylacetat fällt das Produkt als farbloser Feststoff aus. Man erhält 1-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure 3-chloro-5-fluoro-benzylamid (237 mg).

Beispiel 7

Herstellung von 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid ("A65")

7.1 1-Phenyl-piperidin-2-on:

- 56 -



5

Man löst δ -Valerolactam (2 g) in 1,4-Dioxan (10 mL), gibt Brombenzol (3.32 g) und Cesiumcarbonat (13.2 g) hinzu und verschließt das Reaktionsgefäß.

10

Anschließend leitet man für 15 min Stickstoff durch die Suspension. Dann wird Xantphos (1.16 g) und tris-(Dibenzyliden acetone)dipalladium (0) (1.84 g) hinzugegeben und die Mischung für 12 h auf 100°C erwärmt. Nach beendeter Reaktion werden die bei RT unlöslichen Bestandteile abfiltriert und die Reaktionslösung eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert und man erhält 1.3 g (37%) des Produkts als hellgelben Feststoff;

15

^1H NMR (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);

20

LCMS: Mass found ($M+1$, 176.2);

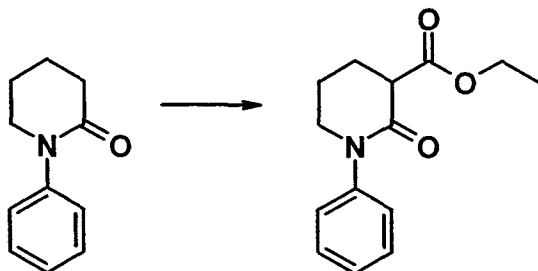
Method: A- 0.1% TFA in H_2O , B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0 ml/min.

Column: X Bridge C8 (50x4.6mm.3.5 μ) + ve mode

Rt (min) : 3.91 Area % 76.24 (max), 74.74(220nm)

25

7.2 2-Oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure ethylester:



30

35

Eine Lösung von 1-Phenyl-piperidin-2-on (1.3 g) in THF (20 mL) wird mit Lithium bis-trimethylsilylamid (1M in THF) (15 mL) bei -78°C unter Stickstoff deprotoniert. Nach einer Stunde wird bei der angegebenen Temperatur Ethyl-

chloroformiat (0.806 g) zugetropft und das Kältebad entfernt. Nach beendeter Reaktion wird mit Eiswasser aufgearbeitet und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit 10% Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und man erhält 600 mg (32%) einer hellbraunen Flüssigkeit;

^1H NMR (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);

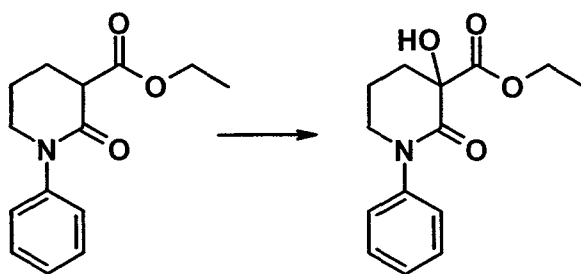
LCMS: Mass found ($M+1$, 248.2)

Methode: A- 0.1% TFA in H_2O , B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0 ml/min.

Column: X Bridge C8 (50x4.6mm.3.5 μ) + ve mode

Rt (min) : 2.61 Area % 96.52 (max), 96.55 (254 nm)

7.3 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure-ethylester:



Eine Lösung von 2-Oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure-ethylester (280 mg) in IPA (10 mL) wird mit Cerchlorid heptahydrat (85 mg) versetzt und für 15 min mit Sauerstoff begast. Nachfolgend wird für 12 h unter O_2 Atmosphäre gerührt. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingedampft und chromatographisch aufgereinigt. Neben dem gezeigten Produkt 100 mg (34%) wird auch das Chloranaloge erhalten;

LCMS: Mass found ($M+1$, 264)

Methode: A- 0.1% TFA in H_2O , B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0ml/min.

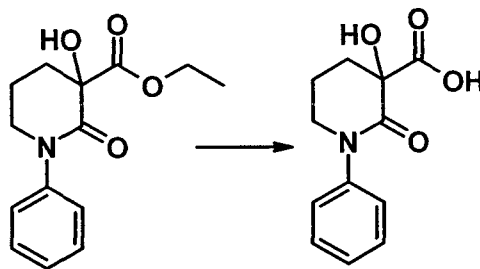
Column: X Bridge C8 (50x4.6mm.3.5u) + ve mode

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

5

7.4 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure:

10



15

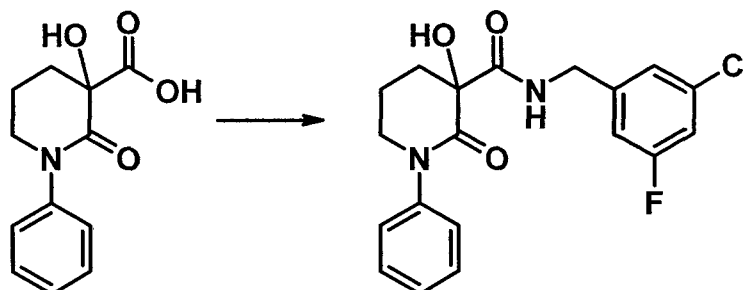
Zu einer Lösung von 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure-ethylester (100 mg) in THF/ H_2O = 8:2 (10 mL) wird $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (32 mg) gegeben und für 1 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird mit 1.5 N HCl Lösung neutralisiert, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und das Produkt als farbloser Feststoff mit 89%iger Ausbeute (80 mg) erhalten.

20

7.5 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid ("A65"):

25

30



35

Eine Lösung von 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure (80 mg) und 3-Chlor-5-fluor-benzylamin (65 mg) in Dichlormethan (15 mL) wird mit

Triethylamine (0.14 mL) und Propanphosphorsäureanhydrid (T3P; 0.33 g) erst bei 0°C, dann bei RT für 1h unter Stickstoff gerührt. Nach beendeter Reaktion wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 10%iger Natriumbicarbonat-Lösung sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Filtration, Eindampfen und

5 Chromatographie erhält man das Produkt mit 12 % Ausbeute (15 mg) als farblosen Feststoff;

LCMS: Mass found (M+1,377.0)

Methode: A- 0.1% TFA in H₂O, B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0 ml/min.

10 Column: X Bridge C8 (50 x 4.6mm.3.5µ) + ve mode

Rt (min) : 4.03 Area % 92.24 (max), 91.79 (220nm)

HPLC:

Method: A: 0.1%TFA in H₂O, B: 0.1%TFA in ACN, Flow Rate:2.0ml/min

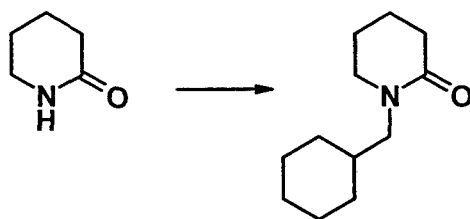
15 COLUMN: XBridge C8 (50X4.6)mm, 3.5 µm

Rt (min) : 4.01 Area % 94.30 (max), 94.44 (220 nm);

Beispiel 8

20 Herstellung von (S)-1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid ("A256") und (R)-1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid ("A263")

25 8.1 1-Cyclohexylmethyl-piperidin-2-on:



Man löst δ-Valerolactam (5 g) in trockenem N,N-Dimethylformamid (25 mL) und gibt diese Lösung bei 0°C zu einer Suspension von Natriumhydrid (2.42 g) in N,N-Dimethylformamid (25 mL). Nach 30 Minuten Rühren bei der

35

angegebenen Temperatur gibt man Brommethylcyclohexan (11.60 g, 65.57 mmol) tropfenweise hinzu. Nachfolgend wird der Ansatz für 8 h bei RT gerührt und zur Aufarbeitung am Rotavapor vollständig eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die
5 über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen werden eingedampft.

Man erhält die Titelverbindung als hellbraune Flüssigkeit;

Ausbeute: 6.6 g (67%);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.21-3.18 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H),
10 2.18 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 1.72-1.54 (m, 11H), 1.20-1.08 (m, 4H), 0.89-0.80 (m, 2H), .

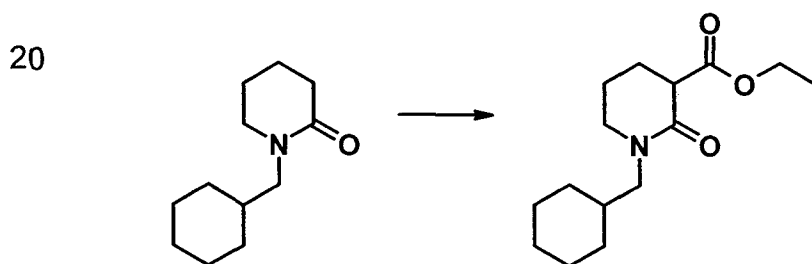
LCMS: Mass found (M+1, 196.2)

Methode: A- 0.1% TFA in H₂O, B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0 ml/min.

15 Column: X Bridge C8 (50x4.6 mm.3.5u) + ve mode

Rt (min) : 3.91 Area % 92.59 (ELSD).

1-Cyclohexylmethyl-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure ethyl ester:



Eine Lösung des zuvor hergestellten 1-Cyclohexylmethyl-piperidin-2-on (6.6 g) in THF (70 mL) wird tropfenweise mit Lithium-bis-trimethylsilylamid (1M in THF; 68 mL) bei -78°C unter Stickstoff versetzt. Nach einer Stunde wird bei der angegebenen Temperatur Ethylchloroformiat (3.67 g) zugetropft und nach
30 beendeter Zugabe das Kältebad entfernt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit Eiswasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit 10%iger Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Der
35 Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert und das Produkt als braune Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 5 g (55%);

^1H NMR (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);

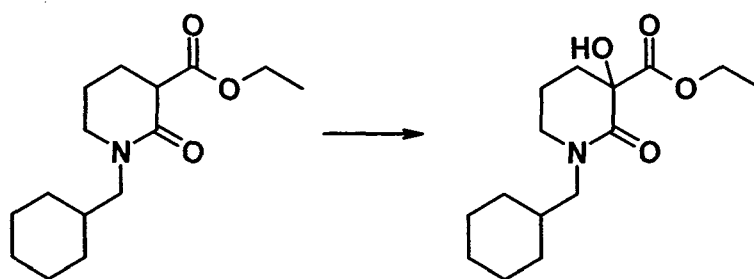
LCMS: Mass found (M+1, 268.2)

Methode: A- 0.1% TFA in H₂O, B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0 ml/min.

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm.3.5u) + ve mode

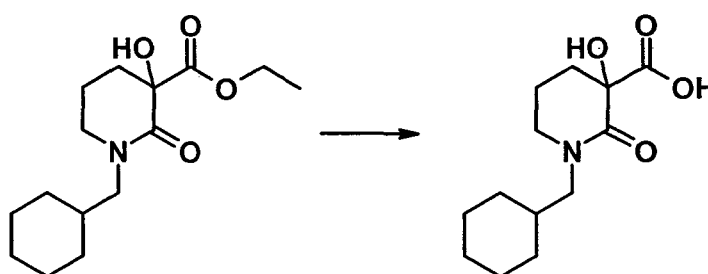
Rt (min) : 4.41 Area % 95.21 (max), 93.63 (220 nm)

1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure ethyl ester:



Eine Lösung von 1-Cyclohexylmethyl-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-ethylester
(2.5 g) in IPA (20 mL) wird mit Cerchlorid heptahydrat (0.697 g) versetzt und
mit O₂ für 15 min begast. Nach 12 h unter O₂ Atmosphäre werden alle
flüchtigen Bestandteile entfernt und der Rückstand an Kieselgel aufgereinigt.

1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure



Der zuvor hergestellte Ester (700 mg) wird in THF/H₂O = 16:4 (20 mL) gelöst und mit LiOH x H₂O (207 mg) versetzt. Nach einer Stunde werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und mit 1.5 N HCl angesäuert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wie beschrieben getrocknet. Ohne weitere Aufreinigung erhält man die

Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit (600 mg, 95%);

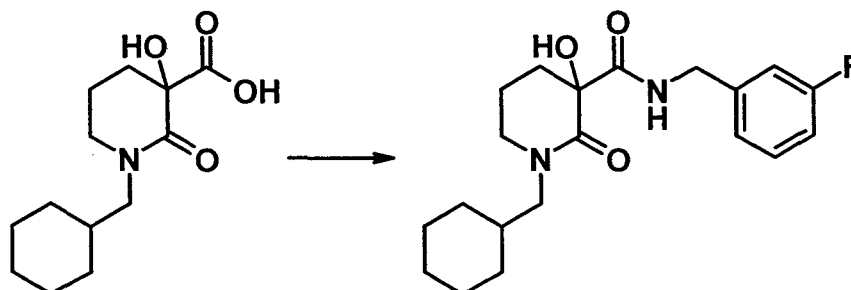
LCMS: Mass found (M+1, 256)

Methode: A- 0.1% TFA in H₂O, B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0ml/min.

Column: X Bridge C8 (50x4.6mm.3.5u) + ve mode

Rt (min) : 6.00 Area % 96.63 (ELSD).

1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid



Eine Lösung von 1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure (200 mg) und 3-Fluorbenzylamin (116 mg) in Dichlormethan (20 mL) wird mit Triethylamin (0.33 mL) und Propanphosphorsäureanhydrid (T3P - 748 g) bei 0°C versetzt. Nach einer Stunde bei RT wird wie beschrieben aufgearbeitet.

Da man teilweise eine Reduktion der Hydroxygruppe beobachtet, wird der Ansatz erneut mit tert-Butylhydroperoxid in tert-Butanol oxidiert.

Nach der üblichen Aufarbeitung wird an der chiralen HPLC aufgereinigt;

Mobile phase: 0.1% DEA in HEXANE/IPA = 60:40

Column: CHIRALPAK AD-H (250x4.6)mm, 5µm

FLOW: 1.0mL/min

Rt (min) : 5.1 & 10.3 Area % 53.43 & 46.56

Man erhält das S-Enantiomer in 3% Ausbeute ("A256");

LCMS: Mass found (M+1,363.3)

Methode: A- 0.1% TFA in H₂O, B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0 ml/min.

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm.3.5μ) + ve mode

Rt (min) : 4.42 Area % 95.85 (max), 95.34 (220 nm)

HPLC:

Methode: A: 0.1%TFA in H₂O, B: 0.1%TFA in ACN, Flow Rate: 2.0 ml/min

COLUMN: XBridge C8 (50 x 4.6) mm, 3.5 μm

Rt (min) : 4.44 Area % 95.49 (max), 95.20 (220 nm);

¹H NMR (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).

Man erhält das R-Enantiomer in 13% Ausbeute ("A263" aus Tabelle)

LCMS: Mass found (M+1,363.3)

Methode: A- 0.1% TFA in H₂O, B- 0.1% TFA in ACN: Flow – 2.0 ml/min.

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm.3.5μ) + ve mode

Rt (min) : 4.45 Area % 96.21 (max), 96.17 (220 nm)

HPLC:

Methode: A: 0.1%TFA in H₂O, B: 0.1%TFA in ACN, Flow Rate: 2.0 ml/min

COLUMN: XBridge C8 (50 xX 4.6) mm, 3.5 μm

Rt (min) : 4.44 Area % 98.19 (max), 97.90 (220 nm)

¹H NMR (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).

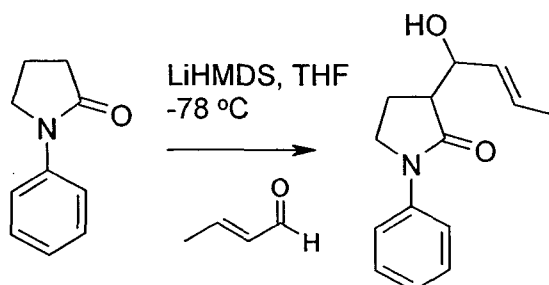
Beispiel 9

Herstellung von (S)-3-((E)-But-2-enoyl)-3-hydroxy-1-phenylpyrrolidin-2-on
("A70")

9.1 (E)-3-(1-hydroxybut-2-en-1-yl)-1-phenylpyrrolidin-2-on

5

10



Kommerziell erhältliches 1-Phenylpyrrolidin-2-on (483 mg) wird in THF (10 mL) gelöst und bei -78 °C mit LiHMDS (3.6 mL, 1M in THF) tropfenweise versetzt. Nach 30 Minuten wird Crotonaldehyd (252 mg) in THF (5 mL) zugetropft und anschließend das Kältebad entfernt. Der Ansatz wird mit NH₄Cl Lösung (5 mL) aufgearbeitet und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird an Kieselgel aufgereinigt. Man erhält einen farblosen Feststoff. (66 %; 455 mg).

15

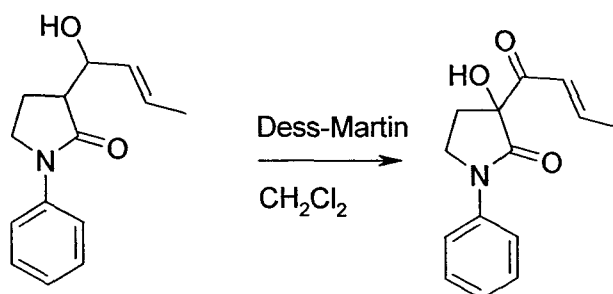
20

¹H NMR: 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) & 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).

25

9.2 (E)-3-(but-2-enoyl)-3-hydroxy-1-phenylpyrrolidin-2-on

30



Eine Lösung von (E)-3-(1-Hydroxybut-2-en-1-yl)-1-phenylpyrrolidin-2-on (226 mg) in Dichlormethan (10 mL) wird bei 0 °C mit Dess-Martin Periodinan (850

35

mg) umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird üblich aufgearbeitet und aufgereinigt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff (75 %, 185 mg);
¹H NMR: 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);
 LCMS: (Methode A) 246.0 (M+H), RT. 3.16 min, 98.5 % (Max), 96.8 % (254 nm).

HPLC: (Methode A) RT 3.3 min, 98.1 % (Max), 95.9 % (254 nm).

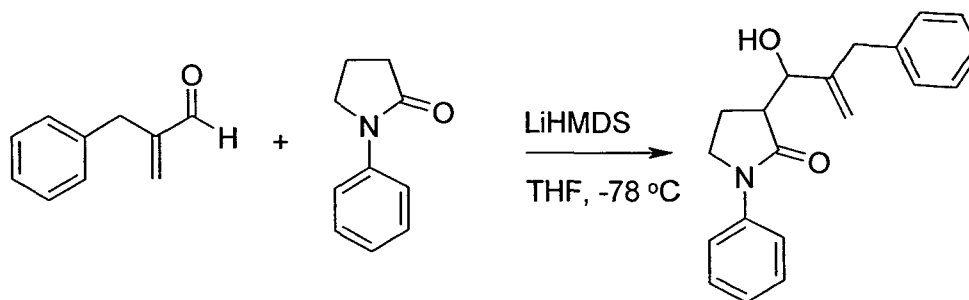
Nach Enantiomerentrennung mittel chiraler HPLC erhält man (S)-3-((E)-But-2-enoyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

Beispiel 10

Herstellung von 3-(2-Benzyl-acryloyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on ("A89")

10.1 3-(2-Benzyl-1-hydroxyallyl)-1-phenylpyrrolidin-2-on



Die Reaktion erfolgt wie oben für den Crotonaldehyd beschrieben.

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: 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),

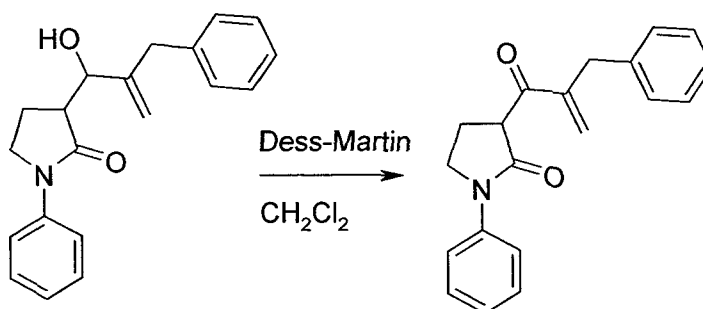
4.30-4.45 (m, 1H), 3.72-7.75 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 3H), 2.85-3.00 (m, 1H), 1.80-2.20 (m, 2H);

LCMS: (Methode A) 308.2 (M+H), RT. 4.71 min, 30.39 % (Max) and 308.2 (M+H), RT. 4.96 min, 42.73 % (Max).

5

10.2 3-(2-Benzylacryloyl)-1-phenylpyrrolidin-2-on

10



15

Die Umsetzung erfolgt analog zu der oben beschriebenen Reaktion, wobei hier nur die schon vorhandene Hydroxy-Gruppe zum Keton oxidiert und nicht, wie oben, auch gleichzeitig die zweite OH-Funktion eingeführt wird.

LCMS: (Methode A) 306.2 (M+H), RT. 4.98 min, 80.6 % (Max), 91.59 % (254 nm);

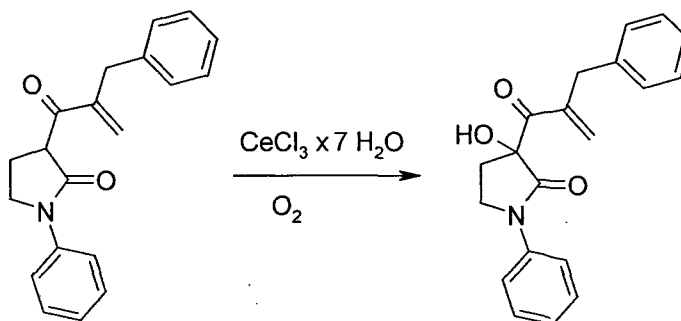
20

^1H NMR: 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).

25

10.3 3-(2-Benzylacryloyl)-3-hydroxy-1-phenylpyrrolidin-2-on

30



35

Zu einer Lösung von 3-(2-Benzylacryloyl)-1-phenylpyrrolidin-2-on (400 mg) und $\text{CeCl}_3 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ (37 mg) in 2-Propanol (15 mL) wird für 30 min Sauerstoff

gegeben und dann 14 h gerührt. Nachfolgend wird wie üblich aufgearbeitet und aufgereinigt.

LCMS: (Methode A) 322.0 (M+H), RT. 4.63 min, 98.2 % (Max), 98.9 % (254 nm);

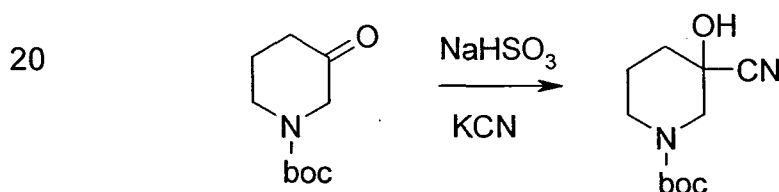
5 HPLC: (Methode A) RT 4.6 min, 99.1 % (Max), 99.6 % (254 nm);

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: 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).

Beispiel 11

15 Herstellung von 1-Benzyl-N-(3-chlor-5-fluorbenzyl)-3-hydroxypiperidin-3-carboxamid ("A301")

11.1 tert-Butyl 3-cyan-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat

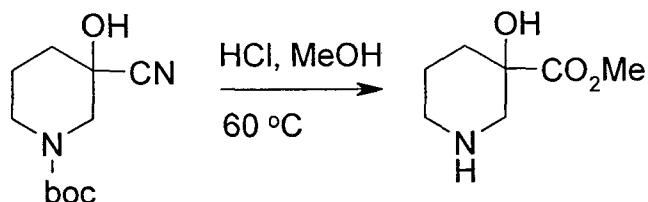


25 Zu einer Lösung von tert-Butyl-3-oxopiperidin-1-carboxylat (5 g) in Wasser / Diethylether (50 : 25 mL) wird NaHSO₃ (3.8 g) gegeben und für 15 min gerührt. KCN (2.4 g) wird anschließend hinzugefügt. Nach beendeter Reaktion werden die Phasen getrennt und das Produkt durch Extraktion und Chromatographie isoliert. Man erhält 4.2 g (74%) eines orangen Feststoffs;

30 LCMS: (Methode A) 100.2 (M+H), RT. 3.32 min, 92.85 % (Max);

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: 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).

35 11.2 3-Hydroxypiperidin-3-carbonsäuremethylester



5

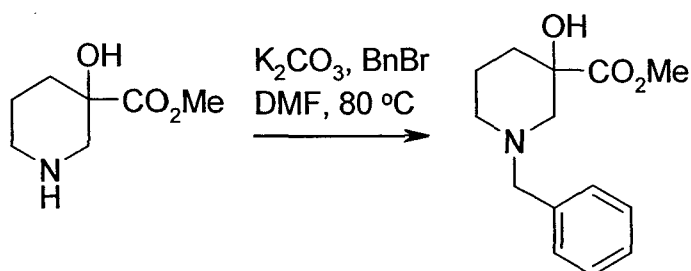
Zu einer Lösung von tert-Butyl 3-cyan-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (4.2 g) in MeOH (40 mL) gibt man konzentrierte HCl (20 mL) und erwärmt die Mischung zum Rückfluß. Nachfolgend wird das Wasser im Vakuum entfernt, mit gesättigter NaHCO₃ Lösung neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert, über

10

Na₂SO₄ getrocknet und nach dem Eindampfen der Rückstand ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

15

11.3 1-Benzyl-3-hydroxypiperidin-3-carbonsäuremethylester



20

Das Rohprodukt aus der vorherigen Stufe wird in 40 mL DMF suspendiert und mit stöchiometrischen Mengen K₂CO₃ und Benzylbromid versetzt. Die Mischung wird für 14 h auf 80 °C erwärmt und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach dem Aufkonzentrieren über Kieselgel gereinigt. Man erhält 400 mg eines gelben Öls;

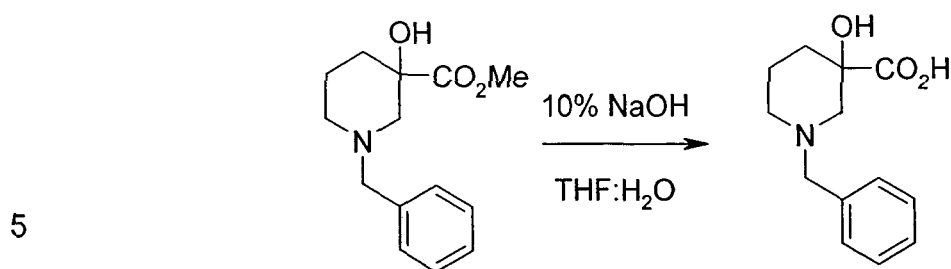
25

30

LCMS: (Methode A) 150.0 (M+H), RT. 1.84 min, 26.66 % (Max).

35

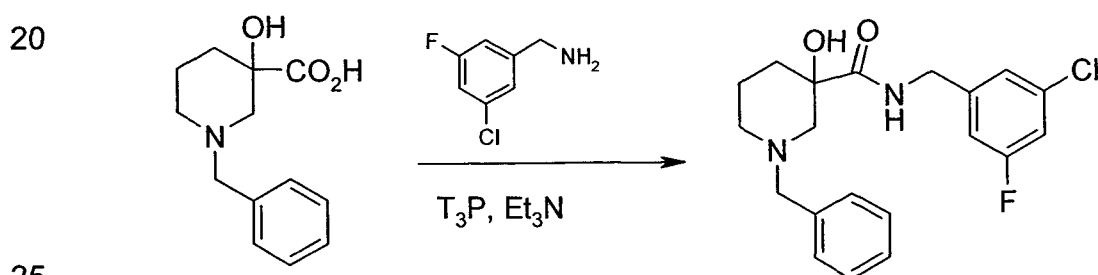
11.4 1-Benzyl-3-hydroxypiperidin-3-carbonsäure



10 Eine Lösung von 1-Benzyl-3-hydroxypiperidin-3-carbonsäuremethylester (400 mg) in THF : H₂O (10 mL, 1:1) wird mit 10 %iger NaOH-Lösung (2 mL) versetzt und bei RT für 3 h gerührt. Nachfolgend wird im Vakuum aufkonzentriert und mit 1.5 N HCl-Lösung neutralisiert. Der Rückstand wird in CH₃OH : CH₂Cl₂ (1:1, 25 mL) suspendiert und der anorganische Rückstand abfiltriert. Nach dem erneuten Eindampfen erhält man 200 mg eines farblosen Feststoffs;

15 ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: 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).

20 11.5 1-Benzyl-N-(3-chlor-5-fluorbenzyl)-3-hydroxypiperidin-3-carboxamid



Die zuvor hergestellte Säure wird mit 3-Chlor-5-fluorbenzylamin unter den beschriebenen Bedingungen zur Amidkupplung mit T3P umgesetzt und wie üblich aufgearbeitet und aufgereinigt;

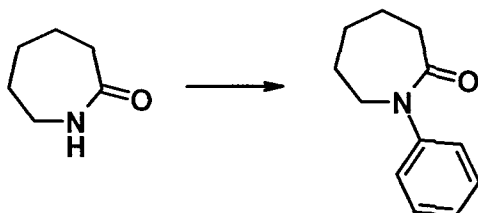
30 LCMS: (Methode A) 378.0 (M+H), RT. 3.56 min, 95.42 % (Max).

Beispiel 12

35 Herstellung von (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid ("A66") und von (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide ("A67")

12.1 1-Phenyl-azepan-2-on:

5



10

Eine Lösung von ϵ -Caprolactam (1 g) in 1,4-Dioxan (10 mL) wird mit Brombenzol (1.66 g) und Cs_2CO_3 (4.3 g) in einem Reaktionsgefäß verschlossen. Die Mischung wird mit N_2 für 15 min entgast. Dann gibt man Xanthphos (0.307 g) und Tris(dibenzylidenaceton)-di-palladium(0) (0.243 g) hinzu und erwärmt auf 100 °C für 12 h. Nach beendeter Reaktion werden unlösliche Bestandteile abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie aufgereinigt. Man erhält 1.2 g (72%) des Produkts als hellgelben Feststoff;

15

LCMS: Mass found (M+1, 190.0)

20

Methode: A-0.1% TFA in H_2O , B-0.1% TFA in ACN: Flow-2.0 mL/min.

