

Chemoinformatische Entwicklung von Naturstofffragmenten, sowie deren strukturbiologische und biochemische Evaluierung zur fragmentbasierten Inhibitorentwicklung

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
von der Fakultät für Chemie
der Technischen Universität Dortmund
angenommene

Dissertation

von

Diplom-Chemiker

Björn Over

aus Neuwied

Dekan: Prof. Dr. Roland Winter
1. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Daniel Rauh

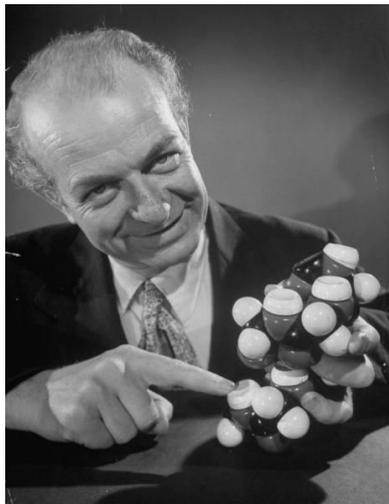
Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2013

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von September 2008 bis Dezember 2012 unter Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie und der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund.

Meiner Frau Hannah

und meiner Familie

für ihre bedingungslose Unterstützung.



"I believe medicine is just now entering into a new era when progress will be much more rapid than before, when scientists will have discovered the molecular basis of diseases, and will have discovered why molecules of certain drugs are effective in treatment, and others are not effective."

— Linus Pauling —

“Will ich neue biologisch oder medizinisch aktive
Verbindungen entwickeln, muss ich im Weltall die Galaxie treffen,
anstatt im intergalaktischen Raum herumzustochern.“

— Herbert Waldmann —

Max Planck Forschung 1/2004

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	2
1.1	Chemoinformatik	3
1.2	Strukturbiologie und biochemische Assays	7
2	Allgemeiner Teil	14
2.1	Naturstoffe in der Wirkstoffentwicklung	14
2.2	Der chemische Strukturraum der Naturstoffe	17
2.3	Fragmentbasierte Inhibitorentwicklung	18
2.4	Beschriebene Fragmentierungsmethoden	25
2.5	Fragment-Bibliotheken: Aktueller Stand und Perspektiven	28
2.6	Proteinkinasen	29
3	Aufgabenstellung	36
4	Ergebnisse & Diskussion	40
4.1	Chemoinformatik	40
4.1.1	Grundlagen und Regeln der Fragmentgenerierung	40
4.1.2	Clustering der Naturstofffragmente	51
4.1.3	Eigenschaften der Naturstofffragmente	58
4.1.4	Publizierte und kommerzielle (Fragment-)Bibliotheken	60
4.1.5	Verfügbarkeit der Naturstofffragmente	66
4.1.6	Erstellen der Bibliothek	68
4.1.7	Festlegung der Fragment-Cocktails	69
4.2	Strukturbiologie	71
4.2.1	P38 α -Kristallisationsexperimente	71
4.2.2	P38 α -Soakingexperimente	72
4.2.3	P38 α -Fragment-Komplexstrukturen	75
4.2.4	14-3-3-p53-Strukturen	80
4.2.5	Strukturelle Studien zu DAPK3	82
4.3	Biochemische Evaluierung	84
4.3.1	FLiK-Assay	84
4.3.2	HTRF-Assay	87
4.4	Weiterführende Synthese, Strukturbiologie und Evaluierung	90
4.4.1	Cytisinderivate	91