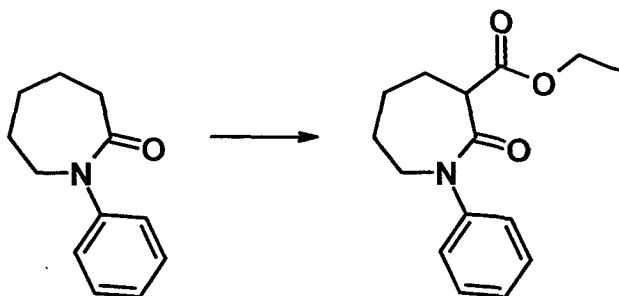
Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm.3.5 μ) + ve mode

Rt (min) : 3.09 Area % 95.94 (Max), 97.13 (254 nm)

25

12.2 2-Oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäureethylester:

30



Zu einer Lösung von 1-Phenyl-azepan-2-on (1.2 g) in THF (20 mL) gibt man bei -78°C Lithium-bis-trimethylsilylamid (1M in THF; 13 mL). Nach einer

35

Stunde bei der angegebenen Temperatur wird tropfenweise Ethylchloroformiat (0.65 g) zugegeben. Nachfolgend läßt man bis zur Vervollständigung der

Reaktion bei RT nachrühren. Nach beendeter Reaktion wird mit Eiswasser aufgearbeitet und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit 10%iger Natriumbicarbonat- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen.

Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung erhält man 300 mg (19%) des Produkts;

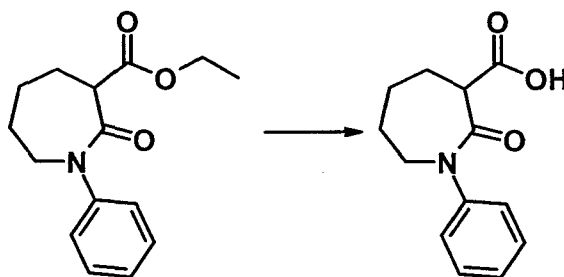
LCMS: Mass found (M+1, 262.2)

Methode: A- 0.1% TFA in H₂O, B-0.1% TFA in ACN: Flow-2.0 mL/min.

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm.3.5 µ) + ve mode

Rt (min) : 3.84 Area % 90.35 (Max), 86.73 (220 nm).

12.3 2-Oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure



Zu einer Lösung von 2-Oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäureethylester (300 mg) in THF/H₂O = 8:2 (15 mL) gibt man LiOH x H₂O (111 mg) und rührt für 1 h. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit 1.5 N HCl Lösung neutralisiert. Die wässrige Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhält das Produkt mit 97% Ausbeute (250 mg);

LCMS: Mass found (M+1, 234.0)

Methode A: 0.1% TFA in H₂O, B: 0.1% TFA in ACN: Flow-2.0 mL/min.

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 µm) + ve mode

Rt (min) : 2.95 Area % 97.57 (Max), 97.38 (220 nm);

HPLC:

Methode A: 0.1%TFA in H₂O, B: 0.1%TFA in ACN, Flow Rate: 2.0mL/min

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6) mm, 3.5 µm

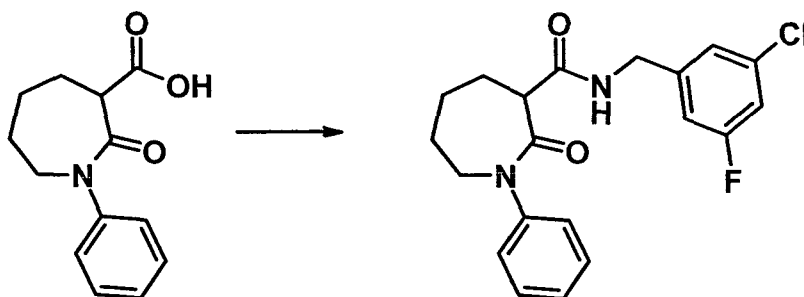
Rt (min) : 2.90 Area % 99.67 (Max), 99.24 (254 nm)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 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).

5

12.4 2-Oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure 3-chlor-5-fluor-benzylamid:

10



15

Zu einer Lösung von 2-Oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure (250 mg) und 3-Chlor-5-fluorbenzylamin (205 mg) in Dichlormethan (15 mL) gibt man bei 0°C Triethylamin (0.74 mL) und Propanphosphorsäureanhydrid (T3P; 1.02 g).

20

Nachdem die Reaktion bei RT zur Vollständigkeit gebracht ist, verdünnt man mit weiterem Dichlormethan und wäscht mit 10%iger Natriumbicarbonat- und gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird wie üblich behandelt und der Rückstand aufgereinigt. Man erhält das Produkt in 87% (350 mg)

Ausbeute als farblosen Feststoff;

LCMS: Mass found (M+1, 375.2)

25

Methode A: 0.1% TFA in H₂O, B: 0.1% TFA in ACN: Flow-2.0 mL/min.

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μ m) + ve mode

Rt (min) : 4.57 Area % 98.66 (Max), 97.22 (220 nm)

HPLC:

30

Methode A: 0.1% TFA in H₂O, B: 0.1% TFA in ACN, Flow Rate: 2.0 mL/min

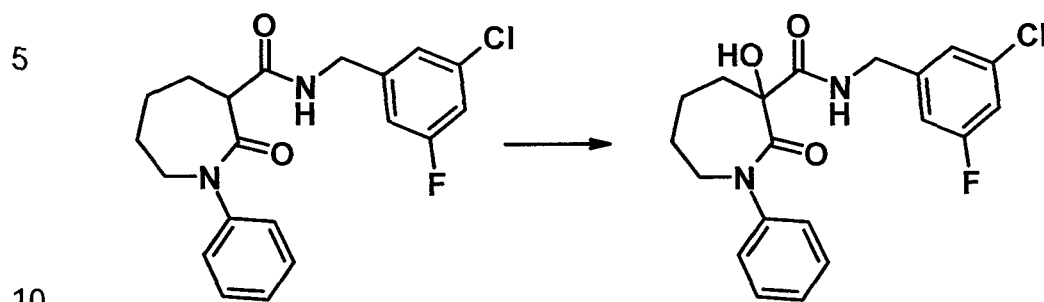
Column: XBridge C8 (50 x 4.6) mm, 3.5 μ m

Rt (min) : 4.63 Area % 97.55 (Max), 97.87 (220 nm);

35

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 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-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure 3-chlor-5-fluor-benzylamid



Zu einer Lösung von 2-Oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid (350 mg) in tert-Butanol (10 mL) gibt man langsam bei 0°C Natriumethoxid (20% in Ethanol) (0.91 mL) und tert-Butylhydroperoxid (70%ige wässrige Lösung; 0.37 mL). Nach beendeter Zugabe wird die Mischung für 1 h bei 75°C gerührt und nach Vervollständigung flüchtige Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase wird wie beschrieben behandelt und der Rückstand an der chiralen HPLC aufgereinigt.

"A66":

LCMS: Mass found (M+1, 391.0)

25 Methode A: 0.1% TFA in H₂O, B: 0.1% TFA in ACN: Flow - 2.0 mL/min.

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5µm) + ve mode

Rt (min) : 4.86 Area % 98.24 (Max), 94.59 (254nm)

HPLC:

30 Methode A: 0.1%TFA in H₂O, B: 0.1%TFA in ACN, Flow Rate: 2.0 mL/min

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6) mm, 3.5 µm

Rt (min) : 5.01 Area % 99.39 (Max), 96.44 (254 nm);

¹H NMR (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).

35

- 74 -

"A67":

LCMS: Mass found (M+1, 391.0)

Methode A: 0.1% TFA in H₂O, B: 0.1% TFA in ACN: Flow- 2.0 mL/min.

Column: X Bridge C8 (50 x 4.6 mm.3.5µm) + ve mode

Rt (min) : 4.86 Area % 98.09 (Max), 95.22 (254nm)

HPLC:

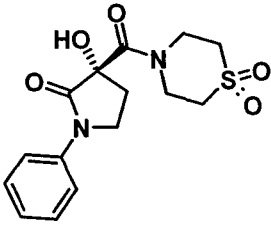
Methode A: 0.1%TFA in H₂O, B: 0.1%TFA in ACN, Flow Rate -2.0 mL/min

Column: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 µm)

Rt (min) : 5.01 Area % 99.15 (Max), 96.19 (254 nm);

¹H NMR (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).

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

Nr.	Struktur / Name	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * (DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) ** 500 MHz	LC-MS; rt; [M+H ⁺]
"A56"	 (S)-3-(1,1-Dioxo-1,6-thiomorpholin-4-carbonyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on		3.73 [475.3]

5

10

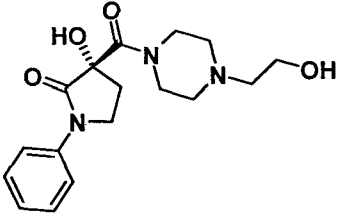
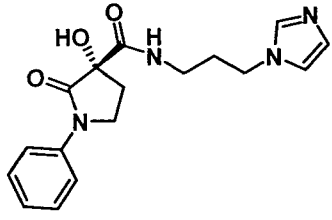
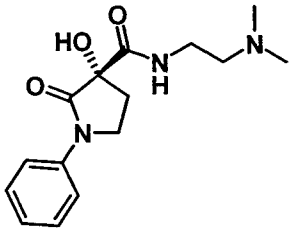
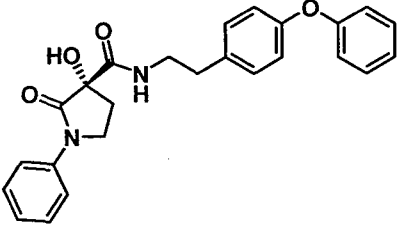
15

20

25

30

35

"A57"	 (S)-3-Hydroxy-3-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-carbonyl]-1-phenyl-pyrrolidin-2-on	1.87 [334.3]
"A58"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid	1.87 [329.3]
"A59"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid	1.82 [292.3]
"A60"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(4-phenoxy-phenyl)-ethyl]-amid	4.75 [417.3]

5

10

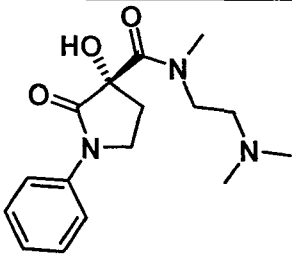
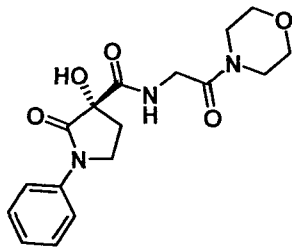
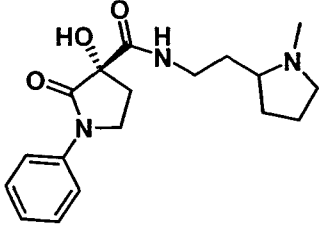
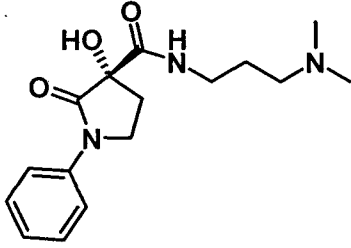
15

20

25

30

35

"A61"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amid	1.94 [306.3]
"A62"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-amid	2.18 [348.3]
"A63"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid	1.99 [332.3]
"A64"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid	1.86 [306.3]

- 77 -

5

10

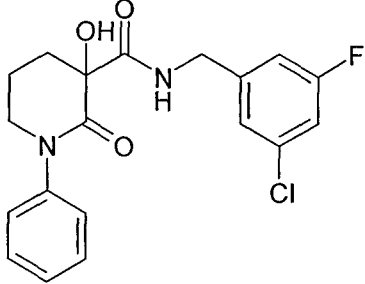
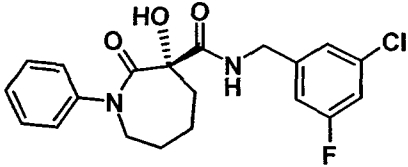
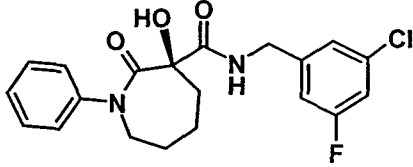
15

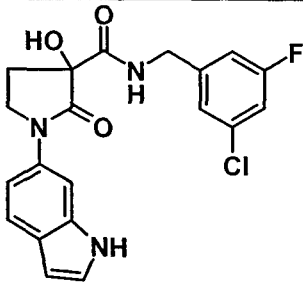
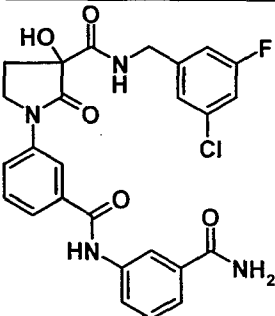
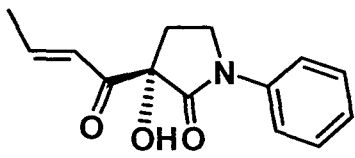
20

25

30

35

"A65"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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)	4.01 [377]
"A66"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	5.01 [391]
"A67"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	11.11 (s, 1H), 8.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.40 (ddd, $J = 2.9, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).	5.01 [391]

5	"A68"	 3-Hydroxy-1-(1H-indol-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	10.44 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 20.2$ Hz, 2H), 7.96 (dd, $J = 22.7, 8.6$ Hz, 3H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H).	4.13 [402]
15	"A69"	 1-[3-(3-Carbamoyl-phenylcarbamoyl)-phenyl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	3.63 [525.2]
30	"A70"	 (S)-3-((E)-But-2-enoyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on	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)	3.26 [246]

35

5

10

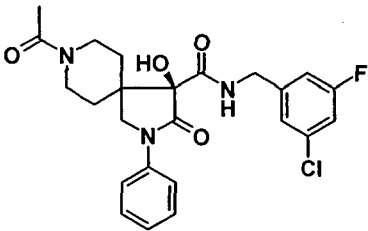
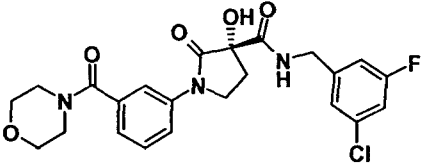
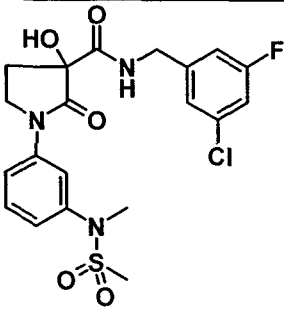
15

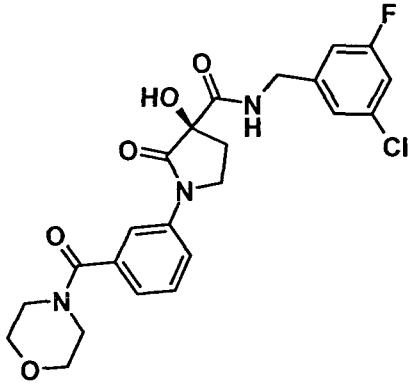
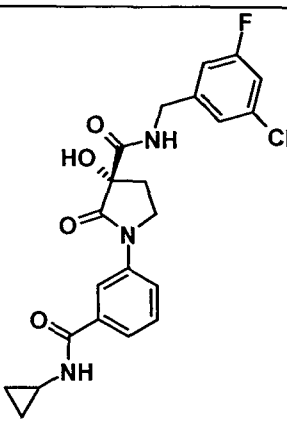
20

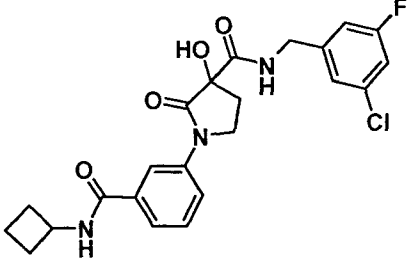
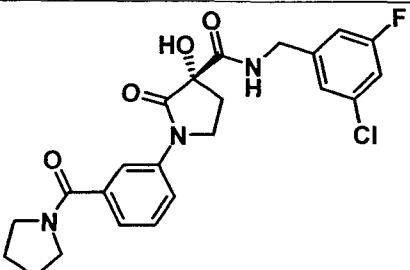
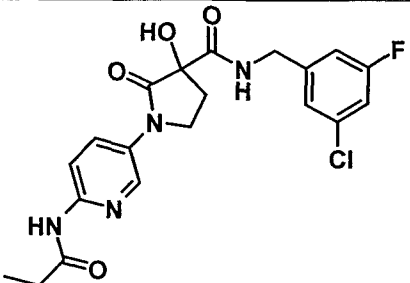
25

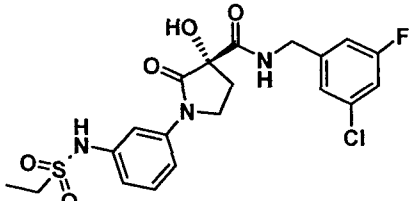
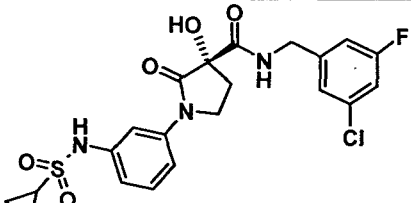
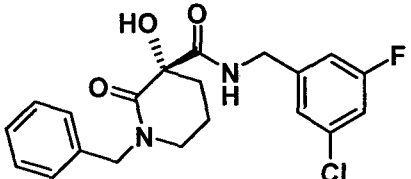
30

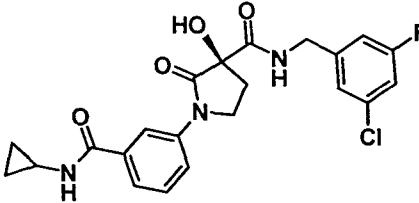
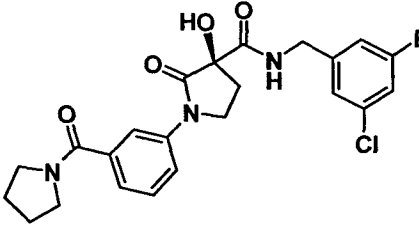
35

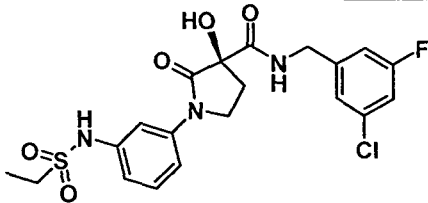
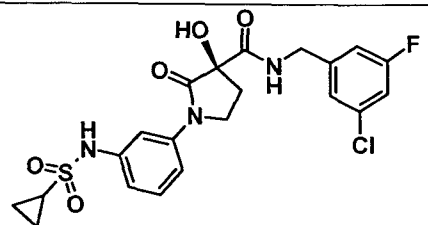
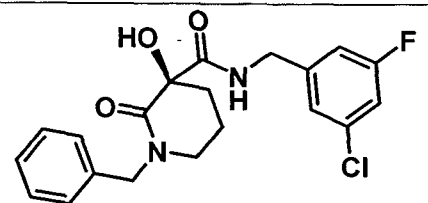
"A71"	 (S)-8-Acetyl-4-hydroxy-3-oxo-2-phenyl-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-4-carboxylic acid-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.78 (dd, $J = 13.6, 6.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 13.1, 5.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 9.5, 5.1$ 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"	 (S)-3-Hydroxy-1-[3-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carboxylic acid-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.74 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.38 (dd, $J = 15.6, 6.7$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 15.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 7.0$ 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"	 3-Hydroxy-1-[3-(methansulfonyl-methyl-amino)-phenyl]-2-oxo-	8.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.37 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 15.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.87	3.96 [470]

	pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	(dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.59 (dt, $J = 11.8, 5.6$ Hz, 1H), 2.13 (dt, $J = 12.9, 7.6$ Hz, 1H).		
5	"A74"	 (R)-3-Hydroxy-1-[3-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.3, 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.38 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 8.4, 5.7$ Hz, 2H), 3.61 (m, 7H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.13 (dt, $J = 12.9, 7.6$ Hz, 1H).	3.67 [476]
10				
15				
20	"A75"	 (S)-1-(3-Cyclopropylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (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), 4.38 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 15.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.91 – 2.77 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.14 (dt, $J = 13.0, 7.7$ Hz, 1H), 0.69 (td, $J = 7.1, 4.7$ Hz, 2H), 0.59 – 0.53 (m, 2H).	3.84 [446]
25				
30				
35				

5	"A76"	 1-(3-Cyclobutylcarbamoyl-phenyl)- 3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3- carbonsäure-3-chlor-5-fluor- benzylamid	8.75 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 4.25 (dd, $J = 15.7, 6.0$ 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).	4.07 [460]
15	"A77"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]- pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor- 5-fluor-benzylamid	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]
30	"A78"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-propionylamino-pyridin-3-yl)- pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor- 5-fluor-benzylamid	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, $J = 8.7$ 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), 4.24 (dd, $J = 15.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 6.1$ Hz,	3.39 [435.2]

	pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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)..		
5	"A79"	 (S)-1-(3-Ethansulfonylamino-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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 – 2.05 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).	3.94 [470]
10				
15				
20	"A80"	 (S)-1-(3-Cyclopropan-sulfonylamino-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
25				
30				
35	"A81"	 (S)-1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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, $J = 15.9, 7.0$	4.55 [391.2]

		fluor-benzylamid	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).	
5	"A82"	 (R)-1-(3-Cyclopropylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
10				
15				
20				
25	"A83"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
30				

5	"A84"	 (R)-1-(3-Ethansulfonylamino-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	9.88 (s, 1H), 8.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (dt, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 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]
15	"A85"	 (R)-1-(3-Cyclopropan-sulfonylamino-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide	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]
25	"A86"	 (R)-1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]

35

5

10

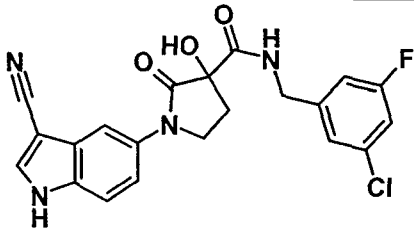
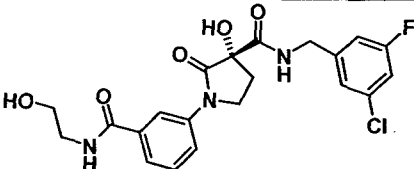
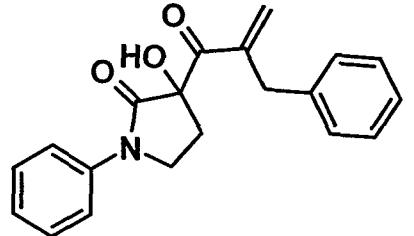
15

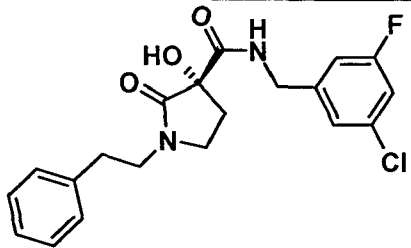
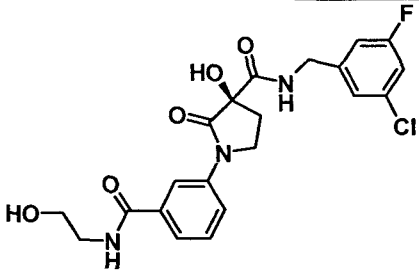
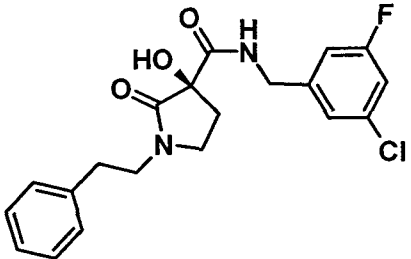
20

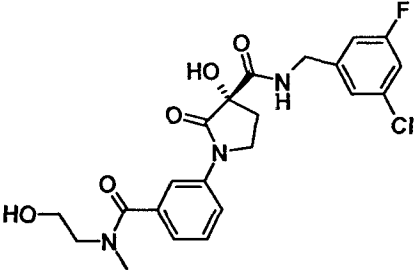
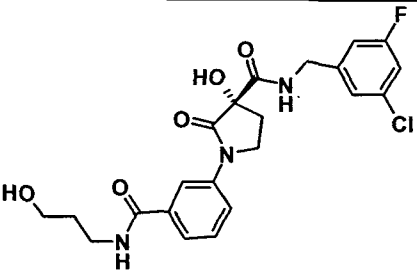
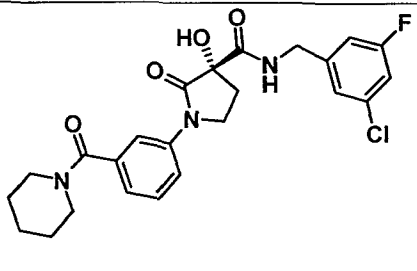
25

30

35

"A87"	 1-(3-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (S)-3-Hydroxy-1-[3-(2-hydroxyethylcarbamoyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
"A89"	 3-(2-Benzyl-acryloyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on		4.63 [322]

5	"A90"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
15	"A91"	 (R)-3-Hydroxy-1-[3-(2-hydroxyethylcarbamoyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
30	"A92"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]

5	"A93"	 (S)-3-Hydroxy-1-{3-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
15	"A94"	 (S)-3-Hydroxy-1-[3-(3-hydroxy-propylcarbamoyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
30	"A95"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[3-(3-hydroxy-propylcarbamoyl)-phenyl]-pyrrolidine-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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, $J =$	4.15 [474]

5

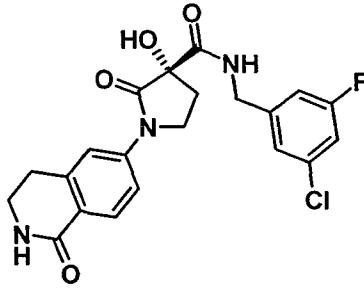
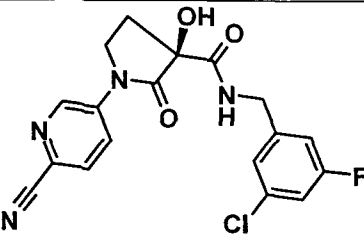
10

15

20

25

30

	(piperidin-1-carbonyl)-phenyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	9.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.38 (dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 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, 1H), 1.69 – 1.34 (m, 6H).	
"A96"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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, 1H), 7.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.38 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.14 (dt, $J = 13.0, 7.7$ Hz, 1H).	3.38 [432]
"A97"	 (S)-1-(6-Cyan-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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, $J = 8.8$ Hz, 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, 1H), 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]

35

5

10

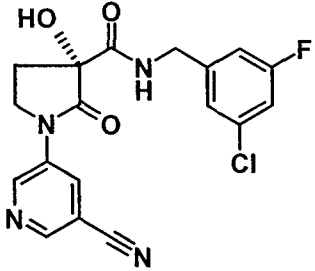
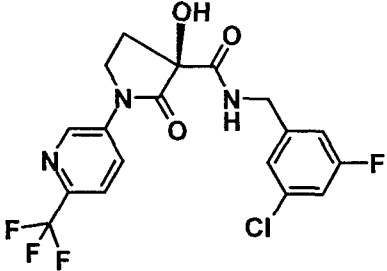
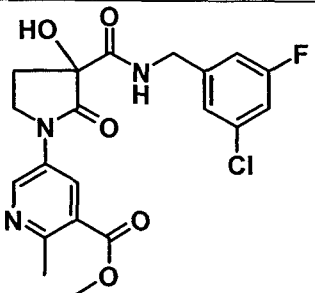
15

20

25

30

35

"A98"	 (R)-1-(5-Cyan-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-2-methylnicotinsäure-methylester	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]

5

10

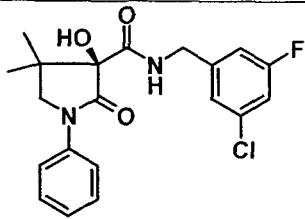
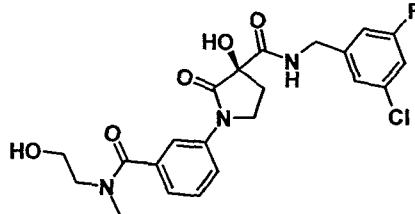
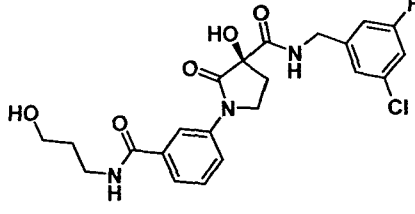
15

20

25

30

35

"A101"	 (S)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (R)-3-Hydroxy-1-{3-[(2-hydroxyethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (R)-3-Hydroxy-1-[3-(3-hydroxypropylcarbamoyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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	3.24 [464]

5

10

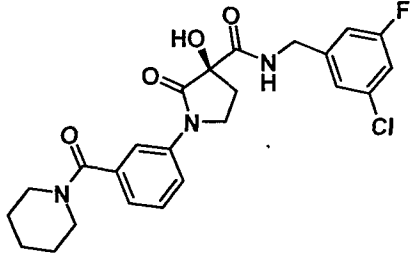
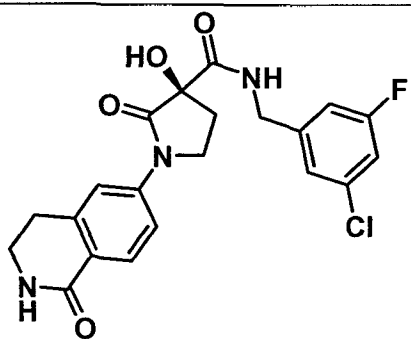
15

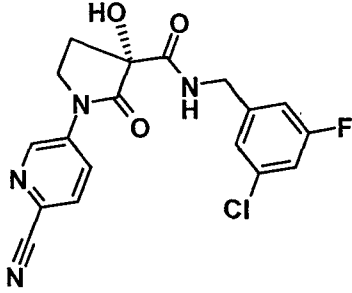
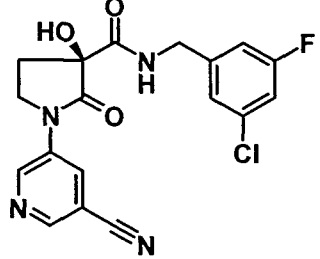
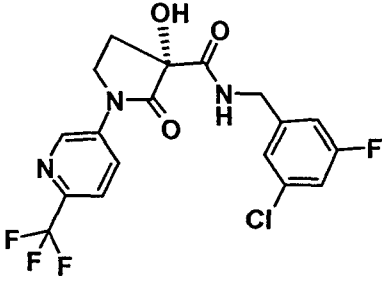
20

25

30

35

		(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).	
"A104"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[3-(piperidin-1-carbonyl)-phenyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (R)-1-(6-Cyan-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
"A107"	 (S)-1-(5-Cyan-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]

5

10

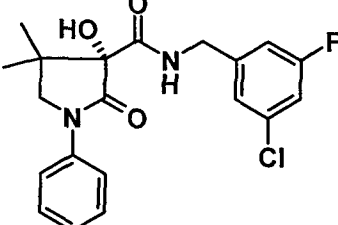
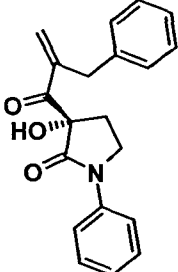
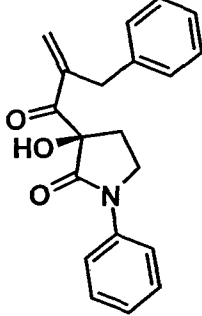
15

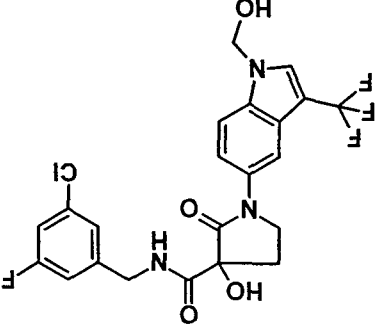
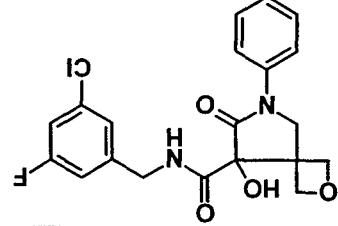
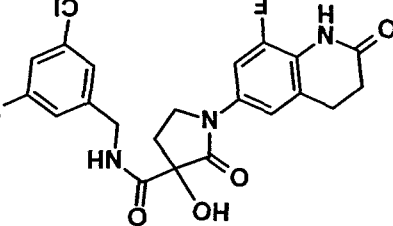
20

25

30

35

"A109"	 (R)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
"A110"	 (S)-3-(2-Benzyl-acryloyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on	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"	 (R)-3-(2-Benzyl-acryloyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on	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]

5	"A112"	 3-Hydroxy-1-(1-hydroxymethyl)-2-(3-trifluoromethyl-1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carboxylic acid benzylamide	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]
10	"A113"	 8-Hydroxy-7-oxo-6-phenyl-2-oxa-6-aza-spiro[3.4]octan-8-carboxylic acid benzylamide	8.97 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.25 (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), 4.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.28 (m, 4H).	4.19 [405]
20	"A114"	 1-(8-Fluor-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carboxylic acid benzylamide	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]
35				

5

10

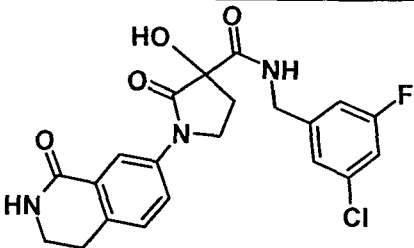
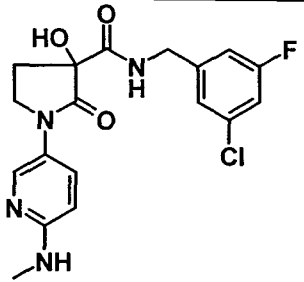
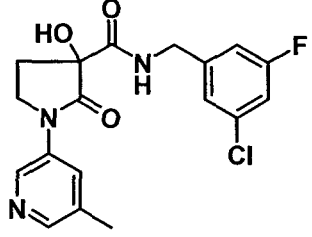
15

20

25

30

35

"A115"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 3-Hydroxy-1-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
"A117"	 3-Hydroxy-1-(5-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]

5

10

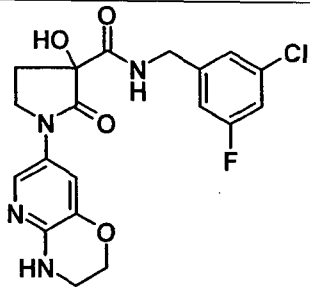
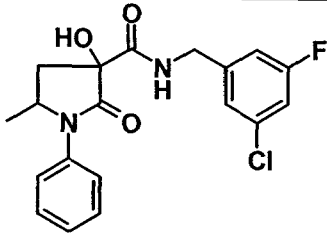
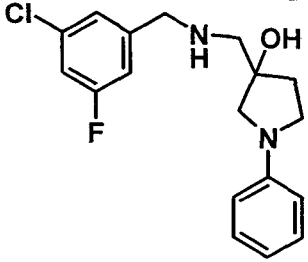
15

20

25

30

35

"A118"	 1-(3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 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"	 3-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.72 (dt, $J = 24.7, 6.3$ Hz, 1H), 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"	 3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-phenyl-pyrrolidin-3-ol	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 (3 H, 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]

5

10

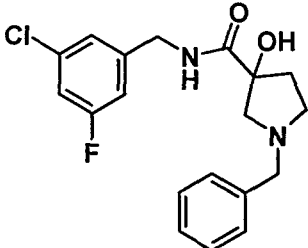
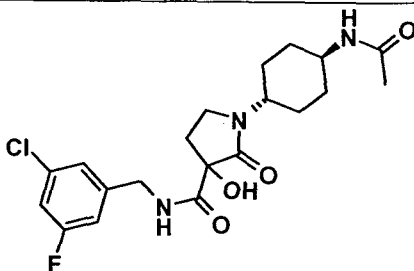
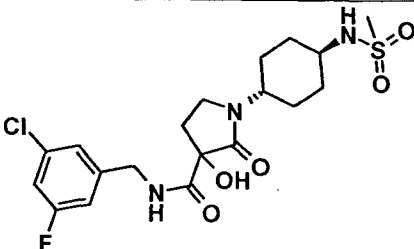
15

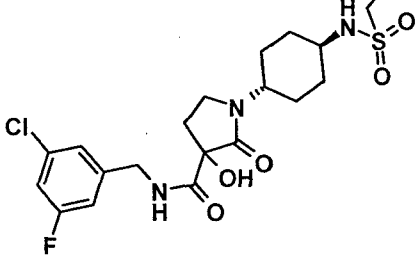
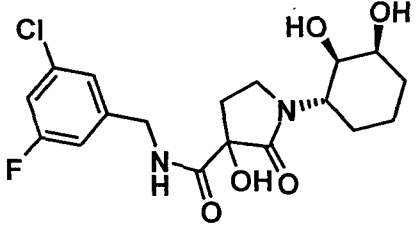
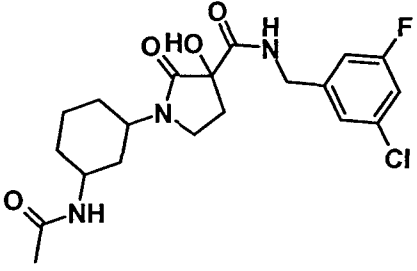
20

25

30

35

"A121"	 1-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	* 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"	 1-(4-Acetylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 8.52 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.36 (dd, J = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 15.8, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 4H), 1.31 – 1.17 (m, 2H).	1.74 [426.1]
"A123"	 3-Hydroxy-1-(4-methanesulfonylamino-cyclohexyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 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, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 3H), 1.66 – 1.52 (m, 4H), 1.34 (m, 2H).	1.81 [462.0]

5	"A124"	 1-(4-Ethansulfonylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
15	"A125"	 1-((1S,2R,3S)-2,3-Dihydroxy-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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]
30	"A126"	 1-(3-Acetylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-	** 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	

5

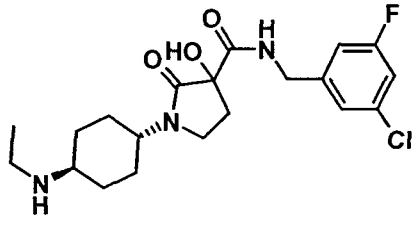
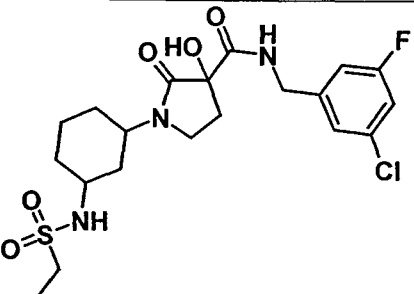
10

15

20

25

30

	benzylamide	– 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).	
"A127"	 1-(4-Ethylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	^{**} 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).	
"A128"	 1-(3-Ethansulfonylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	

35

5

10

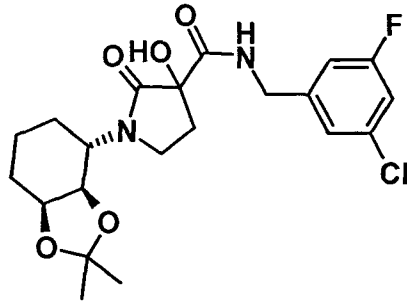
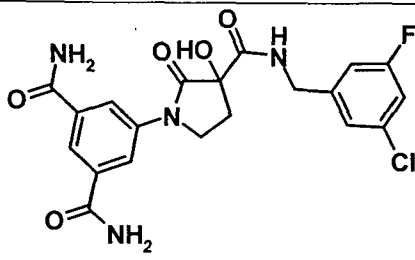
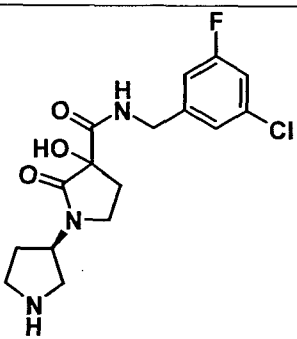
15

20

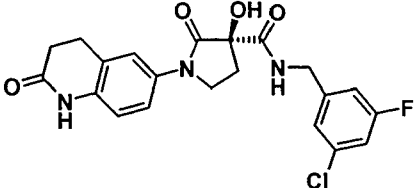
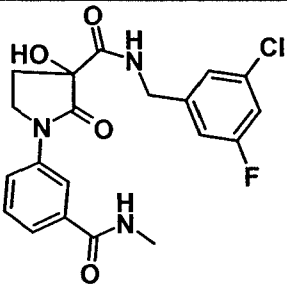
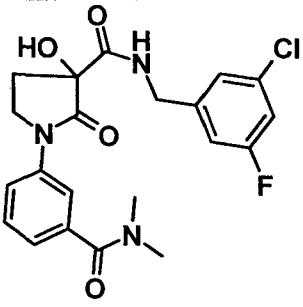
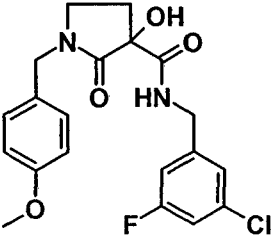
25

30

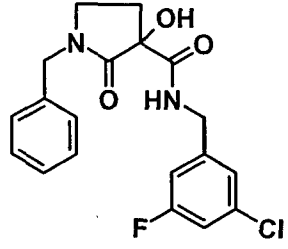
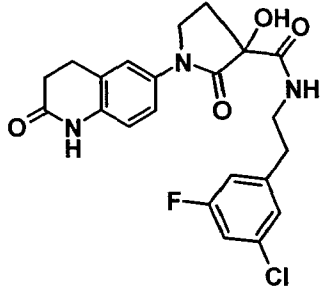
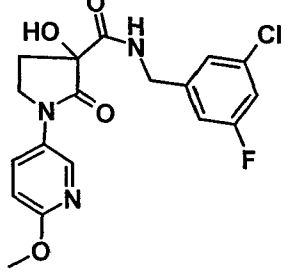
35

"A129"	 1-((3aR,4S,7aS)-2,2-Dimethylhexahydro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	
"A130"	 5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-isophthalamid	** 8.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 8.16 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 26.6$ Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.39 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 15.7, 6.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 14.8, 8.4$ Hz, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.17 (dt, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H).	
"A131"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-[1,3']bipyrrolidinyl-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.58 (dd, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1H), 7.25 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 15.6, 6.0$ 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).	1.44 [356.1]

5

"A132"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
"A133"	 3-Hydroxy-1-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.93 [420.1]
"A134"	 1-(3-Dimethylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.99 [434.1]
"A135"			2.21 [407.1]

35

		3-Hydroxy-1-(4-methoxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	
5	"A136"	 1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.21 [377.1]
15 20	"A137"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	10.05 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 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, 1H). 2.03 [446.1]
25 30 35	"A138"	 3-Hydroxy-1-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.06 [394.0]

5

10

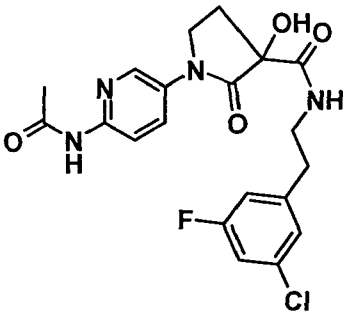
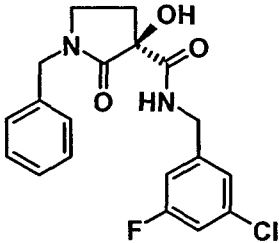
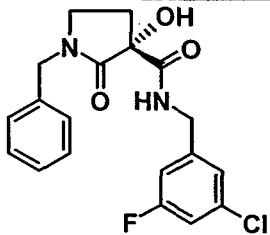
15

20

25

30

35

"A139"	 1-(6-Acetylaminopyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	** 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, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 1H), 6.65 (s, 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"	 (S)-1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.25 [377.0]
"A141"	 (R)-1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.23 [377.0]

5

10

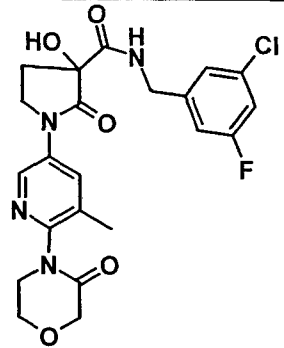
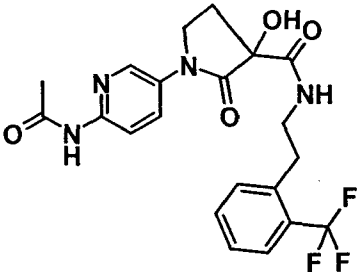
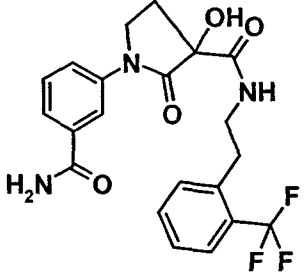
15

20

25

30

35

"A142"	 3-Hydroxy-1-[5-methyl-6-(3-oxo-morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 8.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.28 (dt, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.39 (dt, $J = 18.6, 9.4$ Hz, 1H), 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, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 4H).	2.02 [477.1]
"A143"	 1-(6-Acetyl-amino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-amid	10.50 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 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, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.09 (s, 3H).	2.03 [451.1]
"A144"	 1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-amid	8.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.10 (dt, $J = 12.9, 7.9$ Hz, 1H).	1.98 [436.1]

5

10

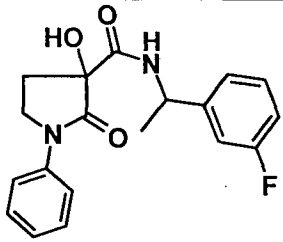
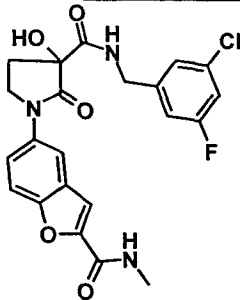
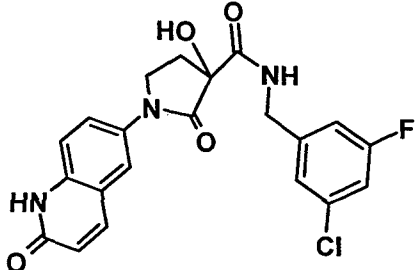
15

20

25

30

35

"A145"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-carbonsäure-[1-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	** 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 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).	2.16 [343.1]
"A146"	 3-Hydroxy-1-(2-methylcarbamoyl-benzofuran-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.11 [460.1]
"A147"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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]

5

10

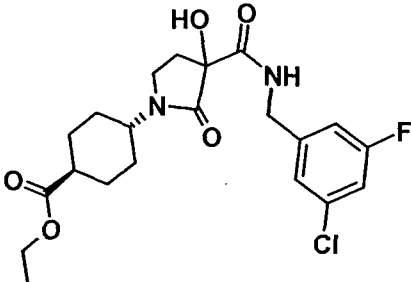
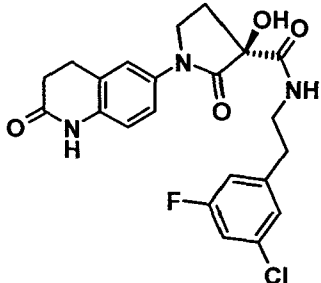
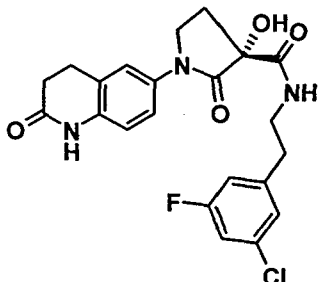
15

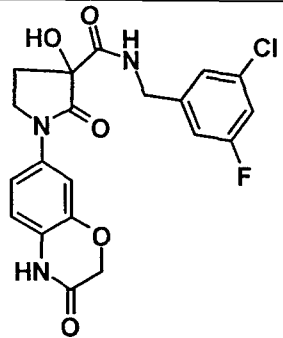
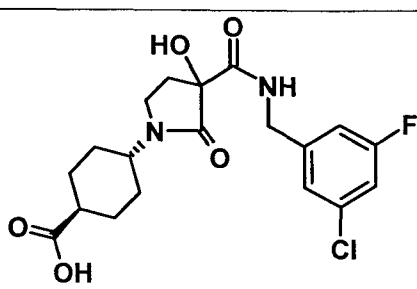
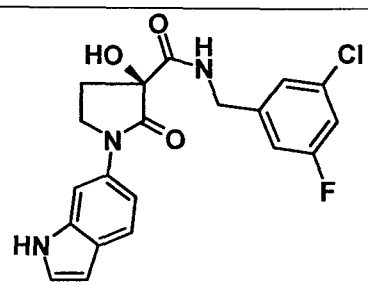
20

25

30

35

"A148"	 4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzyl-carbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexan-carbonsäure-ethylester	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]
"A149"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid		2.08 [446.1]
"A150"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid		2.06 [446.1]

5	"A151"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.08 [434.0]	
15	"A152"	 4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzyl-carbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexancarbonsäure	2.02 [413.1]	
25	"A153"	 (S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]

5

10

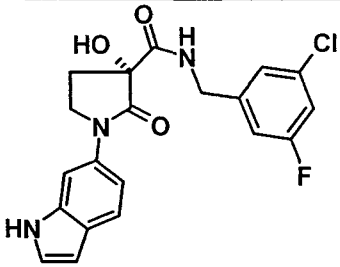
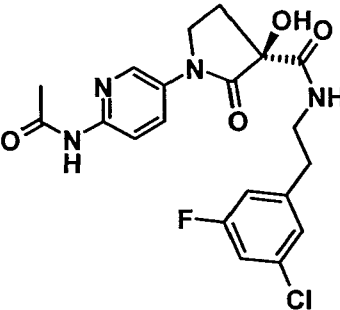
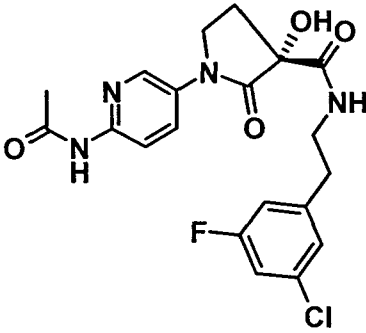
15

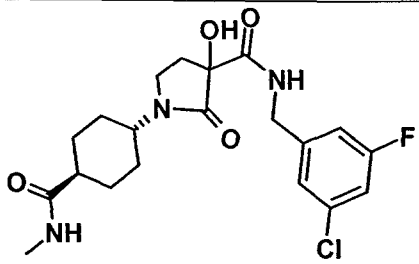
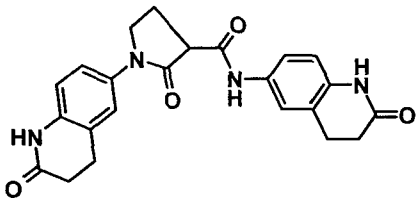
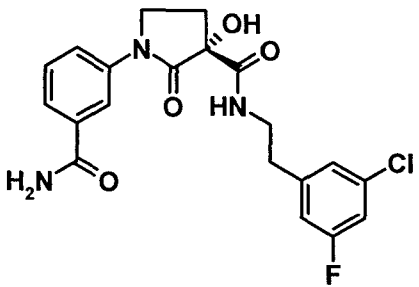
20

25

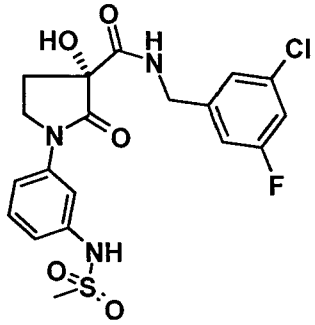
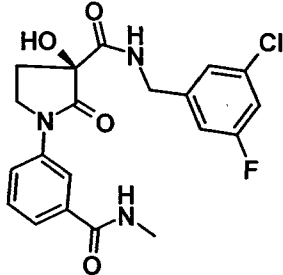
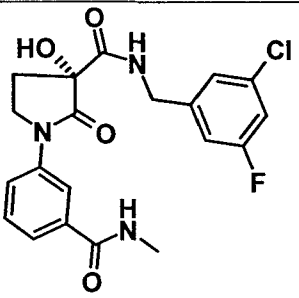
30

35

"A154"	 (R)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-6-yl)- 2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure- 3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.18 [402.0]
"A155"	 (S)-1-(6-Acetylamino-pyridin-3- yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3- carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor- phenyl)-ethyl]-amid	2.04 [435.1]
"A156"	 (R)-1-(6-Acetylamino-pyridin-3- yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3- carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor- phenyl)-ethyl]-amid	2.06 [435.1]

5	"A157"	 3-Hydroxy-1-(4-methylcarbamoyl-cyclohexyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.98 [426.1]
15	"A158"	 2-Oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-amid	** 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]
20	"A159"	 (R)-1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid		2.13 [420.1]

5

"A160"	 (R)-3-Hydroxy-1-(3-methan-sulfonylamino-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
"A161"	 (S)-3-Hydroxy-1-(3-methyl-carbamoyl-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.93 [420.1]
"A162"	 (R)-3-Hydroxy-1-(3-methyl-carbamoyl-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.93 [420.1]

15

20

25

30

35

5

10

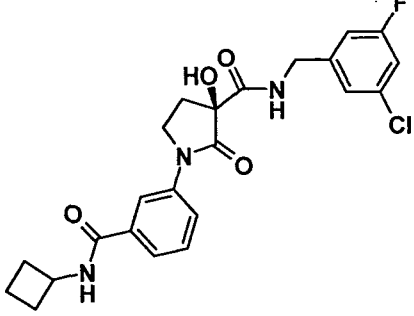
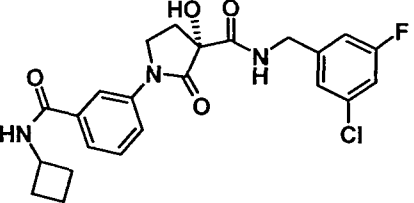
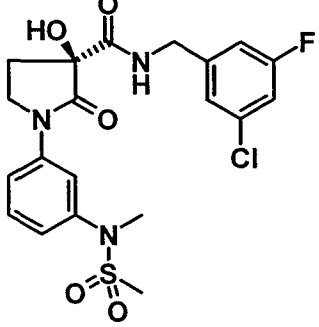
15

20

25

30

35

"A163"	 (S)-1-(3-Cyclobutylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.22 [460.1]
"A164"	 (R)-1-(3-Cyclobutylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.22 [460.1]
"A165"	 (S)-3-Hydroxy-1-[3-(methan-sulfonyl-methyl-amino)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.24 [470.1]

5

10

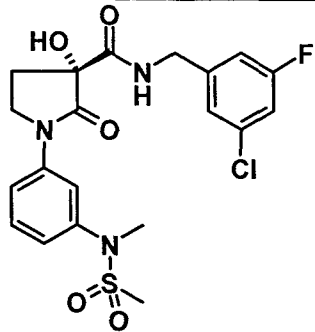
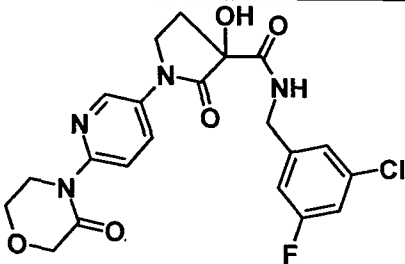
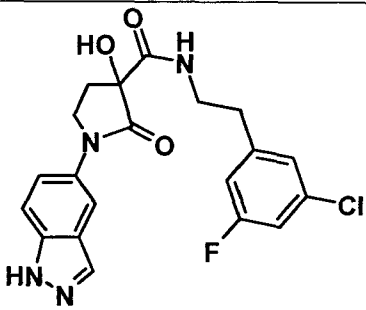
15

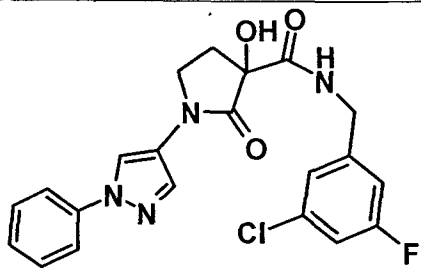
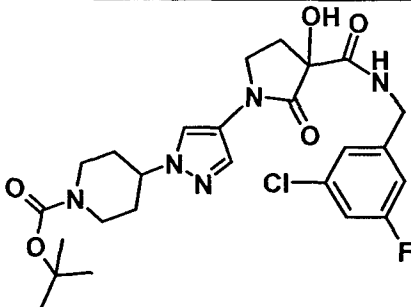
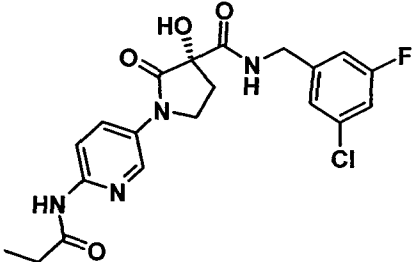
20

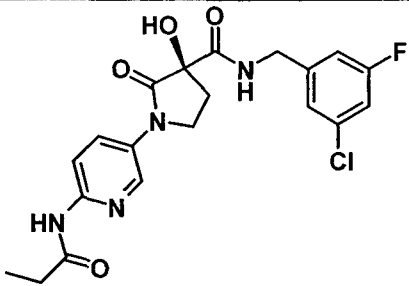
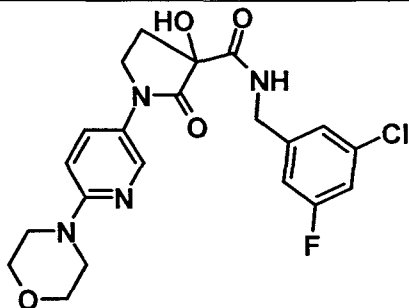
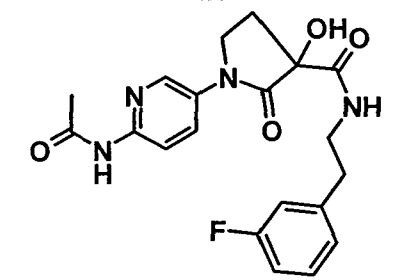
25

30

35

"A166"	 (R)-3-Hydroxy-1-[3-(methanesulfonylmethylamino)phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carboxylic acid 3-chloro-5-fluorobenzylamid		2.19 [470.0]
"A167"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-[6-(3-oxomorpholin-4-yl)pyridin-3-yl]pyrrolidin-3-carboxylic acid 3-chloro-5-fluorobenzylamid		2.14 [463.1]
"A168"	 3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carboxylic acid [2-(3-chloro-5-fluorophenyl)ethyl]amid	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]

5	"A169"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 8.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 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, 1H), 7.11 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 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).	2.28 [429.0]
15	"A170"	 4-{4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzyl-carbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-pyrazol-1-yl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester	** 8.67 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 4.28 – 4.16 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 2.61 (ddd, $J = 12.1, 7.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.14 (ddd, $J = 13.0, 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).	
30	"A171"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-propionylamino-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		3.39 [435.2]

5	"A172"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-propionylamino-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
15	"A173"	 3-Hydroxy-1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.70 [449.1]
25	"A174"	 1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	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]

5

10

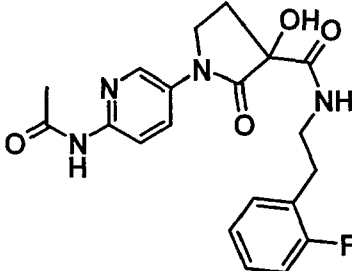
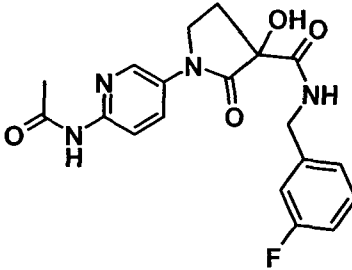
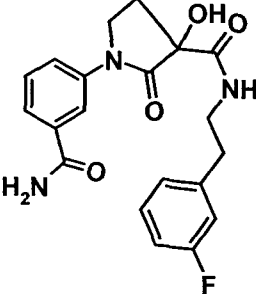
15

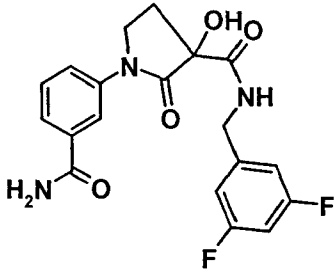
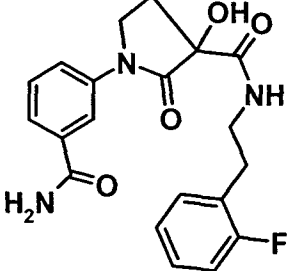
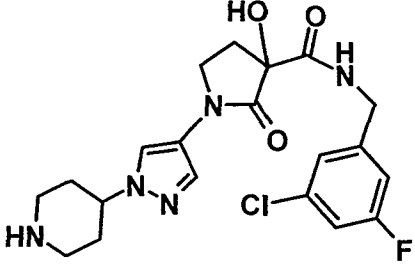
20

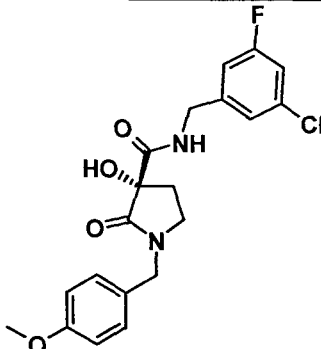
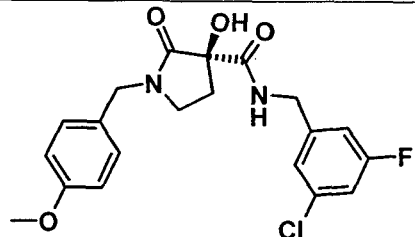
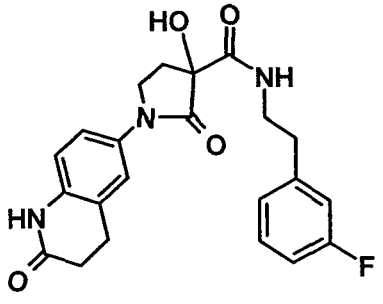
25