4.4.2	Fragment-Verknüpfung	105
4.5	Phosphatase-Inhibitoren	111
4.5.1	Auswertung interner Datenbanken	111
4.5.2	Selektive MtpB-Inhibitoren.....	122
5	Ausblick.....	128
5.1	Neue Chemotypen	128
5.2	Neue Anwendungsmöglichkeiten	129
6	Experimenteller Teil	132
6.1	Abkürzungen.....	132
6.2	Material, Messmethoden und Hilfsmittel.....	134
6.3	Kristallographie	136
6.3.1	Expression und Aufreinigung von p38 α MAP Kinase.....	136
6.3.2	Kristallisation von p38 α MAP Kinase.....	138
6.3.3	Expression und Kristallisation von DAPK3	138
6.3.4	Strukturbestimmung	142
6.4	Biochemische Evaluierung	142
6.4.1	Aktivierung von p38 α MAP Kinase	142
6.4.2	Aktivitätsbasierte IC ₅₀ -Bestimmung mit p38 α MAP Kinase	143
6.4.3	IC ₅₀ -Bestimmung in biochemischen Phosphatase-Assays.....	143
6.5	Synthese	145
6.5.1	Cytisinderivate.....	145
6.5.2	Fragment-Verknüpfung	158
7	Anhang.....	168
7.1	Statistiken der Fragment-/Moleküleigenschaften (Naturstoffe)	168
7.2	Statistiken der Fragment-/Moleküleigenschaften (ZINC)	171
7.3	Statistiken der Fragment-/Moleküleigenschaften (SynLibs)	173
7.4	Cocktaileinteilung.....	176
7.5	DAPK3 Aufreinigungs- und Kristallisationsbedingungen.....	180
7.6	FLiK-Assay.....	183
7.7	HTRF-Assay	184
7.8	Cluster, die durch Tetrahydrocytin- und Baptifolin-Derivate repräsentiert werden.....	185
7.9	Statistiken der Kristallstukturbestimmungen	193
8	Literaturverzeichnis	196
8.1	Referenzen nach Erscheinen im Text.....	196

Zusammenfassung

1 Zusammenfassung

Biologische Relevanz ist ein Schlüsselkriterium, das Substanzen bei der Suche nach Proteinliganden und Inhibitoren erfüllen müssen. Die biologische Relevanz ist vor allem bei Naturstoffen gegeben, denn wie schon Aristoteles bemerkte: „Die Natur macht nichts umsonst“. Natürliche Organismen jeglicher Art produzieren Substanzen als Botenstoffe um interne und externe Prozesse zu regulieren, zur Verteidigung und zum Angriff, oder um Artgenossen anzulocken. All diese Verwendungen haben eines gemeinsam: Die freigesetzte Substanz kann ihre Wirkung nur entfalten, wenn sie auf einen Rezeptor trifft, der wiederum die entsprechende Antwort auslöst. Daher ist es wichtig auf der Suche nach biologisch relevanten Wirkstoffen, vor allem auch den chemischen Strukturraum der Naturstoffe zu betrachten, denn Naturstoffe waren und sind eine reichhaltige und umfangreiche Inspirationsquelle für die Wirkstoffentwicklung.¹

Viele Naturstoffe sind allerdings sehr komplexe chemische Strukturen, die zahlreiche Stereozentren und Heteroatome aufweisen. Daher wurde die Nutzung der Naturstoffe zwischenzeitlich vernachlässigt, um mit Hilfe von kombinatorischer Chemie und der Inhibitorsuche im Hochdurchsatzverfahren einen vermeintlich schnelleren Weg der Wirkstofffindung zu wählen.²⁻⁴ Da bei diesen Verfahren zwar neue Wirkstoffe entdeckt werden konnten, jedoch die erhoffte Überlegenheit ausblieb, sind mittlerweile die Naturstoffe wieder stärker ins Blickfeld der medizinischen Chemie gerückt, auch da erkannt wurde, dass sich die chemischen Strukturräume der jeweiligen Moleküle stark unterscheiden.⁵⁻⁸