30

35

"A175"	 1-(6-Acetylaminopyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	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]
"A176"	 1-(6-Acetylaminopyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid	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"	 1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	** 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]

5	"A178"	 1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid	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]
15	"A179"	 1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	* 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]
30	"A180"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.57 [436.1]

"A181"	 (S)-3-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.11 [407.1]
"A182"	 (R)-3-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.11 [407.1]
"A183"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	10.06 (s, 1H), 7.96 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 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, 1H), 6.55 (s, 1H), 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).	1,72 [412.2]

5

10

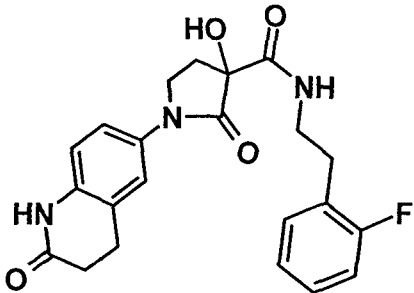
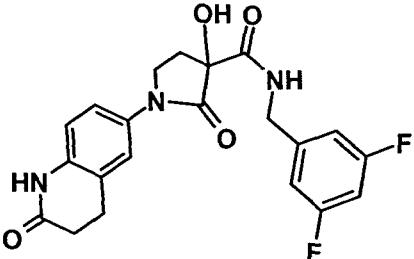
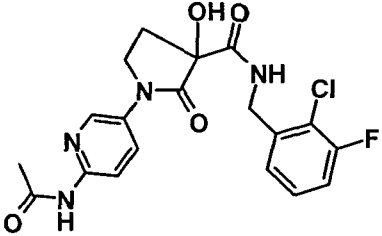
15

20

25

30

35

"A184"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.02 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (dt, <i>J</i> = 7.7, 6.7 Hz, 2H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.77 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.44 (m, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 1H).	1.72 [412.2]
"A185"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid	10.06 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 15.7, 6.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 15.8, 6.0 Hz, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 2H), 2.11 (dt, <i>J</i> = 13.0, 7.6 Hz, 1H).	1.70 [416.1]
"A186"	 1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid	10.50 (s, 1H), 8.65 (dd, <i>J</i> = 5.6, 4.1 Hz, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.42 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 16.2, 5.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 16.1, 5.3 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.18 (dt, <i>J</i> = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H).	1.80 [421.0]

5

10

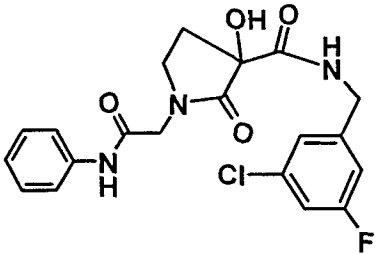
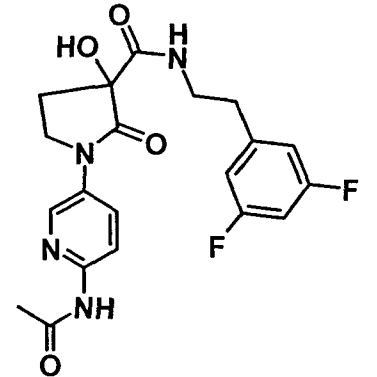
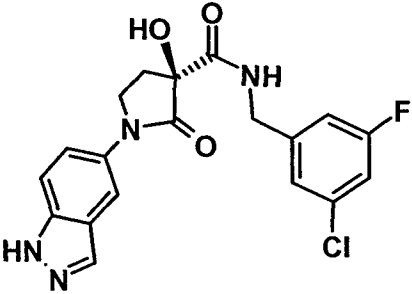
15

20

25

30

35

"A187"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-carbamoylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.41 (dd, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 15.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H).	2.18 [420.0]
"A188"	 1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluorophenyl)-ethyl]-amid	10.49 (s, 1H), 8.63 (dd, $J = 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 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, 1H), 6.94 (dt, $J = 6.2, 3.1$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 3.44 – 3.31 (m, 2H), 2.80 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.08 (s, 3H).	1.80 [419.1]
"A189"	 (S)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.94 [403.0]

5

10

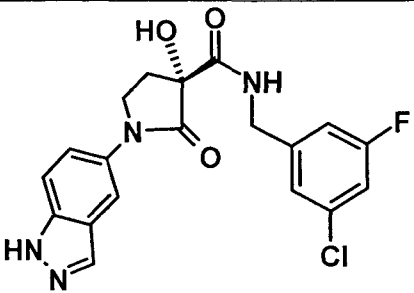
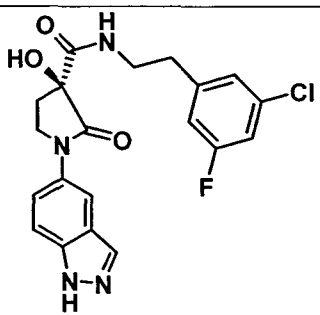
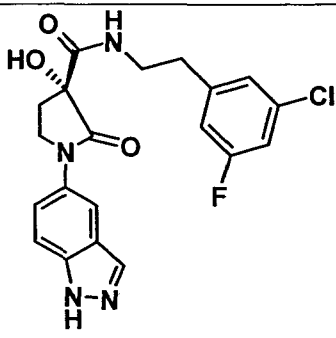
15

20

25

30

35

"A190"	 (R)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	1.94 [403.0]
"A191"	 (S)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	2.01 [417.0]
"A192"	 (R)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	2.01 [417.1]

5

10

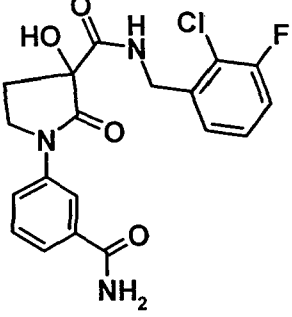
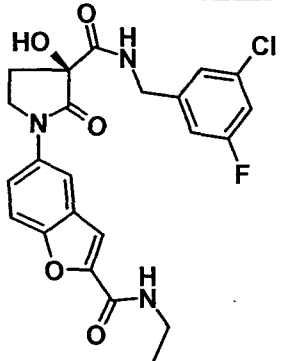
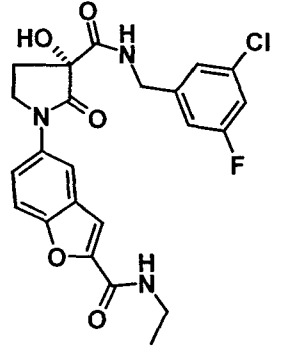
15

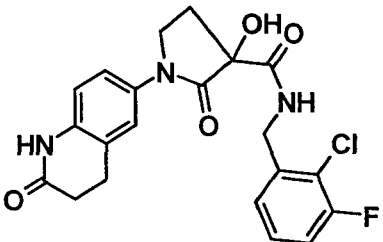
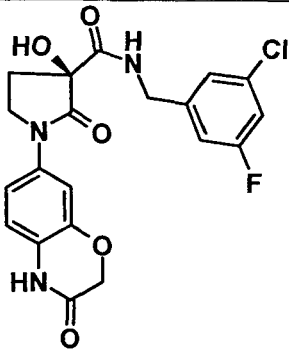
20

25

30

35

"A193"	 1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid	** 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"	 (S)-1-(2-Ethylcarbamoyl-benzofuran-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.17 [474.1]
"A195"	 (R)-1-(2-Ethylcarbamoyl-benzofuran-5-yl)-3-hydroxy-2-		2.17 [474.1]

	oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
"A196"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid	** 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"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oxazin-7-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.08 [434.0]

5

10

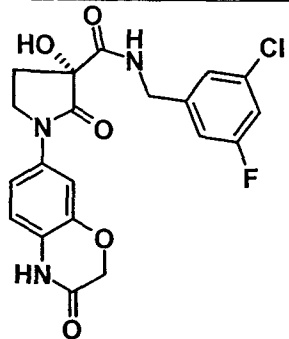
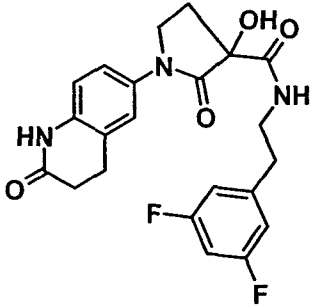
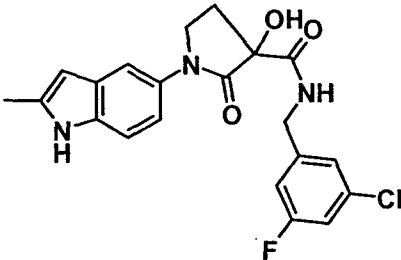
15

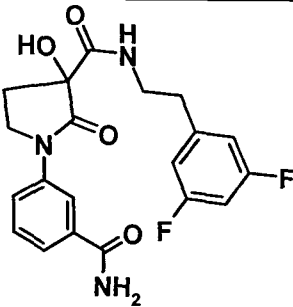
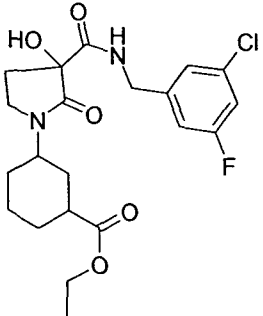
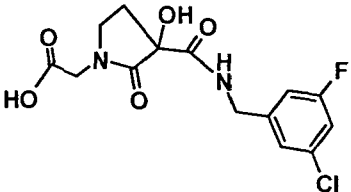
20

25

30

35

"A198"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oxazin-7-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.08 [434.0]
"A199"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid	** 10.06 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 2.4$ 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"	 3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).		
5	"A201"	 1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid	** 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]
15	"A202"	 3-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzyl-carbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexan-carbonsäure-ethylester	** 7.20 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.47 (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]
25				
30	"A203"	 [3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-essigsäure		1.70 [345.0]
35				

5

10

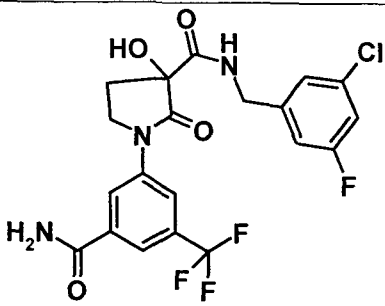
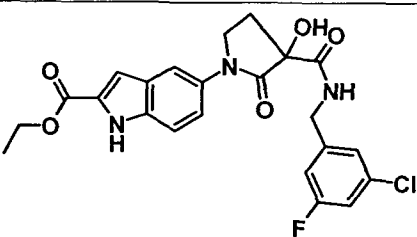
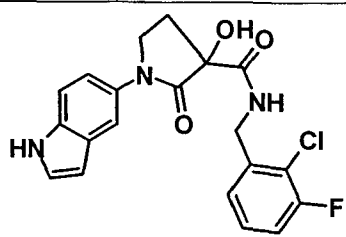
15

20

25

30

35

"A204"	 1-(3-Carbamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.14 [474.0]
"A205"	 5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester	** 8.71 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0$, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 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, 1H), 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, 1H), 2.15 (dt, $J = 12.9$, 7.5 Hz, 1H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).	2.28 [474.1]
"A206"	 3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid	** 11.10 (s, 1H), 8.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.35 (dt, $J = 11.0$, 4.2 Hz, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.46 – 6.41 (m, 1H), 4.46 (dd, $J = 16.2$, 6.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 16.2$, 6.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.21 – 2.12 (m,	2.07 [402.0]

5

10

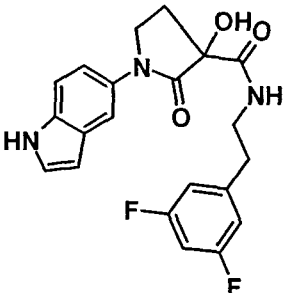
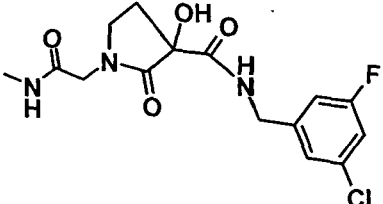
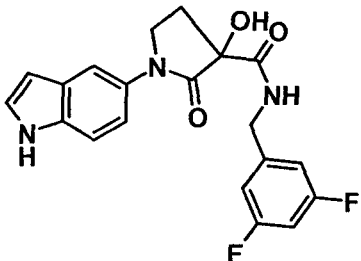
15

20

25

30

35

		1H).	
"A207"	 3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid	** 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).	2.08 [400.1]
"A208"	 3-Hydroxy-1-methylcarbamoyl-methyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	1.74 [358.0]
"A209"	 3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid	** 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	2.00 [386.1]

5

10

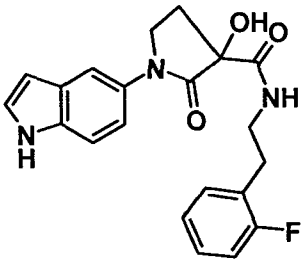
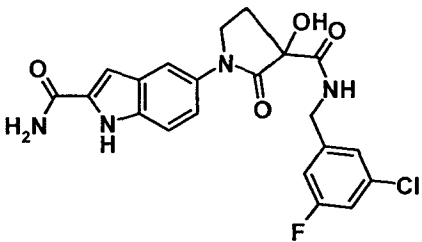
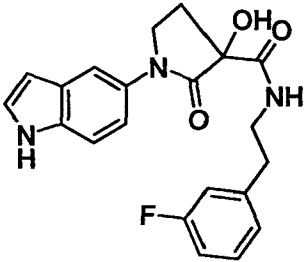
15

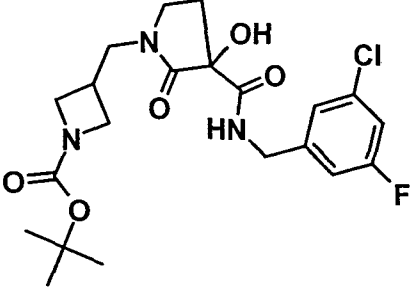
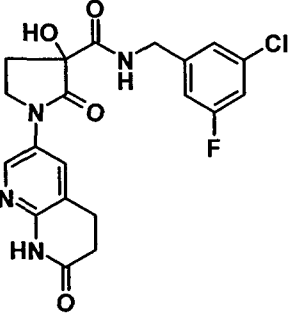
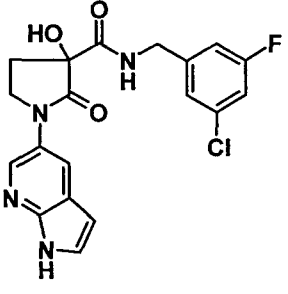
20

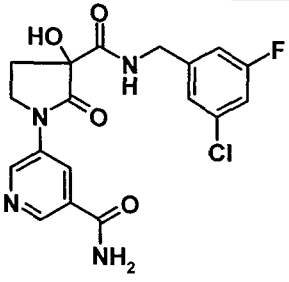
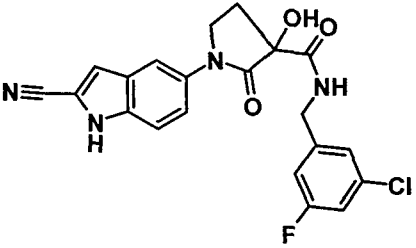
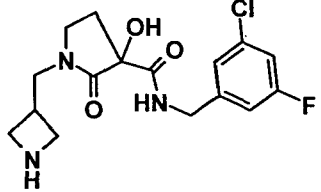
25

30

35

		(ddd, $J = 12.0, 6.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.14 (dt, $J = 12.9, 7.5$ Hz, 1H).	
"A210"	 3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	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).	2.01 [382.1]
"A211"	 5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carboxamid	** 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).	1.91 [445.0]
"A212"		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	2.01 [382.1]

	3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	(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).	
5	"A213"		2.18 [400.1]
10	 3-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzyl)-carbamoyl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester	-	
15	"A214"		3.18 [433]
20	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro[1,8]naphthyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	
25			
30	"A215"		3.2 [403]
35	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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, $J = 15.8,$	

	pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	
5	"A216"	 5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-nicotinamid	2.89 [407]
15	"A217"	 1-(2-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.17 [427.0]
25	"A218"	 1-Azetidin-3-ylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	1.39 [356.1]

5

10

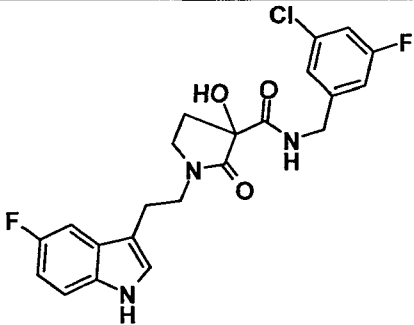
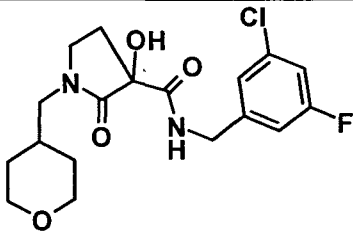
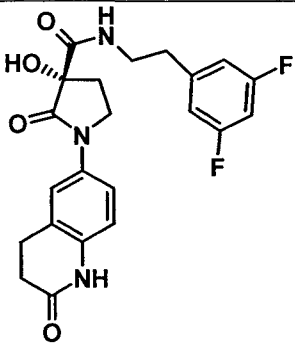
15

20

25

30

35

"A219"	 1-[2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.25 [448.1]
"A220"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	1.86 [385.1]
"A221"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid	1.87 [430.1]

5

10

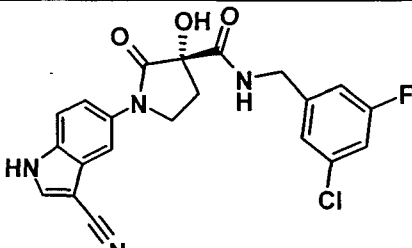
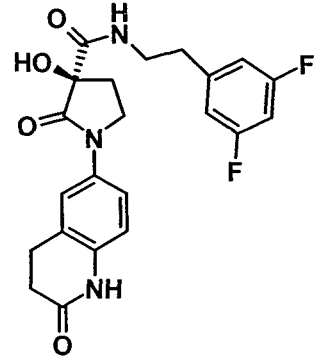
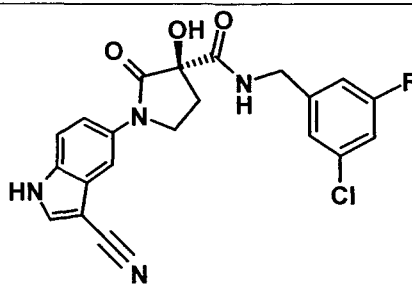
15

20

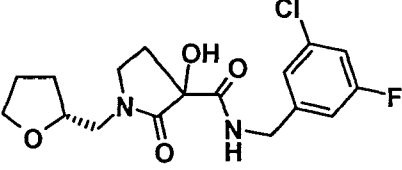
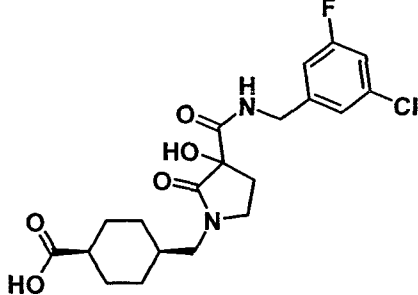
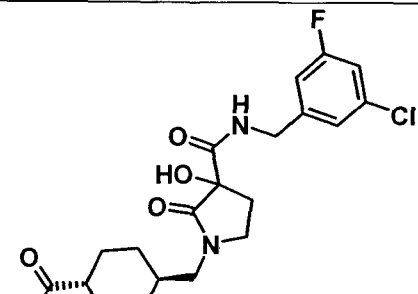
25

30

35

"A222"	 (S)-1-(3-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.07 [427.0]
"A223"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid	1.88 [430.1]
"A224"	 (R)-1-(3-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.07 [427.0]

5

"A225"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.89 [371.1]
"A226"	 4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzyl-carbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure	** 12.01 (s, 1H), 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, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 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, 1H), 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]
"A227"	 4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzyl-carbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure	** 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), 4.37 (dd, $J = 15.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 15.8, 6.0$ 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,	1.89 [427.1]

10

15

20

25

30

35

5

10

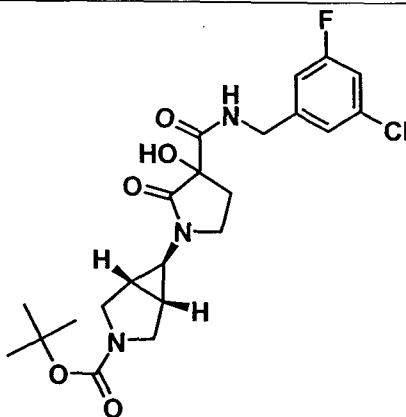
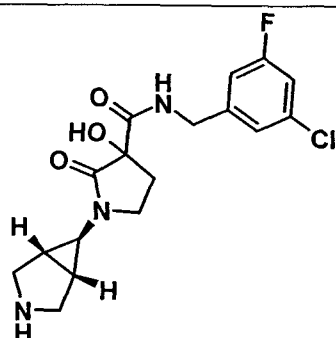
15

20

25

30

35

		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, $J = 15.2, 7.6, 3.7$ Hz, 1H), 1.34 – 1.16 (m, 2H), 1.00 – 0.79 (m, 2H).	
"A228"	 (1S,5R,6S)-6-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure-tert-butylester	** 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 (dd, $J = 15.7, 6.7$ 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).	2.23 [412.0]
"A229"	 1-(1S,5R,6S)-3-Aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	1.42 [368.0]

5

10

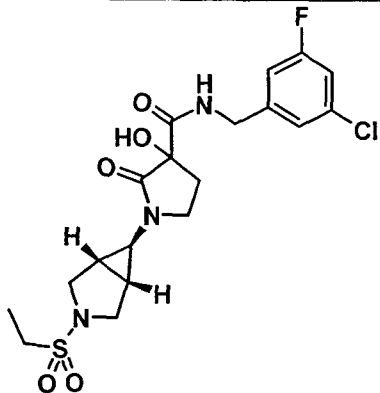
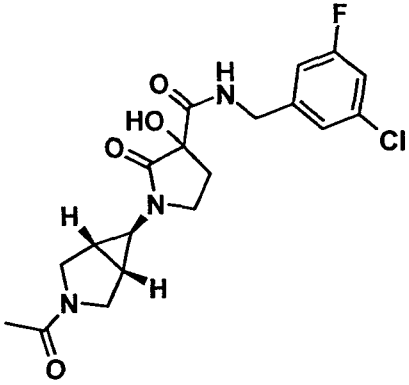
15

20

25

30

35

"A230"	 1-((1S,5R,6S)-3-Ethansulfonyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	1.93 [460.0]
"A231"	 1-((1S,5R,6S)-3-Acetyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	1.75 [410.1]

5

10

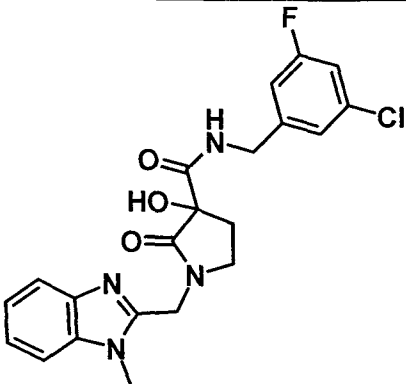
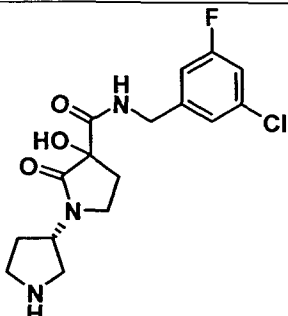
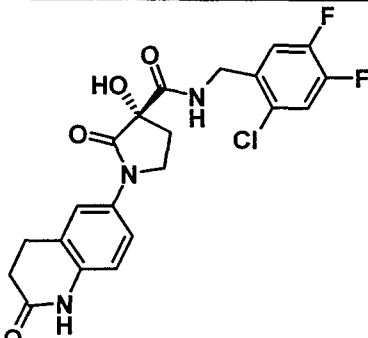
15

20

25

30

35

"A232"	 3-Hydroxy-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	1.78 [431.1]
"A233"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-[1,3']bipyrrolidiny-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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 (br. s, 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).	1.40 [356.1]
"A234"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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	1.93 [450.0]

5

10

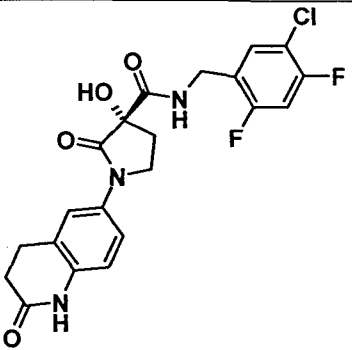
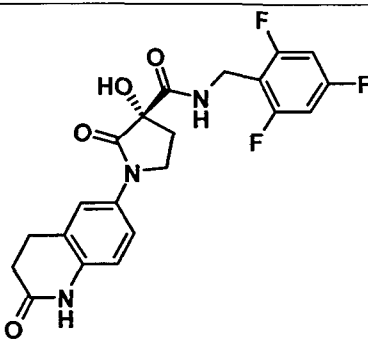
15

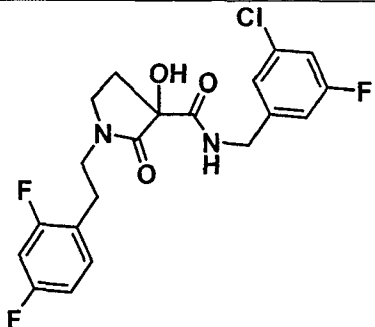
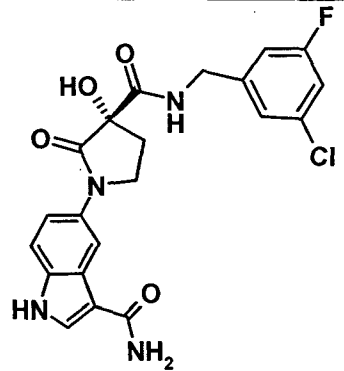
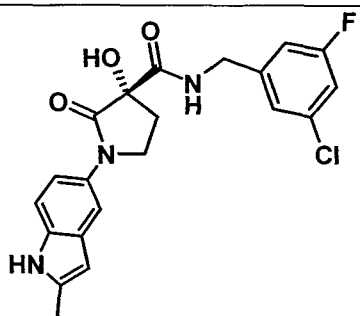
20

25

30

35

	pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-4,5-difluor-benzylamid	(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).	
"A235"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-5-chlor-2,4-difluor-benzylamid	** 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).	1.92 [450.0]
"A236"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,4,6-trifluor-benzylamid	** 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).	1.78 [434.1]

5	"A237"	 1-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-ethyl]- 3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3- carbonsäure-3-chlor-5-fluor- benzylamid	2.31 [427.0]
15	"A238"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor- benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2- oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-3- carboxamid	1.90 [445.0]
25	"A239"	 (S)-3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H- indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3- carbonsäure-3-chlor-5-fluor- benzylamid	2.19 [416.0]

5

10

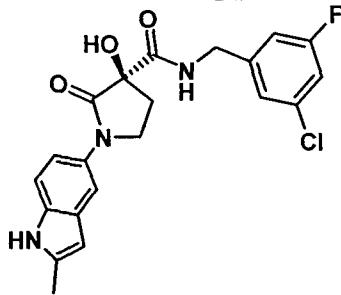
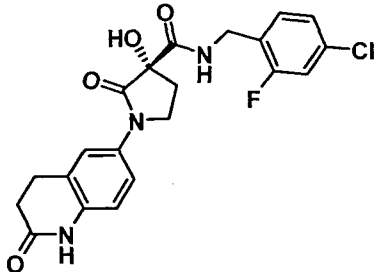
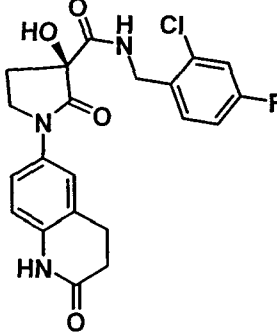
15

20

25

30

35

"A240"	 (R)-3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.19 [416.1]
"A241"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-4-chlor-2-fluor-benzylamid	** 10.06 (s, 1H), 8.54 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.35 (dd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 15.6, 6.1$ Hz, 1H), 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, 1H), 2.44 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 2H), 2.10 (dt, $J = 12.9, 7.7$ Hz, 1H).	1.91 [432.0]
"A242"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-4-chlor-2-fluor-benzylamid	** 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 –	1.88 [432.1]

5

10

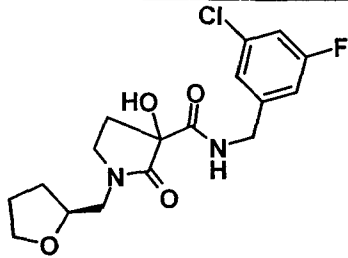
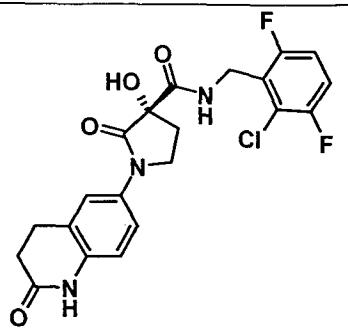
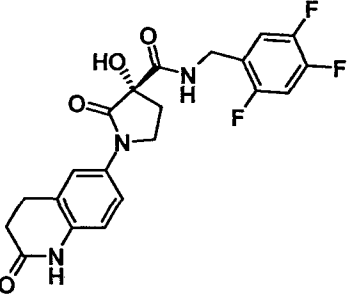
15

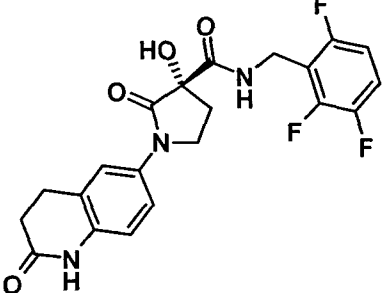
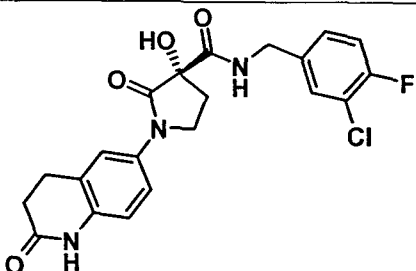
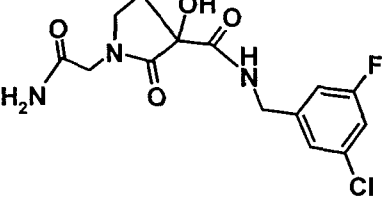
20

25

30

35

	pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-4-fluor-benzylamid	2.55 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 8.3$, 6.8 Hz, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 1H).	
"A243"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	-	1.89 [371.1]
"A244"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3,6-difluor-benzylamid	** 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).	1.85 [450.0]
"A245"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,4,5-trifluor-benzylamid	** 10.08 (s, 1H), 8.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 11.2$, 9.0, 7.2 Hz, 1H), 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,	1.83 [434.1]

		1H), 2.45 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 2H), 2.12 (dt, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H).	
5	"A246"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,3,6-trifluor-benzylamid	** 10.07 (s, 1H), 8.32 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.11 (tdd, $J = 9.2, 3.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.44 (dd, $J = 14.5, 5.8$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 14.5, 5.6$ Hz, 1H), 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, 1H). 1.77 [434.1]
10			
15			
20	"A247"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-4-fluor-benzylamid	** 10.06 (s, 1H), 8.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 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, 1H), 2.44 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 2H), 2.09 (dt, $J = 12.9, 7.7$ Hz, 1H). 1.89 [432.1]
25			
30	"A248"	 1-Carbamoylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-(3-chlor-4-fluor-benzyl)amid	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, $J =$ 1.66 [344.0]
35			

5

10

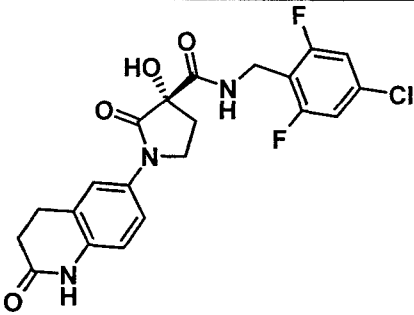
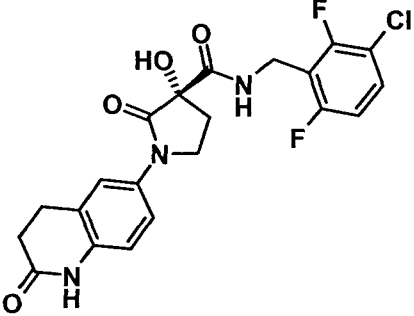
15

20

25

30

35

	3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	
"A249"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-4-chlor-2,6-difluor-benzylamid	** 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).	1.92 [450.0]
"A250"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-2,6-difluor-benzylamid	** 10.06 (s, 1H), 8.31 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 5.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.5, 5.6 Hz, 1H), 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, 1H).	1.88 [450.1]

5

10

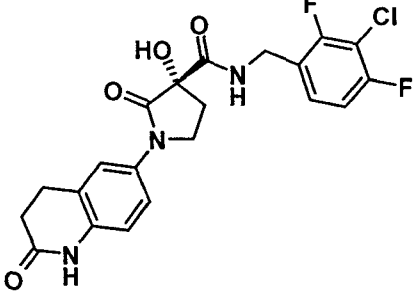
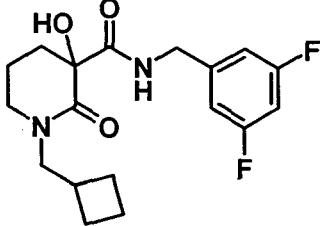
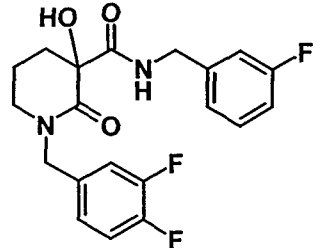
15

20

25

30

35

"A251"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-2,4-difluor-benzylamid	** 10.06 (s, 1H), 8.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.29 (td, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.38 (dd, $J = 15.4, 6.3$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 15.4, 6.0$ Hz, 1H), 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).	1.95 [450.0]
"A252"	 1-Cyclobutylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid	8.49 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.12 – 6.93 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 4.39 (dd, $J = 16.1, 7.1$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 16.1, 5.7$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 13.1, 7.4$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 13.1, 7.3$ Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 4H), 1.75 – 1.62 (m, 2H).	3.93 [353.2]
"A253"	 1-(3,4-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid	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]

5

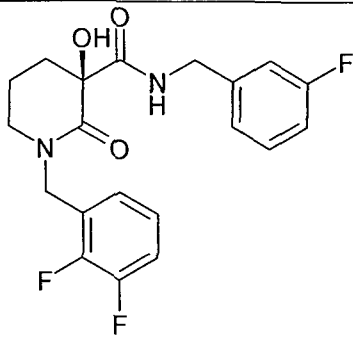
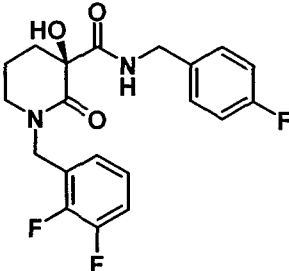
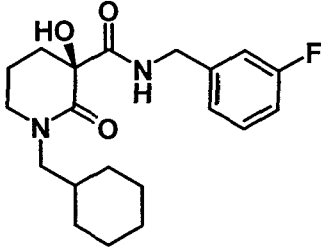
10

15

20

25

30

"A254"	 (S)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid	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"	 (S)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-4-fluor-benzylamid	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"	 (S)-1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid	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]

35

5

10

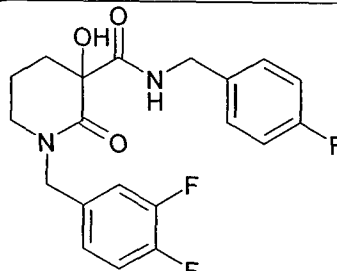
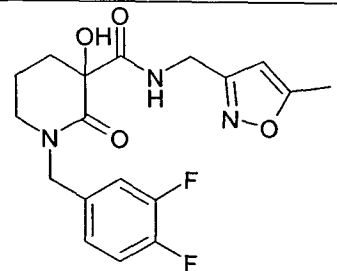
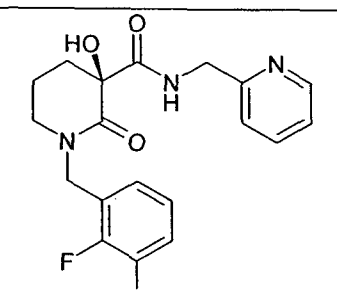
15

20

25

30

35

"A257"	 1-(3,4-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-4-fluor-benzylamid	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"	 1-(3,4-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amid	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"	 (S)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid	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]

5

10

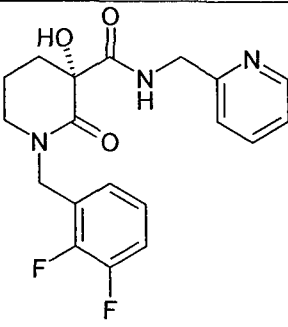
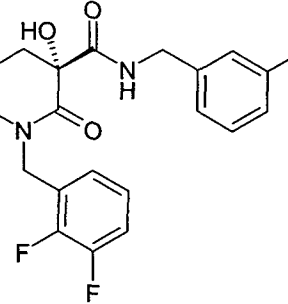
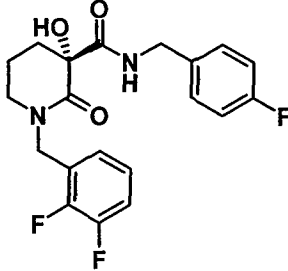
15

20

25

30

35

"A260"	 (R)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid	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"	 (R)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid	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"	 (R)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-4-fluor-benzylamid	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]

5

10

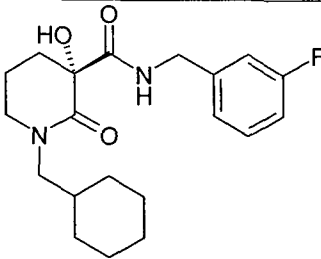
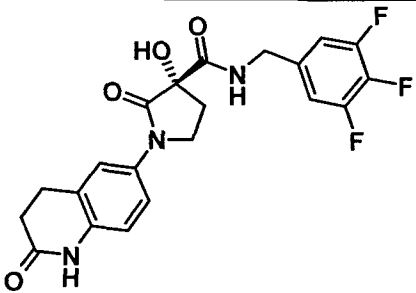
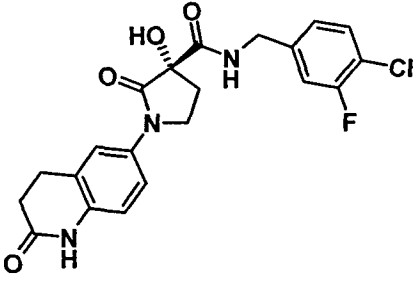
15

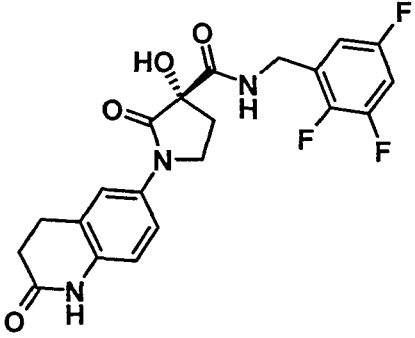
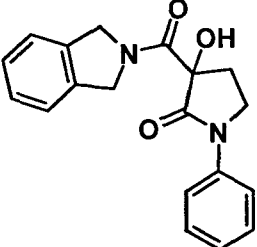
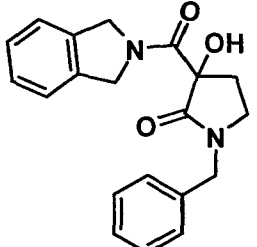
20

25

30

35

"A263"	 (R)-1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid	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), 1.63-1.62 (m, 6H), 1.23-1.13 (m, 3H), 0.89-0.83 (m, 2H).	4.44 [363.3]
"A264"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,4,5-trifluor-benzylamid	^{**} 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"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-4-chlor-3-fluor-benzylamid	^{**} 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),	1.90 [432.0]

		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).	
5	"A266"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,3,5-trifluor-benzylamid	** 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, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.11 (dt, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H). 1.83 [434.1]
10			
15			
20	"A267"	 3-(1,3-Dihydro-isoindol-2-carbonyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on	^1H (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]
25			
30	"A268"	 1-Benzyl-3-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-3-hydroxy-pyrrolidin-2-on	* 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]
35			

5

10

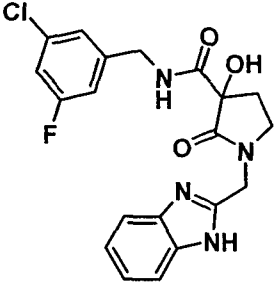
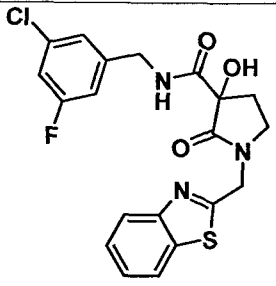
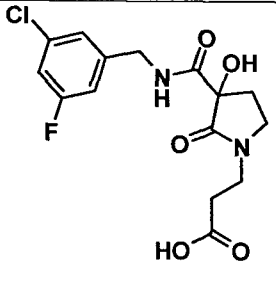
15

20

25

30

35

"A269"	 1-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)- 3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3- carbonsäure-3-chlor-5-fluor- benzylamid	* 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"	 1-Benzothiazol-2-ylmethyl-3- hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3- carbonsäure-3-chlor-5-fluor- benzylamid	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), 2.54 (1 H, m), 2.05 (1 H, dt, J 13.1, 7.0).	2.16 [434.0]
"A271"	 3-[3-(3-Chlor-5-fluor- benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2- oxo-pyrrolidin-1-yl]-propionsäure	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ / TFA-d₁) 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, m), 2.48 (3 H, dt, J 7.3, 6.0), 2.01 (1 H, m).	1.67 [359.0]

5

10

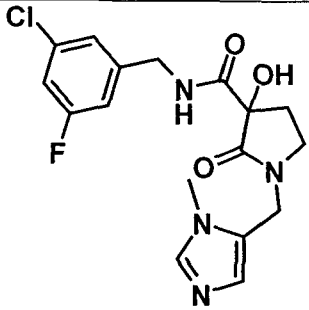
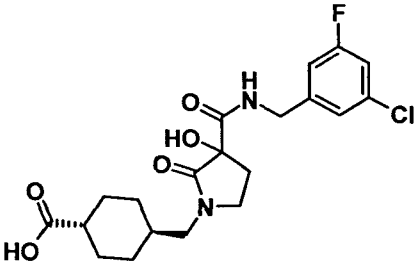
15

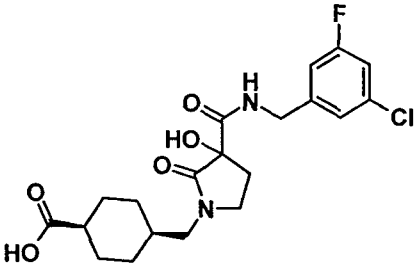
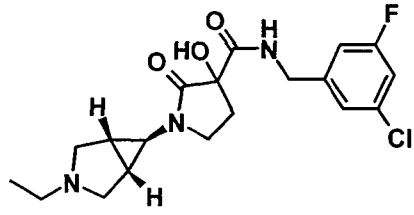
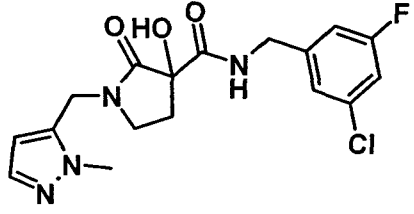
20

25

30

35

"A272"	 3-Hydroxy-1-(3-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	* 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"	 4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure	** 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]

5	"A274"	 4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure	** 12.01 (s, 1H), 8.53 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 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, 1H), 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).	1.98 [427.1]
10				
15				
20	"A275"	 1-((1S,5R,6S)-3-Ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 8.54 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 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, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 6.0 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.05 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 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).	1.46 [396.1]
25				
30	"A276"	 3-Hydroxy-1-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-	** 8.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.7, 0.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 15.5 Hz,	1.84 [381.1]
35				

5

10

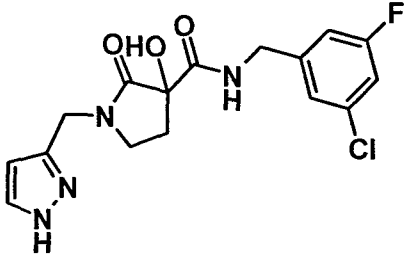
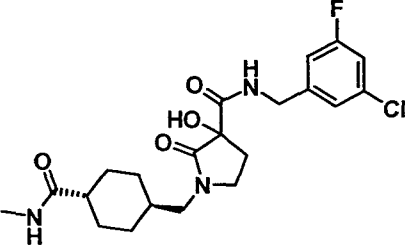
15

20

25

30

35

	chlor-5-fluor-benzylamid	1H), 4.38 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 15.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.27 – 3.16 (m, 3H), 2.44 (ddd, $J = 12.8, 7.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.97 (ddd, $J = 13.0, 8.6, 6.7$ Hz, 1H).	
"A277"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	12.66 (s, 1H), 8.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.57 – 8.48 (m, 1H), 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, $J = 9.7$ Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.34 (dd, $J = 16.3, 6.4$ Hz, 2H), 4.24 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H).	1.78 [367.0]
"A278"	 3-Hydroxy-1-(4-methyl-carbamoyl-cyclohexylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 8.53 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.58 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.24 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.37 (dd, $J = 15.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.39 – 3.29 (m, 2H), 3.11 (dd, $J = 13.4, 7.9$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 1H), 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]

5

10

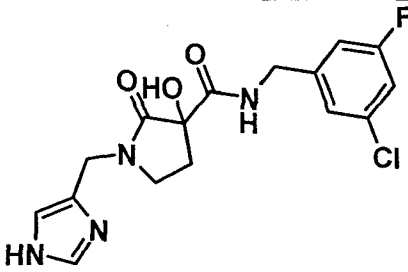
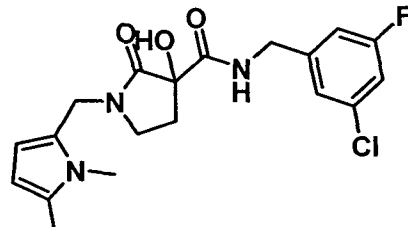
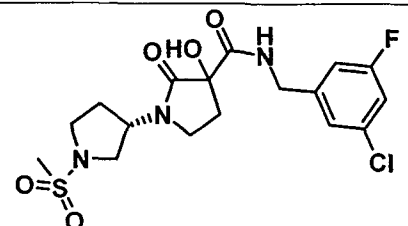
15

20

25

30

35

"A279"	 3-Hydroxy-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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]
"A280"	 1-(1,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	2.22 [394.1]
"A281"	 (S)-3-Hydroxy-1'-methanesulfonyl-2-oxo-[1,3']bi-pyrrolidinyl-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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, $J =$	1.84 [434.0]

5

10

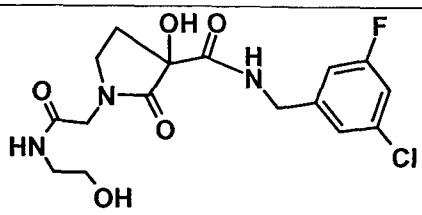
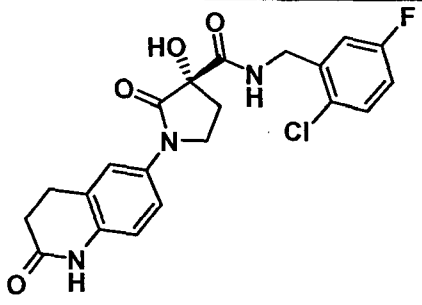
15

20

25

30

35

		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).	
"A282"	 3-Hydroxy-1-[(2-hydroxyethylcarbamoyl)-methyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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 (br. s, 1H), 4.68 (br. s, 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 (br. m, 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).	1.65 [388.0]
"A283"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	1.87 [432.1]

5

10

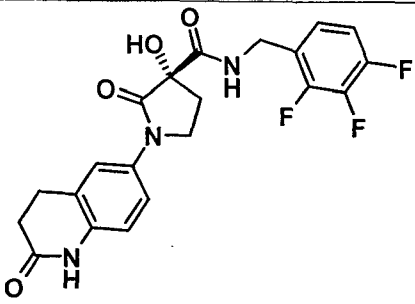
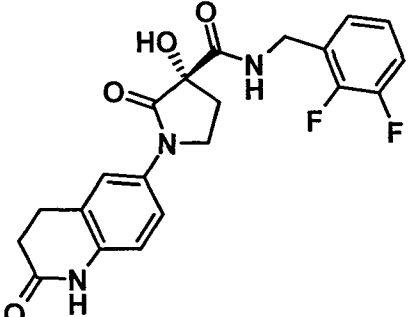
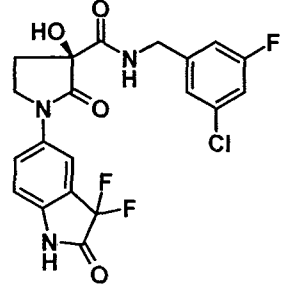
15

20

25

30

35

"A284"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,3,4-trifluor-benzylamid	** 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).	1.85 [434.1]
"A285"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,3-difluor-benzylamid	** 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 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 2H), 2.10 (dt, $J = 12.9, 7.7$ Hz, 1H).	1.78 [416.1]
"A286"	 (S)-1-(3,3-Difluor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-4-fluor-benzylamid	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,	3.94 [452]

5

10

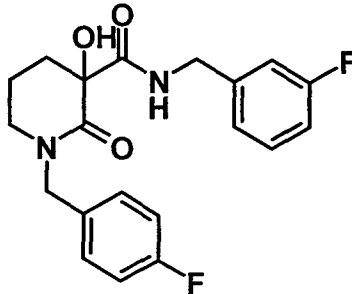
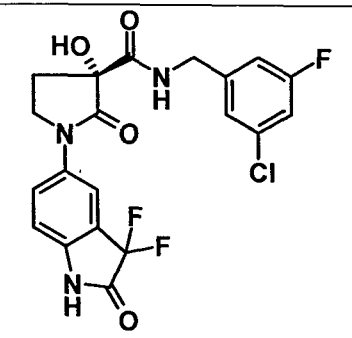
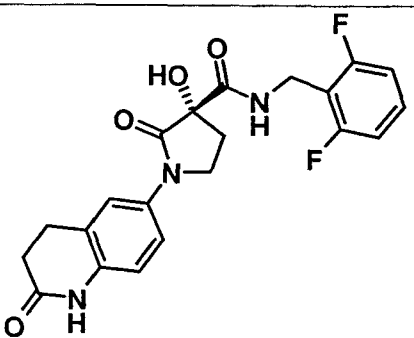
15

20

25

30

35

	dihydro-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	$J = 15.8, 6.8 \text{ Hz, 1H}$), 4.24 (dd, $J = 15.8, 6.0 \text{ Hz, 1H}$), 3.86 (t, $J = 7.1 \text{ Hz, 2H}$), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.12 (dt, $J = 12.9, 7.7 \text{ Hz, 1H}$).	
"A287"	 1-(4-Fluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid	8.50 (t, $J = 6.3 \text{ Hz, 1H}$), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.19 – 7.10 (m, 4H), 7.03 (td, $J = 8.3, 2.2 \text{ Hz, 1H}$), 6.32 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 14.9 \text{ Hz, 1H}$), 4.44 (d, $J = 14.9 \text{ Hz, 1H}$), 4.38 (dd, $J = 15.6, 6.8 \text{ Hz, 1H}$), 4.26 (dd, $J = 15.6, 5.9 \text{ Hz, 1H}$), 3.23 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.84 (m, 3H).	4.03 [375]
"A288"	 (R)-1-(3,3-Difluor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	11.24 (s, 1H), 8.75 (t, $J = 6.3 \text{ Hz, 1H}$), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.6, 1.9 \text{ Hz, 1H}$), 7.27 (dt, $J = 8.8, 2.1 \text{ Hz, 1H}$), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9.5 \text{ Hz, 1H}$), 7.04 (d, $J = 8.6 \text{ Hz, 1H}$), 6.79 (s, 1H), 4.38 (dd, $J = 15.7, 6.7 \text{ Hz, 1H}$), 4.24 (dd, $J = 15.7, 6.1 \text{ Hz, 1H}$), 3.86 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.12 (dt, $J = 13.1, 7.6 \text{ Hz, 1H}$).	3.94 [452]
"A289"		** 10.06 (s, 1H), 8.11 (t, $J = 5.7 \text{ Hz, 1H}$), 7.47 (d, $J = 2.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.41 (dd, $J = 8.6, 2.5 \text{ Hz, 1H}$), 7.38 (td, $J = 8.4, 4.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.6 \text{ Hz, 1H}$), 6.56 (s, 1H), 4.42 (dd, $J = 14.4, 5.9$	1.72 [416.1]

5

10

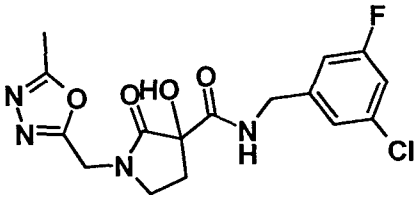
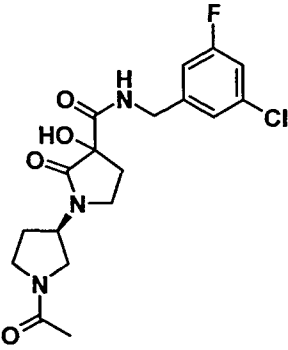
15

20

25

30

35

	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,6-difluor-benzylamid	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).	
"A290"	 3-Hydroxy-1-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	^{**} 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).	1.77 [398.1]
"A291"	 (R)-1'-Acetyl-3-hydroxy-2-oxo-[1,3']bipyrrolidinyl-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	1.71 [398.1]

5

10

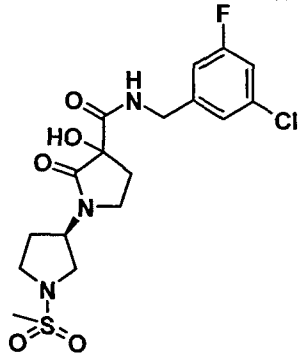
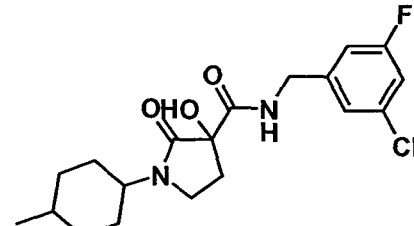
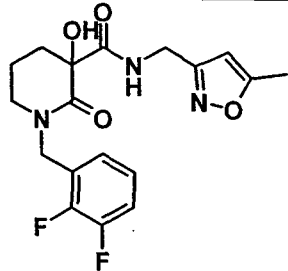
15

20

25

30

35

"A292"	 (R)-3-Hydroxy-1'-methanesulfonyl-2-oxo-[1,3']bipyrrolidinyl-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	1.85 [434.0]
"A293"	 3-Hydroxy-1-(4-methyl-cyclohexyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	
"A294"	 1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-	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,	3.39 [380.2]

5

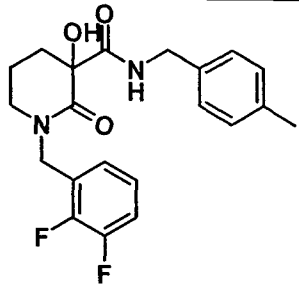
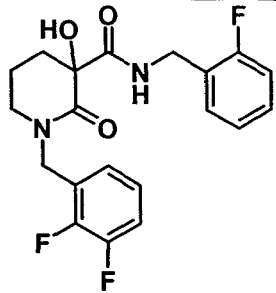
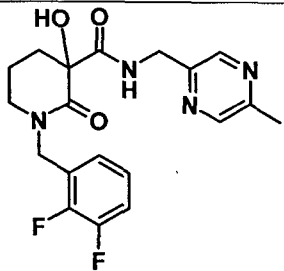
10

15

20

25

30

	(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amid	3H).	
"A295"	 1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-4-methyl-benzylamid	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"	 1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-2-fluor-benzylamid	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"	 1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-(5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amid	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]

35

5

10

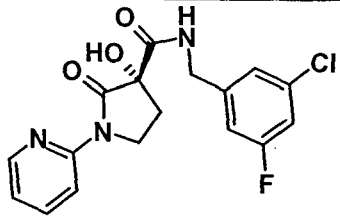
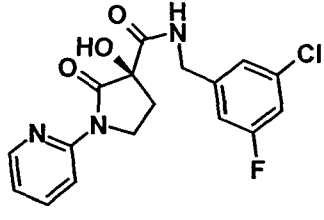
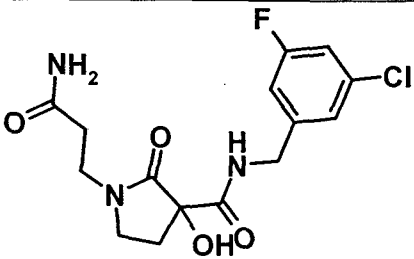
15

20

25

30

35

"A298"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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), 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).	3.49 [364]
"A299"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 1-(2-Carbamoyl-ethyl)-3-	* 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]

5

10

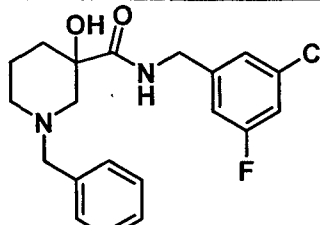
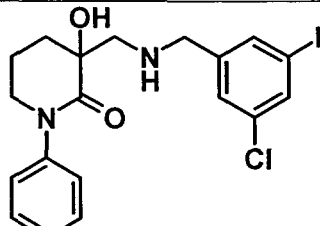
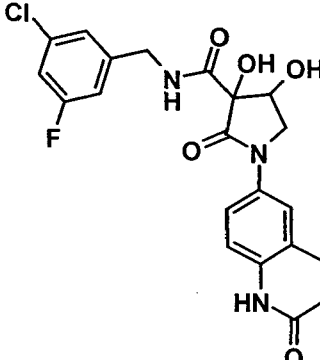
15

20

25

30

35

	hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
"A301"	 1-Benzyl-3-hydroxy-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		3.56 [378.0]
"A302"	 3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-piperidin-2-on		
"A303"	 3,4-Dihydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		

5

10

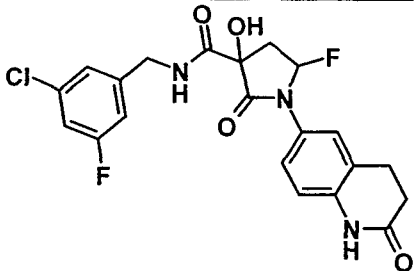
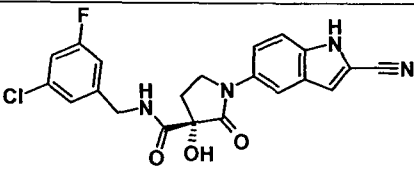
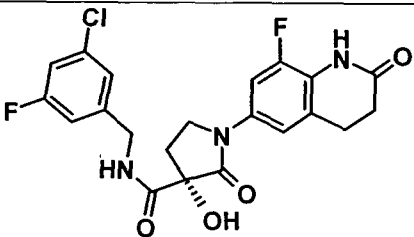
15

20

25

30

35

"A304"	 5-Fluor-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
"B1"	 (S)-1-(2-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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, $J = 15.7, 6.7$ 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"	 (S)-1-(8-Fluor-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	

5

10

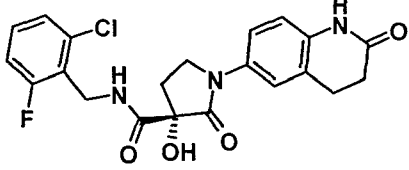
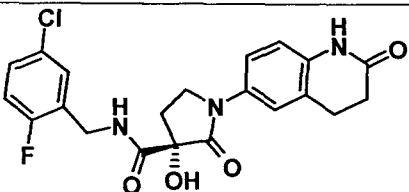
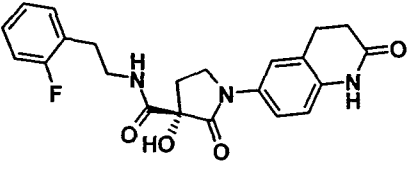
15

20

25

30

35

"B3"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-6-fluor-benzylamid	** 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"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-5-chlor-2-fluor-benzylamid	** 10.06 (s, 1H), 8.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 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, 1H).	1.87 [432.0]
"B5"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluorophenyl)ethyl]amid		1.81 [412.1]

5

10

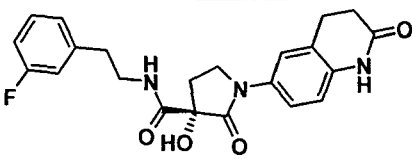
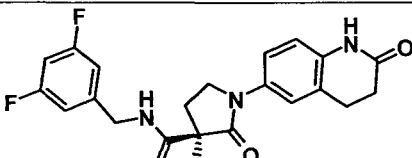
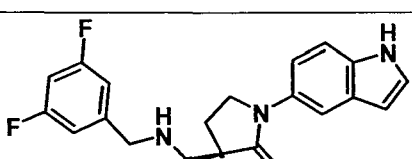
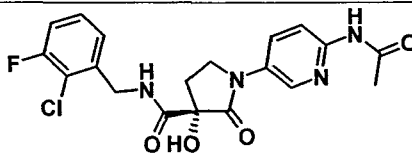
15