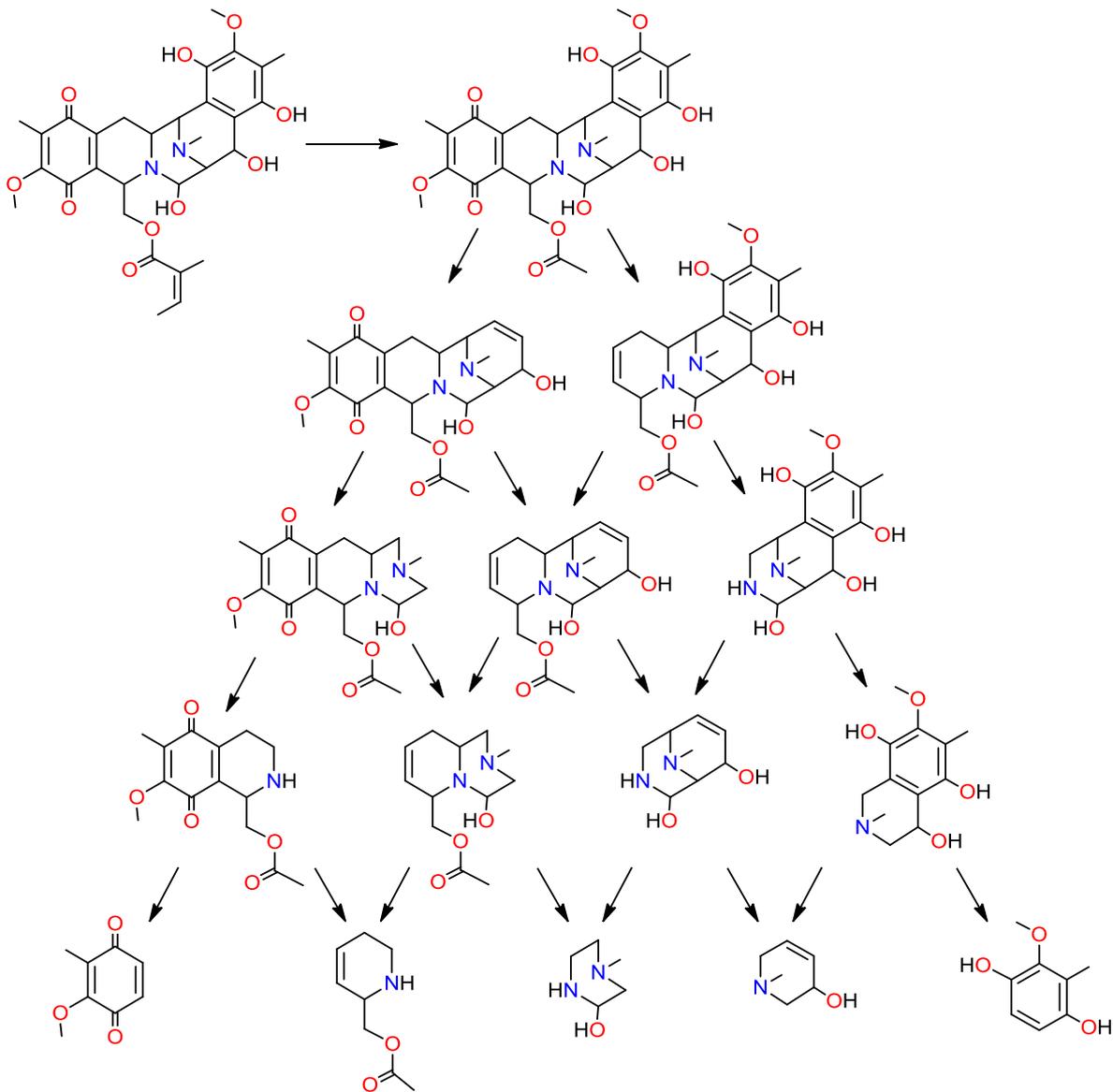
Wie beschrieben sind Naturstoffe oftmals komplexe Moleküle mit hohem Molekulargewicht. Dies wiederum bedeutet, dass sie einen sehr großen chemischen Strukturraum repräsentieren. Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass der gesamte Wirkstoff-ähnliche Strukturraum mehr als 10^{60} Moleküle umfasst.⁹⁻¹¹ Daher ist es unmöglich diese Anzahl an Verbindungen zu synthetisieren und zu testen. Eine Möglichkeit diese Herausforderung anzugehen ist die fragmentbasierte Wirkstoffentwicklung, deren Grundprinzip unter anderem darauf basiert, dass eine kleine Anzahl an Fragmenten einen großen chemischen Strukturraum abdecken kann. Durch eine Analyse wurde

dabei postuliert, dass jedes zusätzliche Atom einer Verbindung den durch organische Synthese zugänglichen Strukturraum mehr als verachtfacht.¹² Das bedeutet, dass das *Screening* einer Fragment-Bibliothek von 1,000 Verbindungen mit durchschnittlich 14 Schweratomen (alle Atome außer Wasserstoff, Molekulargewicht = 190), äquivalent wäre zu dem systematischen Testen einer Substanz-Bibliothek von mehr als 10^{18} Molekülen mit 32 Schweratomen (Molekulargewicht = 450).¹³ Natürlich sind in diese Berechnung viele Vereinfachungen und Annahmen eingegangen, jedoch wird deutlich, dass eine vergleichsweise geringe Anzahl an Fragmenten in der Lage ist einen großen chemischen Strukturraum abzubilden.