20

25

30

35

	fluor-phenyl)-ethyl]-amid		
"B6"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid		1.82 [412.1]
"B7"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid		1.81 [416.1]
"B8"	 (S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid		2.00 [386.1]
"B9"	 (S)-1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid		1.81 [421.1]

5

10

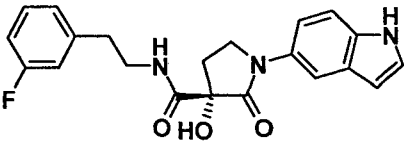
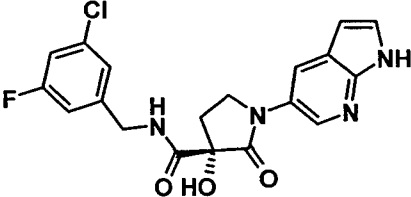
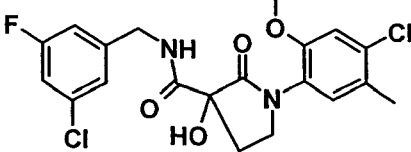
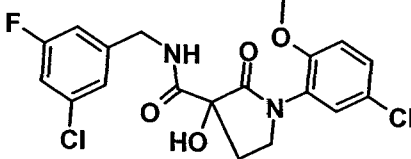
15

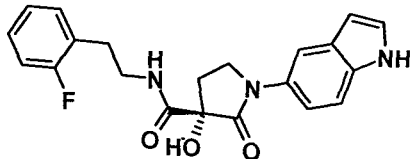
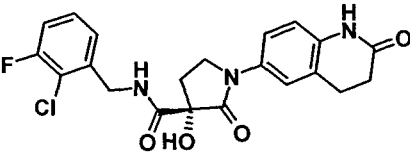
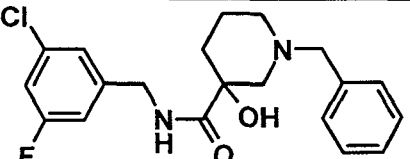
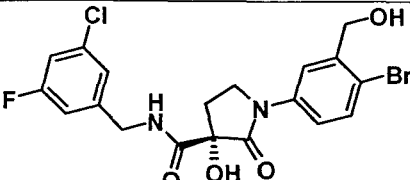
20

25

30

35

"B10"	 (S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)- 2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure- [2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid	2.01 [382.1]
"B11"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(1H- pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)- pyrrolidin-3-carbonsäure-3- chlor-5-fluor-benzylamid	
"B12"	 1-(4-Chlor-2-methoxy-5-methyl- phenyl)-3-hydroxy-2-oxo- pyrrolidin-3-carbonsäure-3- chlor-5-fluor-benzylamid	2.43 [441.0]
"B13"	 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)- 3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidine-3- carboxylic acid 3-chloro-5- fluoro-benzylamide	2.31 [427.0]

5	"B14"	 (S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidine-3-carboxylic acid [2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide	2.00 [382.1]
10	"B15"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid	1.88 [432.1]
20	"B16"	 1-Benzyl-3-hydroxy-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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, $J = 10.7$ 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).
30	"B17"	 (S)-1-(4-Brom-3-hydroxymethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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,
35			

5

10

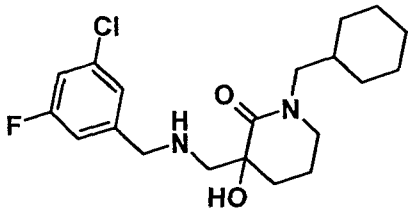
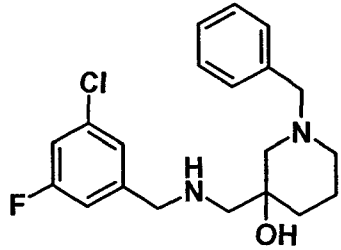
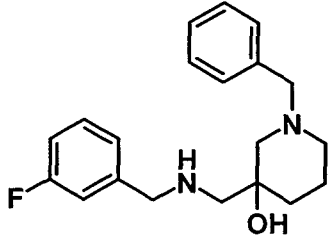
15

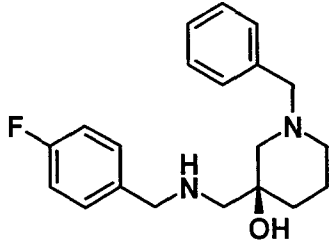
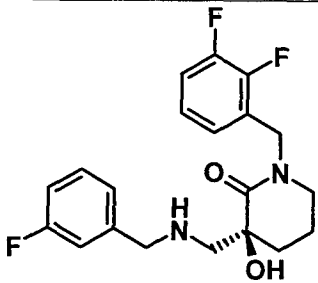
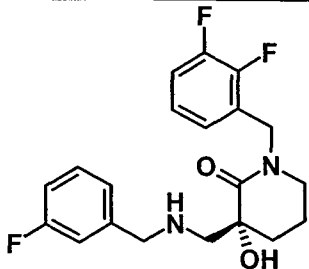
20

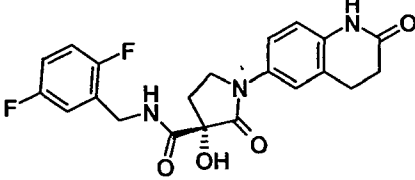
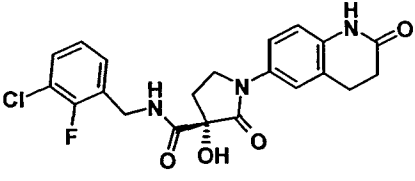
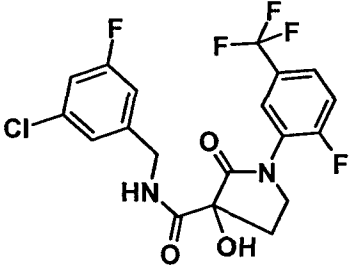
25

30

35

		2H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H).	
"B18"	 3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-piperidin-2-on	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, 1H), 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, 1H), 2.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 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"	 1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-piperidin-3-ol	7.32 – 7.17 (m, 7H), 7.15 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 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, 1H), 1.25 (dd, $J = 15.0, 6.6$ Hz, 1H).	
"B20"	 1-Benzyl-3-[(3-fluor-benzylamino)-methyl]-piperidin-3-ol	7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 4H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 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, 1H), 2.35 (d, $J = 28.1$ Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.04 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.58 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.44 – 1.31 (m,	

		1H), 1.26 (dd, $J = 15.1, 6.5$ Hz, 1H).	
5	"B21"  (S)-1-Benzyl-3-[(4-fluorobenzylamino)-methyl]-piperidin-3-ol	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, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 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, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 1.29 – 1.18 (m, 1H).	
15	"B22"  (S)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-[(3-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on		
20			
25	"B23"  (R)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-[(3-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on		
30			

"B24"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,5-difluor-benzylamid	** 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).	1.77 [416.1]
"B25"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-2-fluor-benzylamid	** 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).	1.90 [432.1]
"B26"	 1-(2-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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, 7.0, 4.8, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H).	2.39 [449.0]

5

10

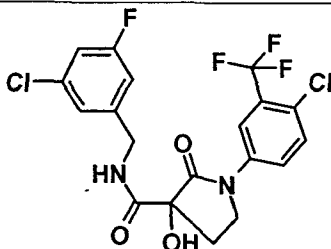
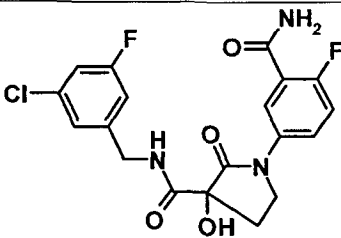
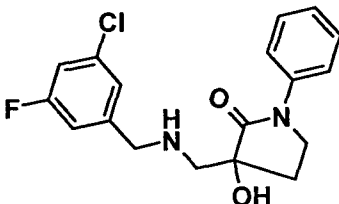
15

20

25

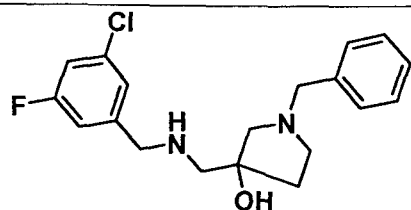
30

35

"B27"	 1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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). (mit DMF + EE verunreinigt)
"B28"	 1-(3-Carbamoyl-4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on	7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 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).

5

"B30"

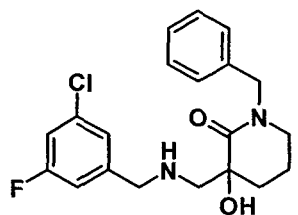


1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-pyrrolidin-3-ol

7.33 – 7.12 (m, 8H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 20.3, 8.8$ 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).

10

"B31"



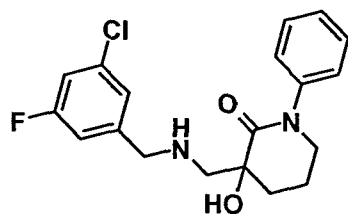
1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on

7.25 (dtd, $J = 10.3, 8.1, 4.2$ Hz, 7H), 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).

15

20

"B32"



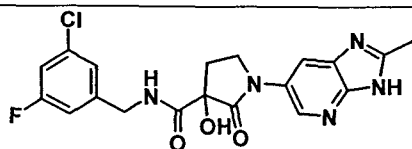
3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-piperidin-2-on

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).

25

30

"B33"

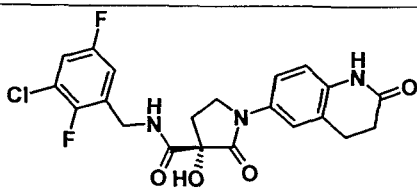
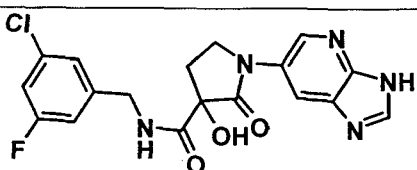
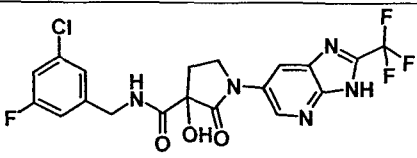


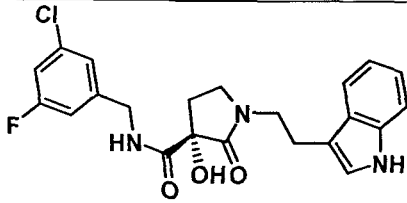
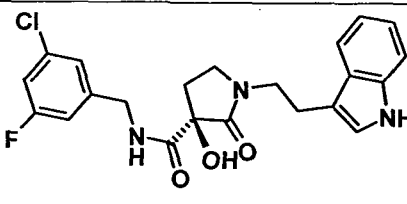
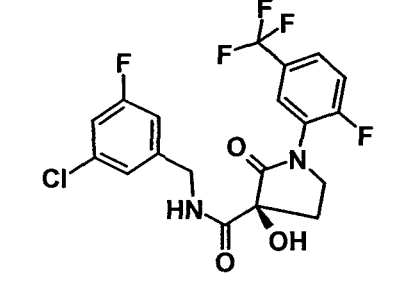
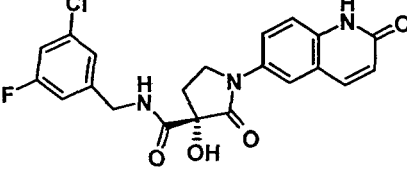
3-Hydroxy-1-(2-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-

** 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,

35

1.64
[418.1]

		chlor-5-fluor-benzylamid	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).	
5	"B34"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-2,5-difluor-benzylamid	** 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, 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).	1.96 [450.0]
10				
15				
20	"B35"	 3-Hydroxy-1-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide	** 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]
25				
30	"B36"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-	** 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	1.98 [472.0]
35				

	benzylamid	(s, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H).	
5	 (S)-3-Hydroxy-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide		
10			
15	 (R)-3-Hydroxy-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide		
20			
25	 (S)-1-(2-Fluor-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	2.39 [449.0]
30			
35	 (S)-1-(2-Fluor-5-chlorophenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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 -	2.07 [430.0]

5

10

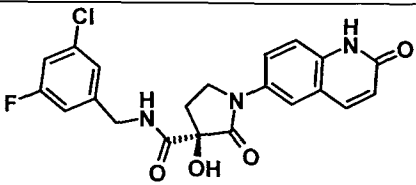
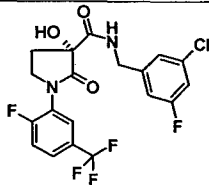
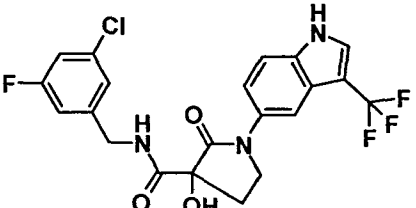
15

20

25

30

35

	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	
"B41"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	2.07 [430.0]
"B42"	 (R)-1-(2-Fluor-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.65 (ddd, J=12.9, 7.0, 4.8, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H).	2.39 [449.0]
"B43"		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),	

5

10

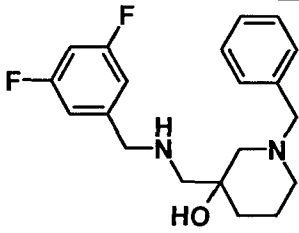
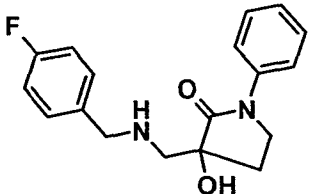
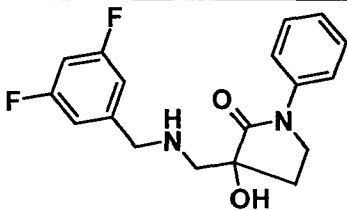
15

20

25

30

35

	3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	7.21 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.39 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 15.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H).	
"B44"	 1-Benzyl-3-[(3,5-difluorobenzylamino)-methyl]-piperidin-3-ol	7.30 – 7.17 (m, 3H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.46 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 22.0$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 1H).	
"B45"	 3-[(4-Fluorobenzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenylpyrrolidin-2-on	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, 1H), 1.95 (ddd, $J = 13.0, 8.4, 6.1$ Hz, 1H).	
"B46"	 3-[(3,5-Difluorobenzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenylpyrrolidin-2-on	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, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 2.64 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.41 (ddd, $J = 12.9, 8.0, 4.8$ Hz, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 1H).	

5

10

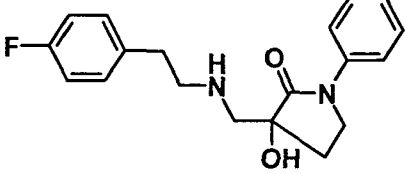
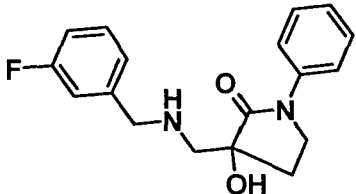
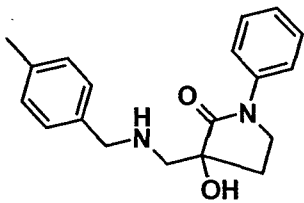
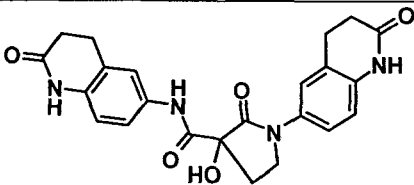
15

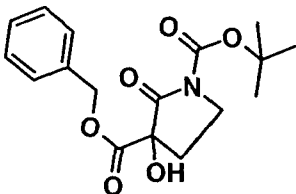
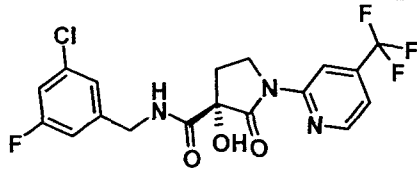
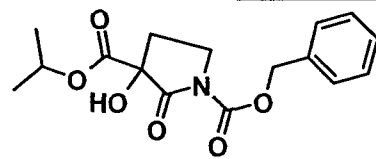
20

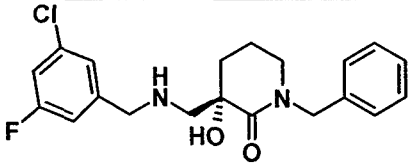
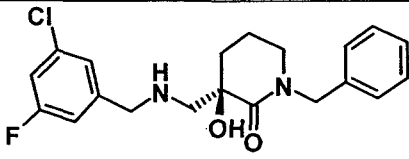
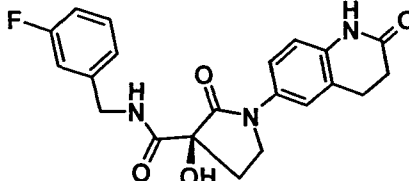
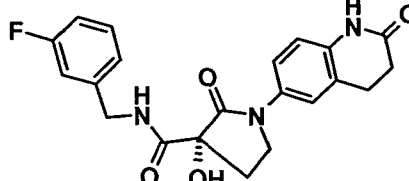
25

30

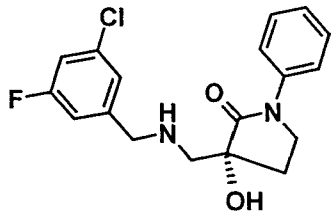
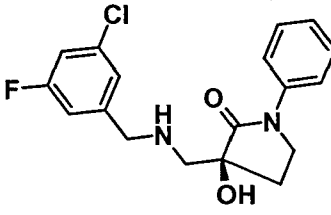
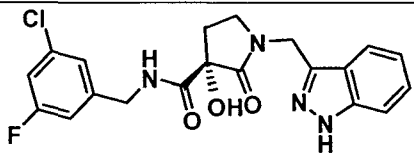
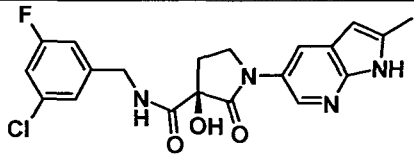
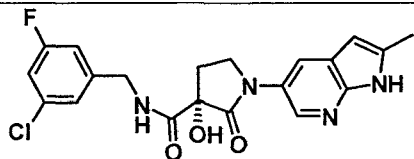
35

"B47"	 3-[[2-(4-Fluor-phenyl)-ethylamino]-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on	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"	 3-[(3-Fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on	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"	 3-Hydroxy-3-[(4-methyl-benzylamino)-methyl]-1-phenyl-pyrrolidin-2-on	7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 – 7.10 (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), 2.67 (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"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-		1.45 [435.1]

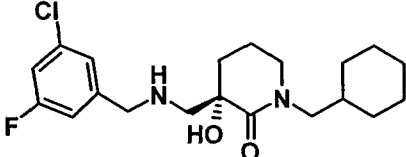
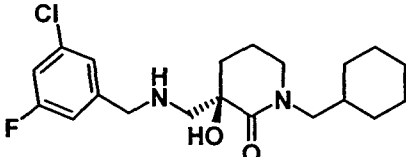
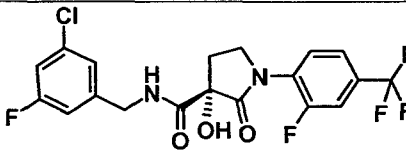
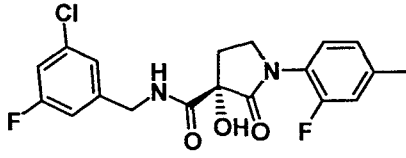
	1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-amid			
5	"B51"	 3-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1,3-dicarbonsäure-3-benzylester-1-tert-butylester	7.49 – 7.29 (m, 5H), 6.73 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 3.72 (ddd, $J = 10.4$, 8.5, 4.5 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).	
10				
15	"B52"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(4-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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]
20				
25				
30	"B53"	 3-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester 3-isopropylester		2.10 [322.0]
35				

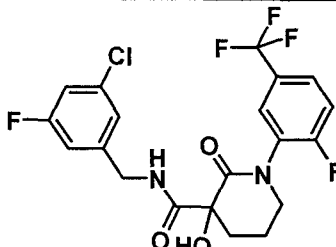
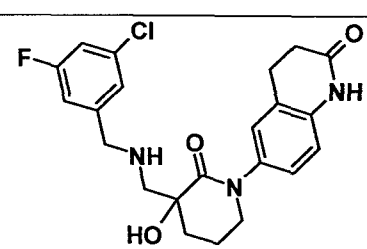
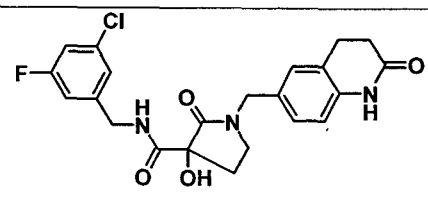
5	"B54"	 (S)-1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on		
10	"B55"	 (R)-1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on		
15	"B56"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid		1.74 [398.1]
20	"B57"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid		1.74 [398.1]
25				
30				

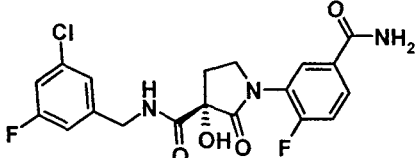
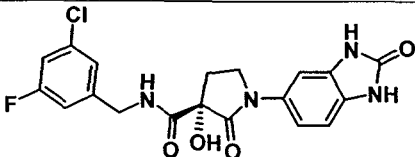
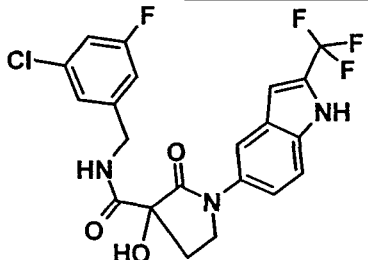
5

"B58"	 (R)-3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on		
"B59"	 (S)-3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on		
"B60"	 (S)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-3-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
"B61"	 (R)-3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.01 [417.0]	
"B62"		2.01 [4.17.0]	

35

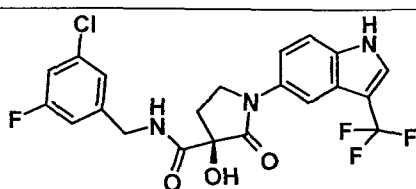
		(S)-3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
5	"B63"	 (S)-3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-piperidin-2-on		
10				
15	"B64"	 (R)-3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-piperidin-2-on		
20				
25	"B65"	 (S)-1-(2-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.43 [449.0]
30	"B66"	 (S)-1-(2-Fluor-4-methyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-	8.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 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, 1H),	2.26 [395.1]
35				

		benzylamid	3.84 – 3.64 (m, 2H), 2.62 (ddd, $J = 11.8, 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 – 2.07 (m, 1H).	
5	"B67"	 1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.64 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.40 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 15.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 3H).	
15	"B68"	 6-{3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-1-yl}-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on	10.10 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 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).	
25	"B69"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-ylmethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	10.06 (s, 1H), 8.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 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, 1H), 6.56 (s, 1H), 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, 1H).	

5	"B70"	 (S)-1-(5-Carbamoyl-2-fluorophenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	1.87 [424.0]	
10	"B71"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 10.60 (dd, $J = 21.8, 6.3$ Hz, 2H), 8.75 – 8.62 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (dt, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 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, 1H), 4.26 (dd, $J = 15.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.11 (dt, $J = 12.9, 7.5$ Hz, 1H).	1.82 [419.1]
15				
20				
25	"B72"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	11.93 (s, 1H), 8.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.39 (dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 15.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.14 (dt, $J = 12.9, 7.5$ Hz, 1H).	2.41 [470.1]
30				

5

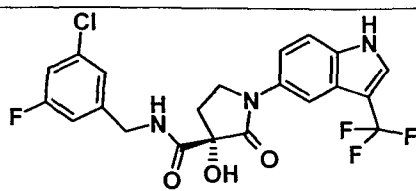
"B73"



(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

10

"B74"



(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

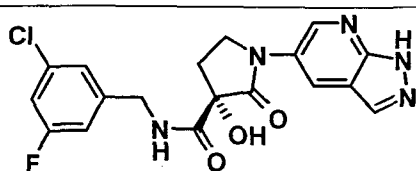
15

20

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, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.9$, 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), 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).

25

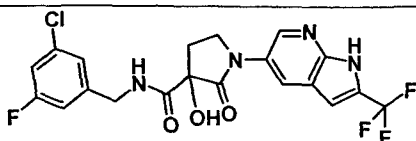
"B75"



(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

30

"B76"



3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

35

5

10

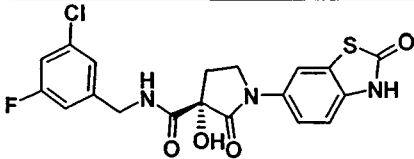
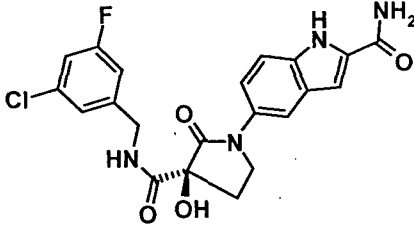
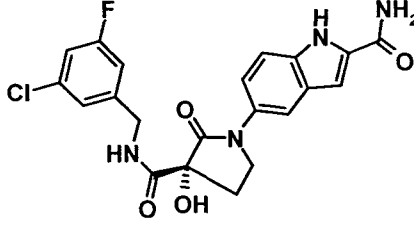
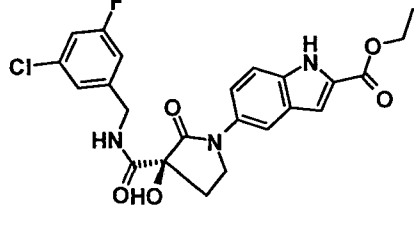
15

20

25

30

35

	chlor-5-fluor-benzylamid		
"B77"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.99 [436.0]
"B78"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzyl-carbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-amid		1.91 [445.1]
"B79"	 5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-amid		1.91 [445.1]
"B80"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-		2.27 [474.0]

5

10

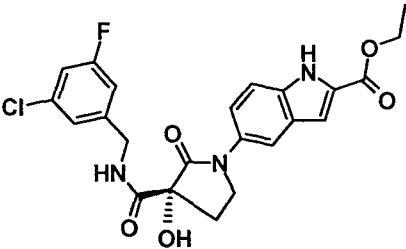
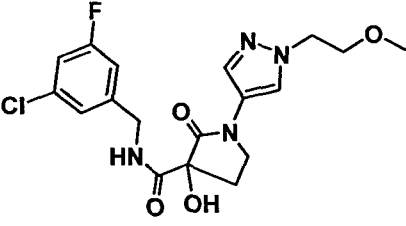
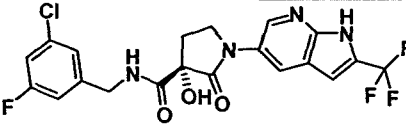
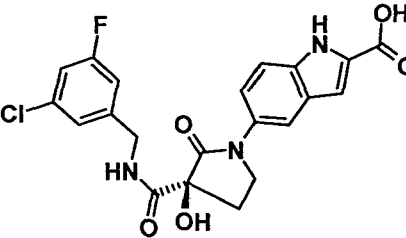
15

20

25

30

35

	carbonsäure-ethylester		
"B81"	 5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester		2.27 [474.1]
"B82"	 3-Hydroxy-1-[1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.90 [411.1]
"B83"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.22 [471.0]
"B84"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-	** 12.94 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.81 (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	1.99 [446.0]

5

10

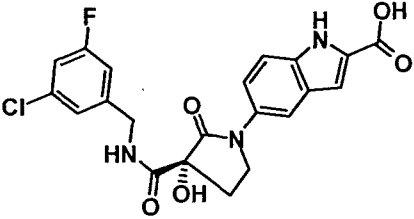
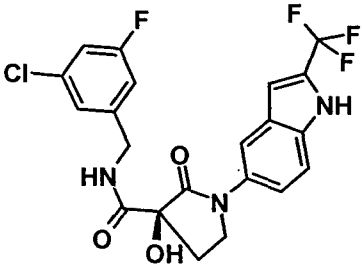
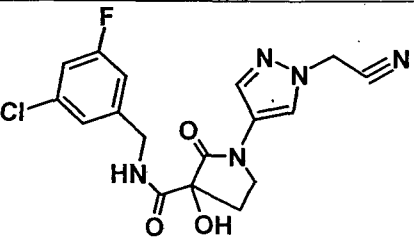
15

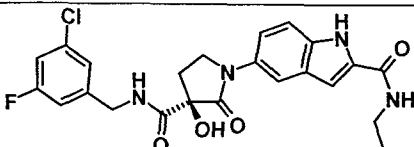
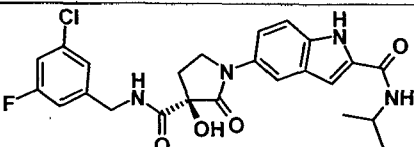
20

25

30

35

	benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure	- 7.10 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.69 (s, 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"	 5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure	** 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"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.36 [470.0]
"B87"			1.91 [392.0]

		1-(1-Cyanmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
5	"B88"	 5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-ethylamid	** 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, 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).	2.04 [473.1]
20	"B89"	 5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-isopropylamid	** 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]

5

10

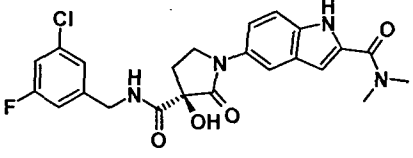
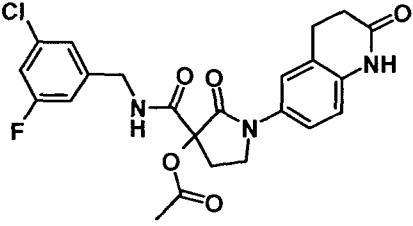
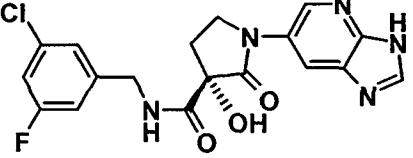
15

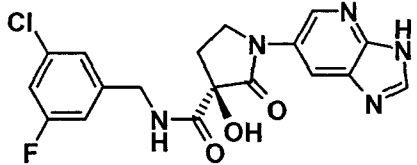
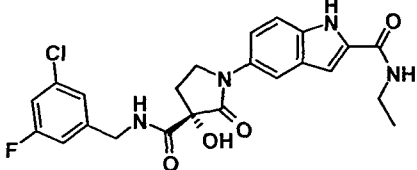
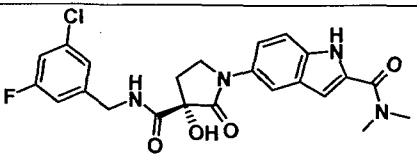
20

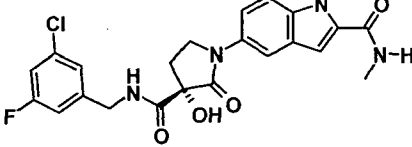
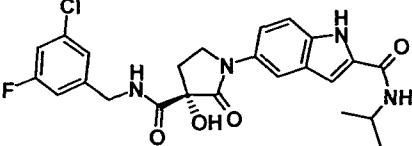
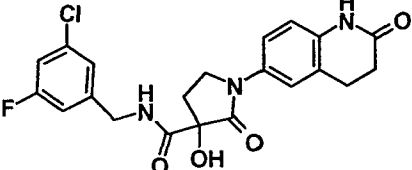
25

30

35

"B90"	 5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-dimethylamid	** 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]
"B91"	 Essigsäure-3-(3-chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl-ester	** 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"	 (S)-3-Hydroxy-1-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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]

5	"B93"	 (R)-3-Hydroxy-1-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
10	"B94"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-ethylamid	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), 2.61 (dt, J=12.2, 5.8, 1H), 2.14 (dt, J=12.8, 7.5, 1H), 1.15 (t, J=7.2, 3H).	2.05 [473.1]
25	"B95"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-dimethylamid	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]

5	"B96"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-methylamid	** 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]
15	"B97"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-isopropylamid	** 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), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.6, 6H).	2.14 [487.1]
30	"B98"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-	** 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,	

5

10

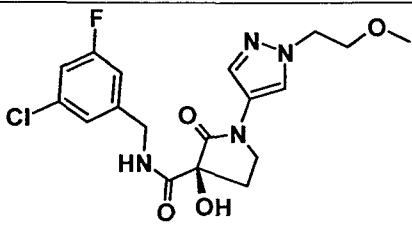
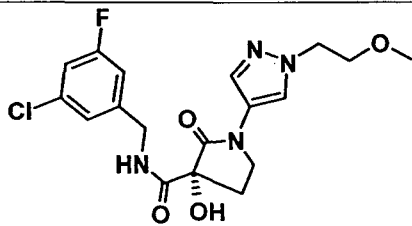
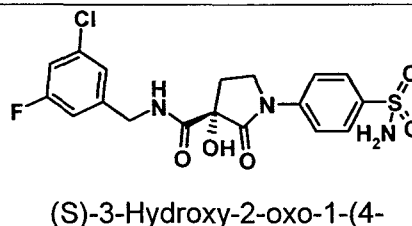
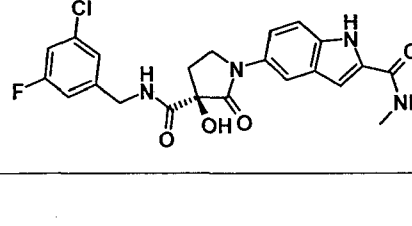
15

20

25

30

35

	chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (S)-3-Hydroxy-1-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.90 [411.1]
"B100"	 (R)-3-Hydroxy-1-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.90 [411.1]
"B101"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(4-sulfamoyl-phenyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.96 [442.0]
"B102"		** 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	1.97 [459.1]

5

10

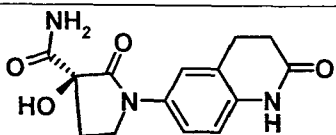
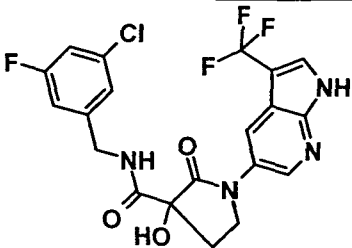
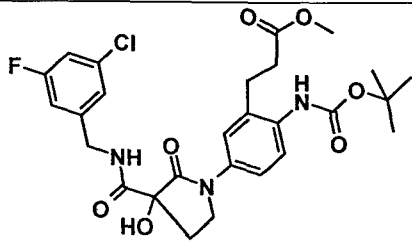
15

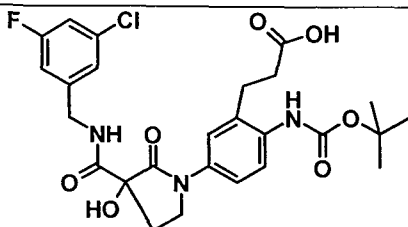
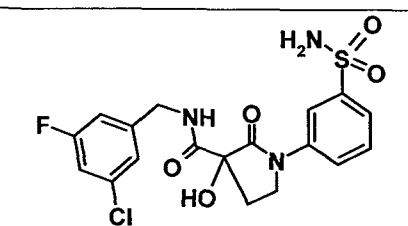
20

25

30

35

	5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-methylamid	(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).	
"B103"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-amid	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).	1.18 [290.1]
"B104"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluoromethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	12.61 (s, 1H), 8.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 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).	
"B105"	 3-{2-tert-Butoxycarbonylamino-1-(3-chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin-5-yl}-pyrrolidin-3-carbonsäure-methylamid	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	

5		5-[3-(3-chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-propionsäure-methylester	(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, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 4H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).	
10	"B106"	 3-{2-tert-Butoxycarbonylamino-5-[3-(3-chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-propionsäure	8.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 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).	
20	"B107"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-sulfamoyl-phenyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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]

5

10

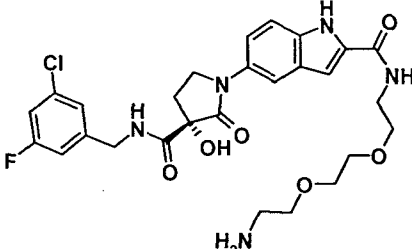
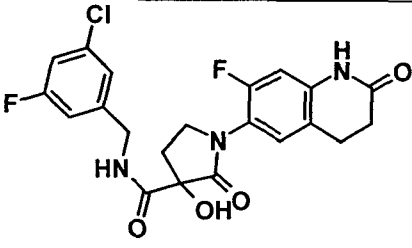
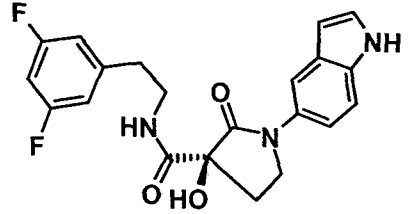
15

20

25

30

35

"B108"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-{2-[2-(2-aminoethoxy)-ethoxy]-ethyl}-amid	** 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), 2.18 - 2.10 (m, 1H).	1.69 [576.2]
"B109"	 1-(7-Fluor-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-		2.07 [400.1]

5

10

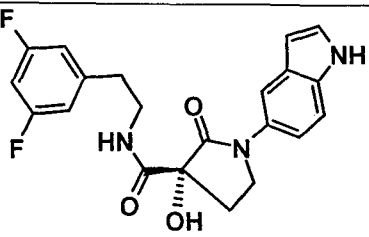
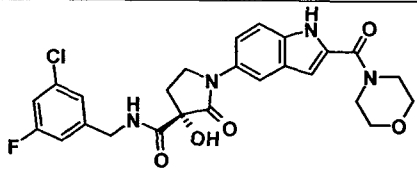
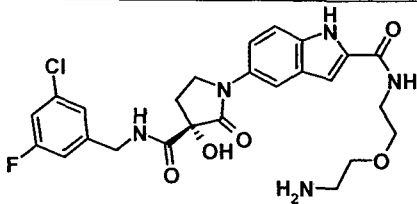
15

20

25

30

35

	[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid		
"B111"	 (R)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid		2.07 [400.1]
"B112"	 (S)-3-Hydroxy-1-[2-(morpholin-4-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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, 4H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H).	2.01 [515.1]
"B113"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(2-amino-ethoxy)-ethyl]-amid	** 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 -	1.63 [532.1]

5

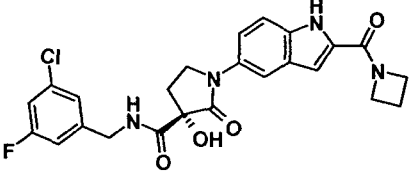
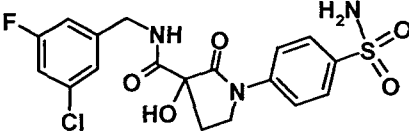
10

15

20

25

30

		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).	
"B114"	 (S)-1-[2-(Azetidin-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(4-sulfamoylphenyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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), 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).	1.95 [442.0]

35

5

10

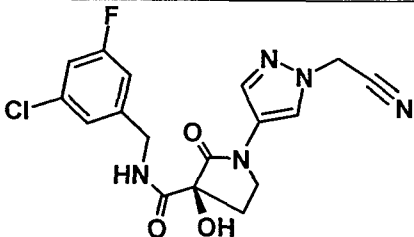
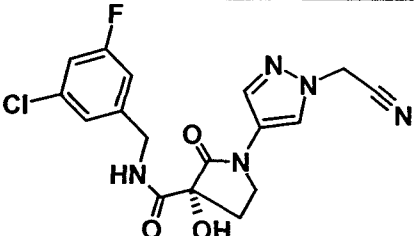
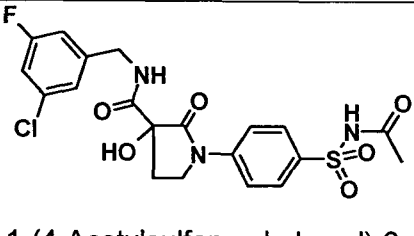
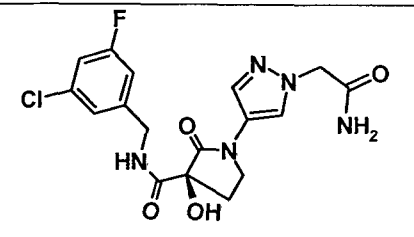
15

20

25

30

35

"B116"	 (S)-1-(1-Cyanomethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.91 [392.0]
"B117"	 (R)-1-(1-Cyanomethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		1.91 [392.0]
"B118"	 1-(4-Acetylsulfamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 (S)-1-(1-Carbamoylmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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),	1.72 [410.1]

5

10

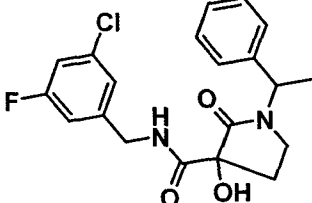
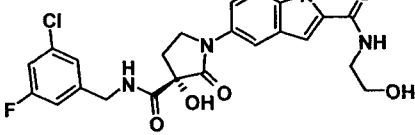
15

20

25

30

35

	pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	4.75 (s, 2H), 4.38 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 15.7, 6.0$ Hz, 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"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-phenylethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-ethyl)-amid	** 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]

5

10

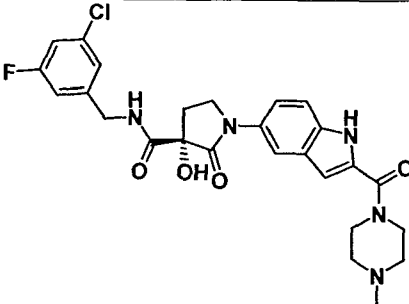
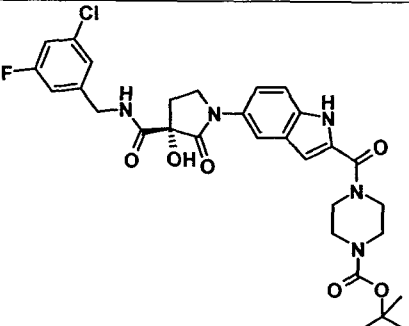
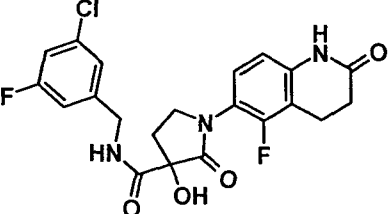
15

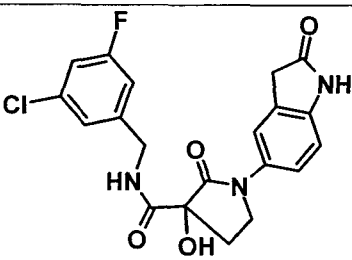
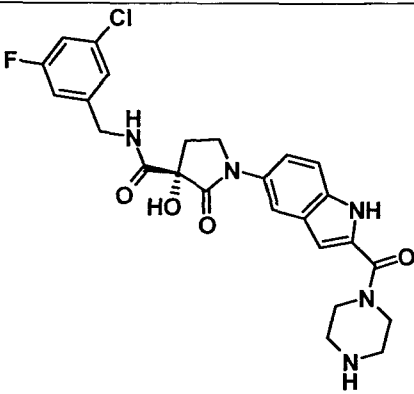
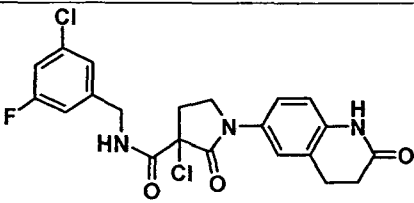
20

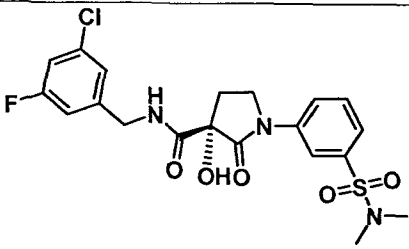
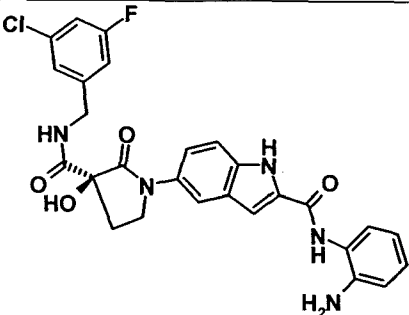
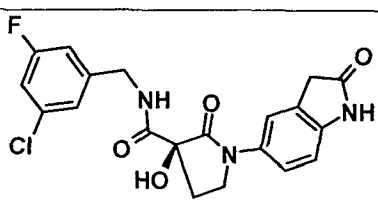
25

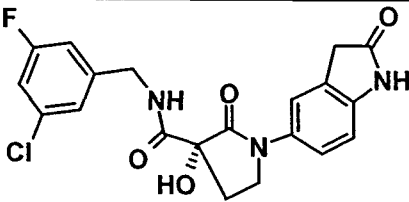
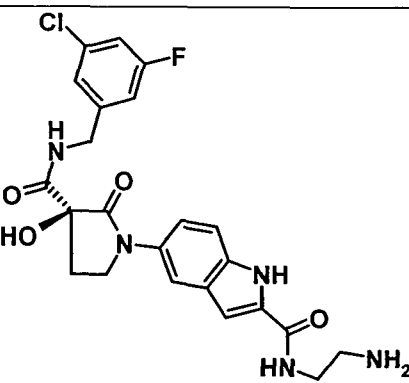
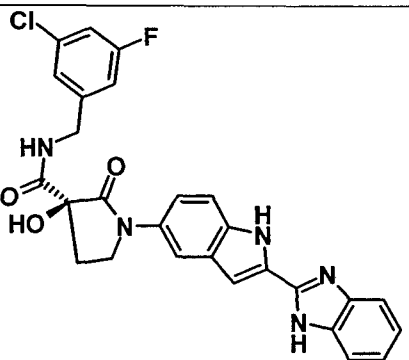
30

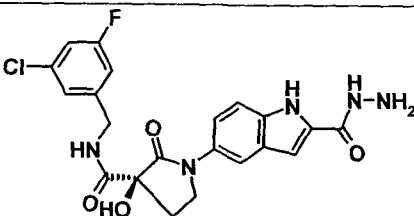
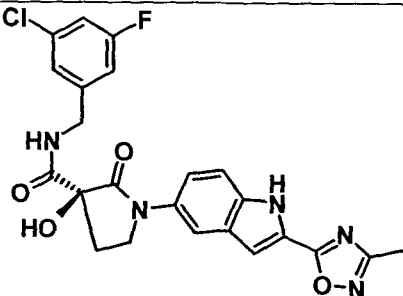
35

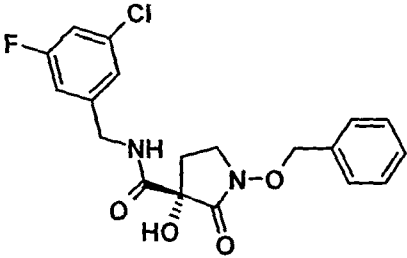
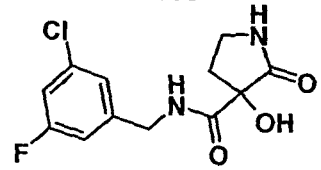
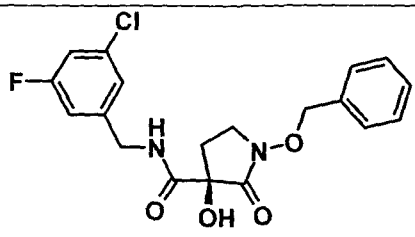
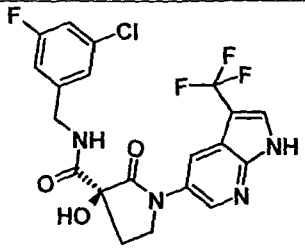
"B122"	 (S)-3-Hydroxy-1-[2-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 11.59 (s, 1H), 8.67 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 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 (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).	1.64 [528.2]
"B123"	 4-{5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester	** 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"	 1-(5-Fluor-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-3-(4-chlor-5-fluor-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure	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, $J =$	

5	hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	
10	"B125"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	1.87 [418.0]
15	"B126"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[2-(piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).
20			1.64 [514.2]
25			
30			
35	"B127"		

		3-Chlor-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
5	"B128"	 (S)-1-(3-Dimethylsulfamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.20 [470.0]
15	"B129"	 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-(2-amino-phenyl)-amid	** 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).	2.06 [536.1]
35	"B130"			

		(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
5	"B131"			
10		(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
15	"B132"		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 [4.88.1]
20		5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-(2-amino-ethyl)-amid		
25				
30	"B133"		** 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,	1.97 [518.1]
35		(S)-1-[2-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-indol-5-yl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		

	yl)-1H-indol-5-yl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).		
5	"B134"	 (S)-1-(2-Hydrazinocarbonyl-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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]
10				
15				
20	"B135"	 (S)-3-Hydroxy-1-[2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1H-indol-5-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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).	2.21 [484.1]
25				
30				

5	"B136"	 (S)-1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
10	"B137"	 3-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	2.77 [287.0]
20	"B138"	 (R)-1-Benzyloxy-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
30	"B139"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
35				

5

10

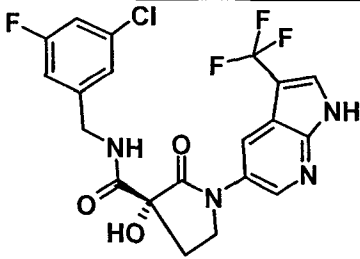
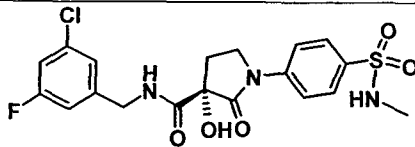
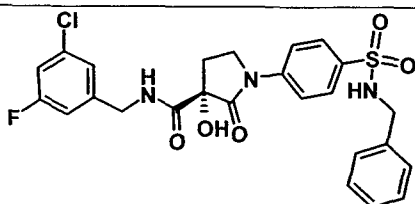
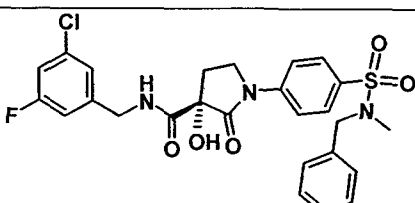
15

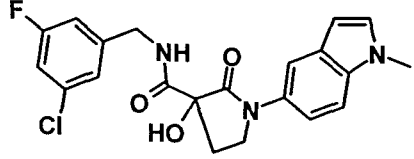
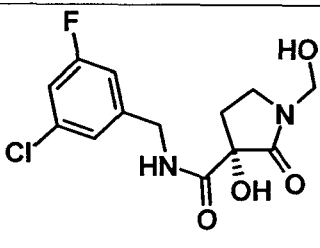
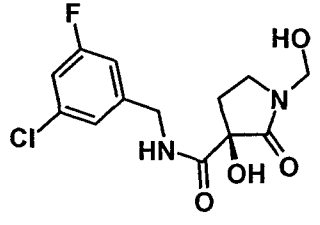
20

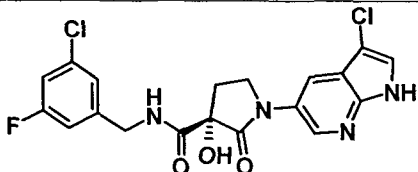
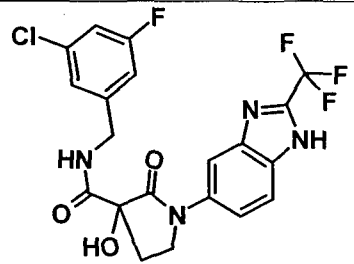
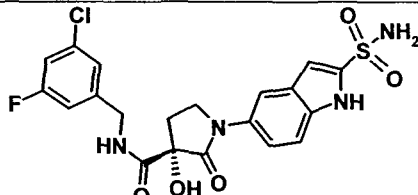
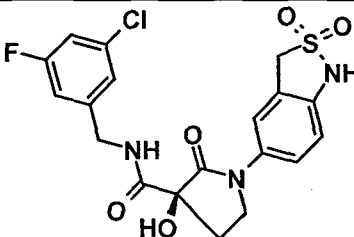
25

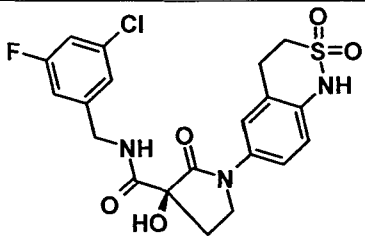
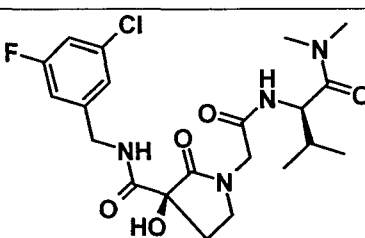
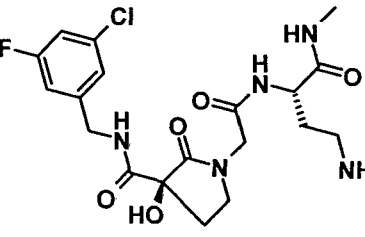
30

35

"B140"	 (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
"B141"	 (S)-3-Hydroxy-1-(4-methylsulfamoyl-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.06 [456.0]
"B142"	 (S)-1-(4-Benzylsulfamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	** 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]
"B143"		** 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, $J = 8.8, 3.6,$	2.63 [546.2]

5		(S)-1-[4-(Benzyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	
10	"B144"	 3-Hydroxy-1-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		2.24 [416.1]
15				
20	"B145"	 (S)-3-Hydroxy-1-hydroxymethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	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).	
25				
30	"B146"	 (R)-3-Hydroxy-1-hydroxymethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	8.66 – 8.48 (m, 1H), 7.25 (dt, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 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),	
35				

		2.48 (ddd, $J = 12.8, 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 2.06 – 1.86 (m, 1H).	
5	"B147"	 (S)-1-(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.131 [437.0 + 439.0]
10			
15	"B148"	 3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	2.093 [471.1]
20			
25	"B149"	 (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-sulfamoyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid	
30			
35	"B150"		

5		(3S)-N-[(3-chlor-5-fluor-phenyl)methyl]-1-(2,2-dioxo-1,3-dihydro-2,1-benzothiazol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carboxamid		
10	"B151"	 (S)-1-(2,2-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2lambda*6*-benzo[c]thiazin-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-sulfamoyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
20	"B152"	 (S)-1-(((R)-1-Dimethylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-methyl)-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-sulfamoyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
30	"B153"			
35				

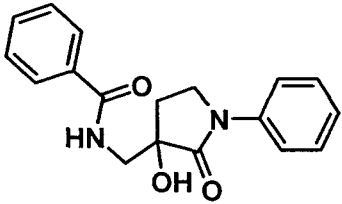
5	(S)-1-[[[(S)-3-Amino-1-methylcarbamoyl-propylcarbamoyl)-methyl]-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-sulfamoyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid		
10	"B154"  N-(3-Hydroxy-2-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)-benzamid		
15			

Tabelle 1

Inhibierung der MetAP-2

20 IC₅₀ von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

	Verbindung Nr.	IC ₅₀ Enzym	Verbindung Nr.	IC ₅₀ Enzym
25	"A56"	C		
	"A57"	C		
	"A58"	C		
	"A59"	C		
30	"A60"	C		
	"A61"	C	"A71"	C
	"A62"	C	"A72"	A
	"A63"	C	"A73"	A
35	"A64"	C	"A74"	C

	"A65"	A	"A75"	A
	"A66"	B	"A76"	A
	"A67"	C	"A77"	A
5	"A68"	A	"A78"	A
	"A69"	A	"A79"	A
	"A70"	C	"A80"	A
10	"A81"	A	"A91"	C
	"A82"	B	"A92"	B
	"A83"	C	"A93"	B
	"A84"	B	"A94"	A
15	"A85"	C	"A95"	A
	"A86"	C	"A96"	A
	"A87"	A	"A97"	A
	"A88"	A	"A98"	C
	"A89"	C	"A99"	A
20	"A90"	A	"A100"	A
	"A101"	C	"A111"	C
	"A102"	B	"A112"	A
25	"A103"	B	"A113"	C
	"A104"	C	"A114"	A
	"A105"	C	"A115"	A
	"A106"	C	"A116"	A
30	"A107"	B	"A117"	A
	"A108"	C	"A118"	A
	"A109"	C	"A119"	B
	"A110"	C	"A120"	C
35	"A121"	B	"A131"	C

- 210 -

5	"A122"	B	"A132"	B
	"A123"	B	"A133"	A
	"A124"	B	"A134"	A
	"A125"	B	"A135"	A
	"A126"	B	"A136"	A
10	"A127"	B	"A137"	A
	"A128"	B	"A138"	A
	"A129"	B	"A139"	A
	"A130"	B	"A140"	A
15	"A141"	C	"A151"	A
	"A142"	A	"A152"	B
	"A143"	A	"A153"	A
	"A144"	A	"A154"	C
	"A145"	B	"A155"	A
20	"A146"	A	"A156"	C
	"A147"	A	"A157"	B
	"A148"	B	"A158"	C
	"A149"	A	"A159"	B
	"A150"	C	"A160"	C
25				
	"A161"	A	"A171"	A
	"A162"	C	"A172"	B
	"A163"	A	"A173"	A
	"A164"	C	"A174"	A
30	"A165"	A	"A175"	A
	"A166"	B	"A176"	A
	"A167"	A	"A177"	A
	"A168"	A	"A178"	A
	"A169"	A	"A179"	A

- 211 -

5	"A170"	A	"A180"	A
	"A181"	A	"A191"	A
	"A182"	C	"A192"	B
	"A183"	A	"A193"	A
10	"A184"	A	"A194"	A
	"A185"	A	"A195"	C
	"A186"	A	"A196"	A
	"A187"	B	"A197"	A
	"A188"	A	"A198"	C
15	"A189"	A	"A199"	A
	"A190"	B	"A200"	A
	"A201"	A	"A211"	A
	"A202"	B	"A212"	A
20	"A203"	C	"A213"	B
	"A204"	B	"A214"	A
	"A205"	A	"A215"	A
	"A206"	A	"A216"	A
	"A207"	A	"A217"	A
25	"A208"	B	"A218"	C
	"A209"	A	"A219"	A
	"A210"	A	"A220"	B
	"A221"	A	"A231"	B
30	"A222"	A	"A232"	B
	"A223"	C	"A233"	C
	"A224"	B	"A234"	A
	"A225"	B	"A235"	A
	"A226"	B	"A236"	A

- 212 -

5	"A227"	B	"A237"	B
	"A228"	B	"A238"	A
	"A229"	C	"A239"	A
	"A230"	B	"A240"	B
10	"A241"	A	"A251"	A
	"A242"	A	"A252"	B
	"A243"		"A253"	B
	"A244"	A	"A254"	A
	"A245"	A	"A255"	B
15	"A246"	A	"A256"	A
	"A247"	A	"A257"	B
	"A248"	B	"A258"	C
	"A249"	A	"A259"	C
	"A250"	A	"A260"	C
20				
	"A261"	C	"A271"	C
	"A262"	C	"A272"	B
	"A263"	C	"A273"	B
	"A264"	A	"A274"	B
25	"A265"	B	"A275"	C
	"A266"	A	"A276"	B
	"A267"	B	"A277"	A
	"A268"	C	"A278"	A
	"A269"	B	"A279"	B
30	"A270"	A	"A280"	B
	"A281"	B	"A291"	B
	"A282"	B	"A292"	B
	"A283"	A	"A293"	A

5	"A284"	A	"A294"	
	"A285"	A	"A295"	
	"A286"	A	"A296"	
	"A287"		"A297"	
	"A288"	C	"A298"	
10	"A289"	A	"A299"	
	"A290"	B	"A300"	B
	"B1"	A	"B11"	A
	"B2"	A	"B12"	B
	"B3"	A	"B13"	B
15	"B4"	A	"B14"	A
	"B5"	A	"B15"	A
	"B6"	A	"B16"	B
	"B7"	A	"B17"	A
	"B8"	A	"B18"	A
20	"B9"	A	"B19"	C
	"B10"	A	"B20"	C
	"B21"	C	"B31"	A
	"B22"	A	"B32"	A
	"B23"	B	"B33"	A
25	"B24"	A	"B34"	A
	"B25"	A	"B35"	A
	"B26"	A	"B36"	B
	"B27"	A	"B37"	A
	"B28"	A	"B38"	B
30	"B29"	A	"B39"	A
	"B30"	C	"B40"	A
	"B41"	B	"B51"	C
	"B42"	B	"B52"	A
	"B43"	A	"B53"	C

- 214 -

5	"B44"	C	"B54"	A
	"B45"	B	"B55"	B
	"B46"	A	"B56"	A
	"B47"	B	"B57"	C
	"B48"	B	"B58"	B
10	"B49"	A	"B59"	A
	"B50"	C	"B60"	A
	"B61"	B	"B71"	A
	"B62"	A	"B72"	A
	"B63"	A	"B73"	C
15	"B64"	C	"B74"	A
	"B65"	A	"B75"	A
	"B66"	A	"B76"	A
	"B67"	B	"B77"	A
	"B68"	B	"B78"	A
20	"B69"	A	"B79"	B
	"B70"	A	"B80"	A
	"B81"	C	"B91"	B
	"B82"	A	"B92"	A
	"B83"	A	"B93"	B
25	"B84"	A	"B94"	A
	"B85"	C	"B95"	A
	"B86"	A	"B96"	A
	"B87"	A	"B97"	A
	"B88"	C	"B98"	A
30	"B89"	C	"B99"	A
	"B90"	C	"B100"	C
	"B101"	A	"B111"	B
	"B102"	C	"B112"	A
	"B103"	C	"B113"	A