Aus diesem Grund wurde ein Konzept entwickelt, um den chemischen Strukturraum der Naturstoffe mit Hilfe eines fragmentbasierten Ansatzes zur Inhibitorsuche systematisch zugänglich zu machen, basierend auf der Hypothese, dass kleine Fragmente strukturelle Eigenschaften mit den Naturstoffen gemeinsam haben, deren Teil sie sind.

1.1 Chemoinformatik

Um Naturstofffragmente zu generieren, die die Eigenschaften der natürlich vorkommenden Moleküle bestmöglich reflektieren, wurde ein Algorithmus entwickelt, der diese Naturstoffe sequentiell abbaut und dabei die wichtigen funktionellen Gruppen und Seitenketten erhält (siehe Kapitel 4.1.1). Dieser Algorithmus basiert auf dem Prinzip des *Scaffold Tree*, der von Waldmann *et al* entwickelt wurde. Der entwickelte Algorithmus unterscheidet sich von den in der Literatur beschriebenen Verfahren vor allem darin, dass wichtige funktionelle Gruppen und Verknüpfungen erhalten bleiben und weder getrennt noch abgebaut werden.¹⁴⁻¹⁷



Schema 1.1.1: Die Fragmentierung des Naturstoffs Renieramycin P als Anwendungsbeispiel des Fragmentierungsalgorithmus.

Trotz sorgfältiger Überlegungen, die dem Algorithmus zugrunde liegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass virtuell generierte Fragmente nicht stabil, oder in sehr wenigen Fällen chemisch unmöglich sind (Kapitel 4.1.1). Häufig reichen schon marginale Änderungen wie das Einfügen einer Methylgruppe, oder die Acetylierung eines Amins um diese Fragmente in ein stabiles Derivat zu überführen (Schema 4.1.10).

Die mit Hilfe dieser chemoinformatischen Analyse erhaltenen Naturstofffragmente wurden nach ihren Eigenschaften gefiltert, wobei die

verwendeten Filterkriterien zwar an die empirisch ermittelte *Rule of Three* angelehnt waren, jedoch an die Eigenschaften der Naturstofffragmente angepasst wurden. Zusätzlich wurden als reaktiv oder toxisch bekannte funktionelle Gruppen entfernt. Insgesamt erfüllten 110,485 Naturstofffragmente alle Filterkriterien.

Diese generierten Naturstofffragmente wurden anschließend entsprechend ihrer Pharmakophor-Struktur in Gruppen (*Cluster*) eingeteilt und die 2,000 charakteristischsten Fragmente einer Gruppe (*Clustercenter*) formen die repräsentative Naturstofffragment-Bibliothek (Kapitel 4.1.3, Anhang). Es konnte gezeigt werden, dass diese Clustercenter sowohl die strukturellen Eigenschaften aller 110,485 Naturstofffragmente, als auch die der ursprünglichen Naturstoffe widerspiegeln (Abbildung 4.1.6, Anhang 7.1). Somit ist es möglich mit Hilfe der generierten Fragmente den chemischen Strukturraum der Naturstoffe zu untersuchen.

Die 110,485 Naturstofffragmente enthalten 18,741 verschiedenen Murcko-Scaffolds, wobei > 75 % in maximal 4 Fragmenten vorhanden sind. Dies zeigt die hohe Diversität der NP-Fragmente. Vergleicht man diese Murcko-Scaffolds mit den 73,725 Murcko-Scaffolds, die die Grundgerüste der 627,001 Fragmente des *ZINC fragment subset* bilden, so findet sich lediglich eine Übereinstimmung von 1,521 Grundgerüsten. Entsprechend sind 93 % der Murcko-Scaffolds der Naturstofffragmente nicht in den ZINC-Fragmenten enthalten. Eine publizierte Analyse zeigt, dass 83 % der Grundgerüste von Naturstoffen nicht in erhältlichen *Screening*-Bibliotheken vorkommen und die Autoren fordern eine Anreicherung dieser Bibliotheken mit biogenen Molekülen.¹⁸ Beide Ergebnisse unterstreichen die Erkenntnis, dass Naturstofffragmente eine Vielzahl neuartiger Chemotypen für die fragmentbasierte Wirkstoffentwicklung zur Verfügung stellen.