- 215 -

5	"B104"	A	"B114"	A
	"B105"	A	"B115"	A
	"B106"	B	"B116"	A
	"B107"	A	"B117"	C
	"B108"	A	"B118"	A
10	"B109"	A	"B119"	A
	"B110"	A	"B120"	A
	"B121"	A	"B131"	C
	"B122"	A	"B132"	A
	"B123"	A	"B133"	A
15	"B124"	A	"B134"	A
	"B125"	A	"B135"	A
	"B126"	A	"B136"	A
	"B127"		"B137"	
	"B128"		"B138"	C
20	"B129"	A	"B139"	A
	"B130"	A	"B140"	C
	"B141"	A		

IC₅₀: 10 nM - 1 μM = A

25 1 μM - 10 μM = B

> 10 μM = C

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält
10 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g
15 Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g
20 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von
25 Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter
30 aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu
35 Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

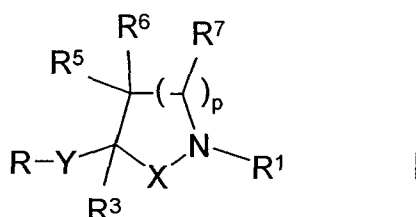
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

R NR²R⁴, Alk, C(=CH₂)[C(R⁴)₂]_nAr², Het², O[C(R⁴)₂]_nAr² oder OA,

X CO oder CH₂,

15

Y CO oder CH₂,

R¹ 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,

20

[C(R⁴)₂]_nCONH[C(R⁴)₂]_pCON(R⁴)₂ oder [C(R⁴)₂]_nCONHCR⁴[(CH₂)_nN(R⁴)₂]CON(R⁴)₂,

R² H, [C(R⁴)₂]_nAr², (CH₂)_nCOHet¹, (CH₂)_nCOAr², (CH₂)_mNA₂ oder (CH₂)_nHet,

25

R³ OH oder OCOA,

R⁴ H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R² und R⁴ zusammen auch Alkylen mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, wobei eine CH₂-Gruppe auch durch N(CH₂)_mOH oder SO₂ ersetzt sein kann,

30

R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

R⁵ und R⁶ zusammen auch Alkylen mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, wobei eine CH₂-Gruppe auch durch NCOA oder O ersetzt sein kann,

35

R⁷ H oder A,

5	Ar ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, OH, OA, CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , NHSO ₂ A, CONHCyc, NHSO ₂ Cyc, CONHAr ² , COHet ¹ und/oder NASO ₂ A substituiertes Phenyl,
	Ar ²	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, CONH ₂ , und/oder OAr ³ substituiertes Phenyl,
	Ar ³	unsubstituiertes oder einfach durch NH ₂ substituiertes Phenyl,
10	Het	einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, NH ₂ , NHA, NA ₂ , NO ₂ , CN, COOH, COOA, (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 , CONHNNH ₂ , CONHAr ³ , =O und/oder Ar ³ substituierten ein-
15		oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, und/oder O- und/oder S-Atomen,
20	Het ¹	einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch =O und/oder COOA substituierten einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, und/oder O- und/oder S-Atomen,
	Het ²	Isoindolyl,
25	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F, Cl, Br, OH, CHO, COA, COOA, CN, CONA ₂ , CONHA und/oder CONH ₂ ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH-
30		und/oder CH ₂ -Gruppen durch O ersetzt sein können, oder Cyc,
	Alk	Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen
	Cyc	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch NHCOA, NHSO ₂ , OH, OA, A, NH ₂ , NHA, NA ₂ , COOA, COOH und/oder CONHA substituiertes cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
35		

- 5 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1, 2, 3 oder 4,
 n 0, 1, 2, 3 oder 4,
 p 1, 2 oder 3,
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereo-
 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 10 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 Het unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
 OA, CN, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, COOH, COOA,
 (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, NHCOA,
 15 COA, CHO, Het¹, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂,
 CONHNH₂, CONHAr³, =O und/oder Ar³ substituiertes
 Pyrazinyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Pyridyl, Indolyl,
 Dihydro-indolyl, Benzofuranyl, Tetrahydropyranyl,
 20 Dihydrochinolyl, Dihydroisochinolyl, Tetrahydro-
 chinolyl, Tetrahydroisochinolyl, Indazolyl, Imidazolyl,
 Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Benzothiazolyl,
 Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-
 b][1,4]oxazinyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl,
 25 Benzofuranyl, Azetidyl, 3-Aza-bicyclo[3.2.0]hexyl,
 Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydro-
 [1,8]naphthyridinyl, 2,3-Dihydro-benzo-isothiazolyl, 1,2,3,4-
 Tetrahydro-benzo-thiazinyl oder Hexahydro-
 30 benzo[1,3]dioxolyl,
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereo-
 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 35 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

Het¹ unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder OA substituiertes Pyridazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Tetrahydropyranyl, [1,2]Oxazinan-2-yl, [1,2,5]Oxadiazinan-2-yl, [1,3]Oxazinan-3-yl oder Hexahydropyrimidinyl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R NR^2R^4 , Alk, $C(=CH_2)[C(R^4)_2]_nAr^2$, Het², $O[C(R^4)_2]_nAr^2$ oder OA,

X CO oder CH₂,

Y CO oder CH₂,

R¹ H, $[C(R^4)_2]_nAr^1$, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nCyc$, $[C(R^4)_2]_nCOOH$, $[C(R^4)_2]_nCONHAr^1$, $[C(R^4)_2]_nCONH_2$, $[C(R^4)_2]_nNHA$, $[C(R^4)_2]_nNA_2$, $O[C(R^4)_2]_nAr^1$, $[C(R^4)_2]_nOR^7$, $[C(R^4)_2]_nCOO(CH_2)_nAr^1$, $[C(R^4)_2]_nCOOA$, $[C(R^4)_2]_nCONH[C(R^4)_2]_pCON(R^4)_2$ oder $[C(R^4)_2]_nCONHCR^4[(CH_2)_nN(R^4)_2]CON(R^4)_2$,

R² H, $[C(R^4)_2]_nAr^2$, $(CH_2)_nCOHet^1$, $(CH_2)_nCOAr^2$, $(CH_2)_mNA_2$ oder $(CH_2)_nHet$,

R³ OH oder OCOA,

R⁴ H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

R² und R⁴ zusammen auch Alkylen mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, wobei eine CH₂-Gruppe auch durch $N(CH_2)_mOH$ oder SO₂ ersetzt sein kann,

R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

	R ⁵ und R ⁶	zusammen auch Alkylen mit 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, wobei eine CH ₂ -Gruppe auch durch NCOA oder O ersetzt sein kann,
5	R ⁷	H oder A,
	Ar ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, OH, OA, CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , NHSO ₂ A, CONHCyc, NHSO ₂ Cyc, CONHAr ² , COHet ¹ und/oder NASO ₂ A substituiertes Phenyl,
10	Ar ²	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch Hal, A, CONH ₂ , und/oder OAr ³ substituiertes Phenyl,
	Ar ³	unsubstituiertes oder einfach durch NH ₂ substituiertes Phenyl,
15	Het	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, NH ₂ , NHA, NA ₂ , NO ₂ , CN, COOH, COOA, (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 und/oder Ar ³ substituiertes
20		Pyrazinyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Dihydro-indolyl, Benzofuranyl, Tetrahydropyranyl, Dihydrochinolinyll, Dihydroisochinolinyll, Tetrahydro-
		chinolinyll, Tetrahydroisochinolinyll, Indazolyl, Imidazolyl,
25		Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Benzothiazolyl, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-
		b][1,4]oxazinyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, Benzofuranyl, Azetidinyll, 3-Aza-bicyclo[3.2.0]hexyl,
30		Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydro-
		[1,8]naphthyridinyl 2,3-Dihydro-benzo-isothiazolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-benzo-thiazinyl oder hexahydro-
		benzo[1,3]dioxolyl,
35	Het ¹	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A und/oder OA substituiertes Pyridazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Pyrimidinyl, Furyl, Thienyl,

- 5 Imidazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazol, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Tetrahydropyranyl, [1,2]Oxazinan-2-yl, [1,2,5]Oxadiazinan-2-yl, [1,3]Oxazinan-3-yl oder Hexahydropyrimidinyl,
- Het² Isoindolyl,
- 10 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-7 H-Atome durch F, Cl, Br, OH, CHO, COA, COOA, CN, CONA₂, CONHA und/oder CONH₂ ersetzt sein können, und/oder worin eine oder zwei nicht-benachbarte CH- und/oder CH₂-Gruppen durch O ersetzt sein können, oder Cyc,
- 15 Alk Alkenyl mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen
- Cyc unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch NHCOA, NHSO₂, OH, OA, A, NH₂, NHA, NA₂, COOA, COOH und/oder CONHA substituiertes cyclisches Alkyl mit 3-7 C-Atomen,
- 20 Hal F, Cl, Br oder I,
- m 1, 2, 3 oder 4,
- n 0, 1, 2, 3 oder 4,
- p 1, 2 oder 3,
- 25 bedeutet,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30 5. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

Verbindung Nr.	Name
35 "A56"	(S)-3-(1,1-Dioxo-1 <i>l</i> 6-thiomorpholin-4-carbonyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on

	"A57"	(S)-3-Hydroxy-3-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-carbonyl]-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
5	"A58"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid
	"A59"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
10	"A60"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(4-phenoxy-phenyl)-ethyl]-amid
	"A61"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amid
	"A62"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-amid
15	"A63"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid
	"A64"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(3-dimethylamino-propyl)-amid
20	"A65"	3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A66"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
25	"A67"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-azepan-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A68"	3-Hydroxy-1-(1H-indol-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
30	"A69"	1-[3-(3-Carbamoyl-phenylcarbamoyl)-phenyl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A70"	(S)-3-((E)-But-2-enoyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
	"A71"	(S)-8-Acetyl-4-hydroxy-3-oxo-2-phenyl-2,8-diaza-spiro[4.5]decan-4-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
35	"A72"	(S)-3-Hydroxy-1-[3-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

	"A73"	3-Hydroxy-1-[3-(methansulfonyl-methyl-amino)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
5	"A74"	(R)-3-Hydroxy-1-[3-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A75"	(S)-1-(3-Cyclopropylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A76"	1-(3-Cyclobutylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
10	"A77"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A78"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-propionylamino-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
15	"A79"	(S)-1-(3-Ethansulfonylamino-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A80"	(S)-1-(3-Cyclopropansulfonylamino-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
20	"A81"	(S)-1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A82"	(R)-1-(3-Cyclopropylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
25	"A83"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-phenyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A84"	(R)-1-(3-Ethansulfonylamino-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A85"	(R)-1-(3-Cyclopropansulfonylamino-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide
30	"A86"	(R)-1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A87"	1-(3-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
35	"A88"	(S)-3-Hydroxy-1-[3-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

5

10

15

20

25

30

35

"A89"	3-(2-Benzyl-acryloyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
"A90"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A91"	(R)-3-Hydroxy-1-[3-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A92"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A93"	(S)-3-Hydroxy-1-{3-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A94"	(S)-3-Hydroxy-1-[3-(3-hydroxy-propylcarbamoyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A95"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[3-(piperidin-1-carbonyl)-phenyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A96"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A97"	(S)-1-(6-Cyan-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A98"	(R)-1-(5-Cyan-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A99"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A100"	5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-nicotinsäure-methylester
"A101"	(S)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A102"	(R)-3-Hydroxy-1-{3-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl}-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A103"	(R)-3-Hydroxy-1-[3-(3-hydroxy-propylcarbamoyl)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A104"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[3-(piperidin-1-carbonyl)-phenyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

5	"A105"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A106"	(R)-1-(6-Cyan-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A107"	(S)-1-(5-Cyan-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A108"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
10	"A109"	(R)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A110"	(S)-3-(2-Benzyl-acryloyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
	"A111"	(R)-3-(2-Benzyl-acryloyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
15	"A112"	3-Hydroxy-1-(1-hydroxymethyl-3-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A113"	8-Hydroxy-7-oxo-6-phenyl-2-oxa-6-aza-spiro[3.4]octan-8-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
20	"A114"	1-(8-Fluor-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A115"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A116"	3-Hydroxy-1-(6-methylamino-pyridin-3-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
25	"A117"	3-Hydroxy-1-(5-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A118"	1-(3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
30	"A119"	3-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A120"	3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-phenyl-pyrrolidin-3-ol
	"A121"	1-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
35	"A122"	1-(4-Acetylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

	"A123"	3-Hydroxy-1-(4-methansulfonylamino-cyclohexyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A124"	1-(4-Ethansulfonylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
5	"A125"	1-((1S,2R,3S)-2,3-Dihydroxy-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A126"	1-(3-Acetylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide
10	"A127"	1-(4-Ethylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A128"	1-(3-Ethansulfonylamino-cyclohexyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
15	"A129"	1-((3aR,4S,7aS)-2,2-Dimethyl-hexahydro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A130"	5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-isophthalamid
20	"A131"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-[1,3']bipyrrolidinyl-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A132"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
25	"A133"	3-Hydroxy-1-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A134"	1-(3-Dimethylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
30	"A135"	3-Hydroxy-1-(4-methoxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A136"	1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A137"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
35	"A138"	3-Hydroxy-1-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

	"A139"	1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
5	"A140"	(S)-1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A141"	(R)-1-Benzyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A142"	3-Hydroxy-1-[5-methyl-6-(3-oxo-morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
10	"A143"	1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-amid
	"A144"	1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-amid
15	"A145"	3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[1-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
	"A146"	3-Hydroxy-1-(2-methylcarbamoyl-benzofuran-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A147"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
20	"A148"	4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexancarbonsäure-ethylester
	"A149"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
25	"A150"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
	"A151"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
30	"A152"	4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexancarbonsäure
	"A153"	(S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"A154"	(R)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
35	"A155"	(S)-1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-

	carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A156"	(R)-1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
5	"A157" 3-Hydroxy-1-(4-methylcarbamoyl-cyclohexyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A158"	2-Oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-amid
10	"A159" (R)-1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A160"	(R)-3-Hydroxy-1-(3-methansulfonylamino-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A161"	(S)-3-Hydroxy-1-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
15	"A162" (R)-3-Hydroxy-1-(3-methylcarbamoyl-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A163"	(S)-1-(3-Cyclobutylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
20	"A164" (R)-1-(3-Cyclobutylcarbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A165"	(S)-3-Hydroxy-1-[3-(methansulfonyl-methyl-amino)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
25	"A166" (R)-3-Hydroxy-1-[3-(methansulfonyl-methyl-amino)-phenyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A167"	3-Hydroxy-2-oxo-1-[6-(3-oxo-morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A168"	3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
30	"A169" 3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A170"	4-{4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-pyrazol-1-yl}-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester
35	"A171" (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-propionylamino-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-

5

10

15

20

25

30

35

	3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A172"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(6-propionylamino-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A173"	3-Hydroxy-1-(6-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A174"	1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A175"	1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A176"	1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid
"A177"	1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A178"	1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid
"A179"	1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A180"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A181"	(S)-3-Hydroxy-1-(4-methoxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A182"	(R)-3-Hydroxy-1-(4-methoxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A183"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A184"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A185"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid
"A186"	1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid
"A187"	3-Hydroxy-2-oxo-1-phenylcarbamoylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

5

10

15

20

25

30

35

"A188"	1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A189"	(S)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A190"	(R)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A191"	(S)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A192"	(R)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-chlor-5-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A193"	1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid
"A194"	(S)-1-(2-Ethylcarbamoyl-benzofuran-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A195"	(R)-1-(2-Ethylcarbamoyl-benzofuran-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A196"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid
"A197"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A198"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A199"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A200"	3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A201"	1-(3-Carbamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A202"	3-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-cyclohexancarbonsäure-ethylester
"A203"	[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-essigsäure
"A204"	1-(3-Carbamoyl-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-

5

10

15

20

25

30

35

	pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A205"	5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester
"A206"	3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid
"A207"	3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A208"	3-Hydroxy-1-methylcarbamoylmethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A209"	3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid
"A210"	3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A211"	5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carboxamid
"A212"	3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A213"	3-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester
"A214"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A215"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A216"	5-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-nicotinamid
"A217"	1-(2-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A218"	1-Azetidin-3-ylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A219"	1-[2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A220"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

5

10

15

20

25

30

35

"A221"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A222"	(S)-1-(3-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A223"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid
"A224"	(R)-1-(3-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A225"	3-Hydroxy-2-oxo-1-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A226"	4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
"A227"	4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
"A228"	(1S,5R,6S)-6-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure-tert-butylester
"A229"	1-(1S,5R,6S)-3-Aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A230"	1-((1S,5R,6S)-3-Ethansulfonyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A231"	1-((1S,5R,6S)-3-Acetyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A232"	3-Hydroxy-1-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A233"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-[1,3']bipyrrolidinyl-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A234"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-4,5-difluor-benzylamid
"A235"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-5-chlor-2,4-difluor-benzylamid
"A236"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-

5

10

15

20

25

30

35

	pyrrolidin-3-carbonsäure-2,4,6-trifluor-benzylamid
"A237"	1-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-ethyl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A238"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-3-carboxamid
"A239"	(S)-3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A240"	(R)-3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A241"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-4-chlor-2-fluor-benzylamid
"A242"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-4-fluor-benzylamid
"A243"	3-Hydroxy-2-oxo-1-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A244"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3,6-difluor-benzylamid
"A245"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,4,5-trifluor-benzylamid
"A246"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,3,6-trifluor-benzylamid
"A247"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-4-fluor-benzylamid
"A248"	1-Carbamoylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A249"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-4-chlor-2,6-difluor-benzylamid
"A250"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-2,6-difluor-benzylamid
"A251"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-2,4-difluor-benzylamid
"A252"	1-Cyclobutylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid

5

10

15

20

25

30

35

"A253"	1-(3,4-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid
"A254"	(S)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid
"A255"	(S)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-4-fluor-benzylamid
"A256"	(S)-1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid
"A257"	1-(3,4-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-4-fluor-benzylamid
"A258"	1-(3,4-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amid
"A259"	(S)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid
"A260"	(R)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-(pyridin-2-ylmethyl)-amid
"A261"	(R)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid
"A262"	(R)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-4-fluor-benzylamid
"A263"	(R)-1-Cyclohexylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid
"A264"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,4,5-trifluor-benzylamid
"A265"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-4-chlor-3-fluor-benzylamid
"A266"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,3,5-trifluor-benzylamid
"A267"	3-(1,3-Dihydro-isoindol-2-carbonyl)-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
"A268"	1-Benzyl-3-(1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl)-3-hydroxy-pyrrolidin-2-on
"A269"	1-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-

5

10

15

20

25

30

35

	carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A270"	1-Benzothiazol-2-ylmethyl-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A271"	3-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-propionsäure
"A272"	3-Hydroxy-1-(3-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A273"	4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
"A274"	4-[3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
"A275"	1-((1S,5R,6S)-3-Ethyl-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A276"	3-Hydroxy-1-(2-methyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A277"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A278"	3-Hydroxy-1-(4-methylcarbamoyl-cyclohexylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A279"	3-Hydroxy-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A280"	1-(1,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A281"	(S)-3-Hydroxy-1'-methansulfonyl-2-oxo-[1,3']bipyrrolidinyl-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A282"	3-Hydroxy-1-[(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-methyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A283"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-5-fluor-benzylamid
"A284"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,3,4-trifluor-benzylamid
"A285"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,3-difluor-benzylamid

5

10

15

20

25

30

35

"A286"	(S)-1-(3,3-Difluor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A287"	1-(4-Fluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid
"A288"	(R)-1-(3,3-Difluor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A289"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,6-difluor-benzylamid
"A290"	3-Hydroxy-1-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A291"	(R)-1'-Acetyl-3-hydroxy-2-oxo-[1,3']bipyrrolidinyl-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A292"	(R)-3-Hydroxy-1'-methansulfonyl-2-oxo-[1,3']bipyrrolidinyl-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A293"	3-Hydroxy-1-(4-methyl-cyclohexyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A294"	1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amid
"A295"	1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-4-methyl-benzylamid
"A296"	1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-2-fluor-benzylamid
"A297"	1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-(5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amid
"A298"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A299"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A300"	1-(2-Carbamoyl-ethyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A301"	1-Benzyl-3-hydroxy-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"A302"	3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-

		piperidin-2-on
	"A303"	3,4-Dihydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
5	"A304"	5-Fluor-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B1"	(S)-1-(2-Cyan-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B2"	(S)-1-(8-Fluor-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
10	"B3"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-6-fluor-benzylamid
	"B4"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-5-chlor-2-fluor-benzylamid
15	"B5"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
	"B6"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
20	"B7"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid
	"B8"	(S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3,5-difluor-benzylamid
	"B9"	(S)-1-(6-Acetylamino-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid
25	"B10"	(S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
	"B11"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
30	"B12"	1-(4-Chlor-2-methoxy-5-methyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B13"	1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidine-3-carboxylic acid 3-chloro-5-fluoro-benzylamide
35	"B14"	(S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidine-3-carboxylic acid [2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide

5

10

15

20

25

30

35

"B15"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2-chlor-3-fluor-benzylamid
"B16"	1-Benzyl-3-hydroxy-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B17"	(S)-1-(4-Brom-3-hydroxymethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B18"	3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-piperidin-2-on
"B19"	1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-piperidin-3-ol
"B20"	1-Benzyl-3-[(3-fluor-benzylamino)-methyl]-piperidin-3-ol
"B21"	(S)-1-Benzyl-3-[(4-fluor-benzylamino)-methyl]-piperidin-3-ol
"B22"	(S)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-[(3-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on
"B23"	(R)-1-(2,3-Difluor-benzyl)-3-[(3-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on
"B24"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-2,5-difluor-benzylamid
"B25"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-2-fluor-benzylamid
"B26"	1-(2-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B27"	1-(4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B28"	1-(3-Carbamoyl-4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B29"	3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
"B30"	1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-pyrrolidin-3-ol
"B31"	1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on
"B32"	3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-piperidin-2-on
"B33"	3-Hydroxy-1-(2-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-oxo-

	pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B34"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-2,5-difluor-benzylamid
5	"B35" 3-Hydroxy-1-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide
"B36"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B37"	(S)-3-Hydroxy-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide
10	"B38" (R)-3-Hydroxy-1-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamide
"B39"	(S)-1-(2-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
15	"B40" (S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B41"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
20	"B42" (R)-1-(2-Fluor-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B43"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B44"	1-Benzyl-3-[(3,5-difluor-benzylamino)-methyl]-piperidin-3-ol
25	"B45" 3-[(4-Fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
"B46"	3-[(3,5-Difluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
30	"B47" 3-[[2-(4-Fluor-phenyl)-ethylamino]-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
"B48"	3-[(3-Fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
35	"B49" 3-Hydroxy-3-[(4-methyl-benzylamino)-methyl]-1-phenyl-pyrrolidin-2-on

5

10

15

20

25

30

35

"B50"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-amid
"B51"	3-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1,3-dicarbonsäure-3-benzylester-1-tert-butylester
"B52"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(4-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B53"	3-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1,3-dicarbonsäure-1-benzylester 3-isopropylester
"B54"	(S)-1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on
"B55"	(R)-1-Benzyl-3-[(3-chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-piperidin-2-on
"B56"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid
"B57"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-fluor-benzylamid
"B58"	(R)-3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
"B59"	(S)-3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-1-phenyl-pyrrolidin-2-on
"B60"	(S)-3-Hydroxy-1-(1H-indazol-3-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B61"	(R)-3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B62"	(S)-3-Hydroxy-1-(2-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B63"	(S)-3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-piperidin-2-on
"B64"	(R)-3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-1-cyclohexylmethyl-3-hydroxy-piperidin-2-on
"B65"	(S)-1-(2-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

	"B66"	(S)-1-(2-Fluor-4-methyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B67"	1-(2-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
5	"B68"	6-{3-[(3-Chlor-5-fluor-benzylamino)-methyl]-3-hydroxy-2-oxo-piperidin-1-yl}-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on
	"B69"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-ylmethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
10	"B70"	(S)-1-(5-Carbamoyl-2-fluor-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B71"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
15	"B72"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B73"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B74"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
20	"B75"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B76"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
25	"B77"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B78"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-amid
30	"B79"	5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-amid
	"B80"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester
	"B81"	5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-ethylester
35	"B82"	3-Hydroxy-1-[1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-oxo-

5

10

15

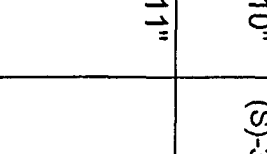
20

25

30

35

	pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B83"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B84"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure
"B85"	5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure
"B86"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B87"	1-(1-Cyanmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B88"	5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-ethylamid
"B89"	5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-isopropylamid
"B90"	5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-dimethylamid
"B91"	Essigsäure-3-(3-chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl-ester
"B92"	(S)-3-Hydroxy-1-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B93"	(R)-3-Hydroxy-1-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B94"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-ethylamid
"B95"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-dimethylamid
"B96"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-methylamid
"B97"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-isopropylamid
"B98"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

"B99"	(S)-3-Hydroxy-1-[1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B100"	(R)-3-Hydroxy-1-[1-(2-methoxy-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B101"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(4-sulfamoyl-phenyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B102"	5-[(R)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-methylamid
"B103"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-amid
"B104"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-pyridio[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B105"	3-{2-tert-Butoxycarbonylamino-5-[3-(3-chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-propionsäure-methylester
"B106"	3-{2-tert-Butoxycarbonylamino-5-[3-(3-chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-propionsäure
"B107"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-sulfamoyl-phenyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B108"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-ethyl}-amid
"B109"	1-(7-Fluor-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B110"	(S)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid
"B111"	
	(R)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid

O=C1N(c2c[nH]c3ccccc23)CCC1(=O)NCCc4ccc(F)cc4

(R)-3-Hydroxy-1-(1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[2-(3,5-difluor-phenyl)-ethyl]-amid

5

10

15

20

25

30

35

"B112"	(S)-3-Hydroxy-1-[2-(morpholin-4-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B113"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-[2-(2-amino-ethoxy)-ethyl]-amid
"B114"	(S)-1-[2-(Azetidin-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B115"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(4-sulfamoyl-phenyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B116"	(S)-1-(1-Cyanmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B117"	(R)-1-(1-Cyanmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B118"	1-(4-Acetylsulfamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B119"	(S)-1-(1-Carbamoylmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B120"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B121"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-ethyl)-amid
"B122"	(S)-3-Hydroxy-1-[2-(4-methyl-piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B123"	4-{5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonyl}-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester
"B124"	1-(5-Fluor-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B125"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B126"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-[2-(piperazin-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B127"	3-Chlor-2-oxo-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-

	pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B128"	(S)-1-(3-Dimethylsulfamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
5	"B129" 5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-(2-amino-phenyl)-amid
"B130"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
10	"B131" (R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B132"	5-[(S)-3-(3-Chlor-5-fluor-benzylcarbamoyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-1H-indol-2-carbonsäure-(2-amino-ethyl)-amid
"B133"	(S)-1-[2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1H-indol-5-yl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
15	"B134" (S)-1-(2-Hydrazinocarbonyl-1H-indol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B135"	(S)-3-Hydroxy-1-[2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1H-indol-5-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
20	"B136" (S)-1-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B137"	3-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
25	"B138" (R)-1-Benzoyloxy-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B139"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B140"	(R)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
30	"B141" (S)-3-Hydroxy-1-(4-methylsulfamoyl-phenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
"B142"	(S)-1-(4-Benzylsulfamoyl-phenyl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
35	"B143" (S)-1-[4-(Benzyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid

	"B144"	3-Hydroxy-1-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B145"	(S)-3-Hydroxy-1-hydroxymethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
5	"B146"	(R)-3-Hydroxy-1-hydroxymethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B147"	(S)-1-(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
10	"B148"	3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-trifluormethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B149"	(S)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-sulfamoyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
15	"B150"	(3S)-N-[(3-chlor-5-fluor-phenyl)methyl]-1-(2,2-dioxo-1,3-dihydro-2,1-benzothiazol-5-yl)-3-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-3-carboxamid
	"B151"	(S)-1-(2,2-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2 λ 6*-benzo[c]thiazin-6-yl)-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-sulfamoyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
20	"B152"	(S)-1-[(R)-1-Dimethylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl]-methyl]-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-sulfamoyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
	"B153"	(S)-1-[(S)-3-Amino-1-methylcarbamoyl-propylcarbamoyl]-methyl]-3-hydroxy-2-oxo-1-(2-sulfamoyl-1H-indol-5-yl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-3-chlor-5-fluor-benzylamid
25	"B154"	N-(3-Hydroxy-2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-benzamid

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

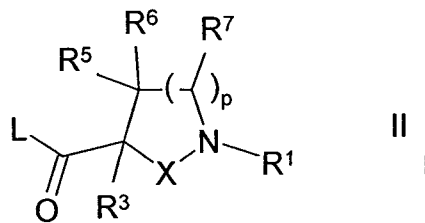
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-5 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

- 249 -

Y CO und R NR²R⁴ bedeuten,

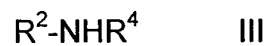
eine Verbindung der Formel II



worin X, R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷ und p die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III

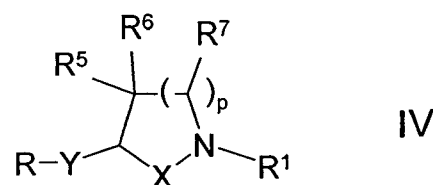


worin R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

b) eine Verbindung der Formel IV



- worin R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R, X, Y und p die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
oxidiert,
- 5 oder
- c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
X und Y CH_2 bedeuten,
- 10 eine Verbindung der Formel I, worin X und Y CO bedeuten,
reduziert,
- 15 und/oder
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.
7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach
Anspruch 1-5 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze,
20 Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
8. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1-5,
25 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, Tautomeren und
Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Verwendung zur Behandlung von Tumoren, Tumormetastasen,
proliferativer Erkrankungen der Mesangiumzellen, Hämangiom,
30 proliferativer Retinopathie, rheumatoider Arthritis, atherosklerotischer
Neovaskularisation, Psoriasis, okularer Neovaskularisation,
Osteoporose, Diabetes und Fettleibigkeit, lymphoider Leukämie,
Lymphom, Malaria und Prostatahypertrophie.
- 35 9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei die Tumorerkrankung ausgewählt
ist aus der Gruppe

des Plattenepithel, der Blase, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhalses, der Schilddrüse, des Darms, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs, der Lunge, der Haut, Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastom, Brustkarzinom, akute myelotische Leukämie, chronische myelotische Leukämie, akute lymphatische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, Hodgkin-Lymphom, non-Hodgkin-Lymphom,

10. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1-5 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Verwendung zur Behandlung von Tumoren, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

11. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1-5 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Verwendung zur Behandlung von Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.