Naturstofffragmente besitzen nicht nur andere Grundgerüste, sie unterscheiden sich auch bezüglich einer großen Anzahl an Eigenschaften, was durch eine Hauptkomponentenanalyse im Vergleich mit den ZINC-Fragmenten und Fragmenten, die aus synthetischen Molekülen erstellt wurden, gezeigt werden konnte (Abbildung 4.1.8 und Abbildung 4.1.9). Durch diese Visualisierung der

jeweiligen chemischen Strukturräume und den entsprechenden Zahlenwerten, wurden die Unterschiede und die geringe Überlappung deutlich. Beispielsweise besitzen die Naturstofffragmente im Durchschnitt ungefähr halb so viele aromatische Ringe aber dreimal mehr nichtaromatische Ringe als die ZINC-Fragmente (Tabelle 1.1.1).

Tabelle 1.1.1: Durchschnittswerte der Fragmenteigenschaften der drei verglichenen Fragment-Bibliotheken. F_{sp^3} = Anzahl von sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen / Anzahl aller Kohlenstoffatome.¹⁹

Durchschnittswert	NP-Fragmente	ZINC-Fragmente	SynLib-Fragmente
F_{sp^3}	0.58	0.42	0.41
Sauerstoffatome	2.33	1.64	1.46
Stickstoffatome	1.11	2.05	2.62
Halogene	0.08	0.30	0.25
Ringe insgesamt	2.40	1.67	2.12
Aromatische Ringe	0.48	1.04	0.97
Nichtaromatische Ringe	1.92	0.63	1.15

Entsprechend der neuartigen strukturellen Eigenschaften der Naturstofffragmente, besonders in Bezug auf ihren hohen Grad an Dreidimensionalität, bieten sie die Grundlage völlig neue Inhibitortypen, auch für etablierte Zielproteine, zu finden. Diese Hypothese konnte im Rahmen dieser Arbeit, durch die Identifizierung eines neuartigen Typ-III-Inhibitors von p38 α MAP Kinase bestätigt werden (Abbildung 1.2.1).

Immer mehr Wissenschaftler sind vom Potential und den Vorteile von sp^3 -reichen Fragmenten überzeugt (siehe Einleitung 2.4).¹⁹⁻²¹ Dabei ist den Beteiligten bewusst, dass die zugrunde liegenden Strukturen die Entwicklung

neuer Synthesestrategien erfordert, um diese Fragmente zugänglich zu machen. In einer Erklärung (www.3dfrag.org) des in Großbritannien neu gegründeten *3D fragment consortium* heißt es beispielsweise:

“Fragment libraries that are either commercially available or assembled by most groups are predominantly composed of flat (aromatic) molecules [...] and are less successful for some classes, such as protein-protein interactions (PPI), for which new types of fragment libraries, i.e. 3D fragment libraries are needed.

[...] We are particularly interested in natural product-like chemical libraries as starting points, as these are likely to be an approach for the development of non-Lipinski compliant orally bioavailable compounds. [...]”

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in Übereinstimmung mit den obigen Aussagen und die 2,000 repräsentativen Clustercenter bieten eine gute Inspiration für zukünftige Syntheseprogramme, da sie nicht nur sp³-reiche Strukturen bieten, sondern durch den Ursprung der Naturstoffe auch eine gegebene biologische Relevanz besitzen. Die Synthese von Naturstofffragmenten erfordert in vielen Fällen einen höheren Aufwand als die Erstellung einer Bibliothek mit Hilfe der kombinatorischen Chemie, bietet jedoch die Möglichkeit eine häufig wesentlich aufwändigere mehrstufige Synthese des komplexen Naturstoffs zu umgehen.

1.2 Strukturbiologie und biochemische Assays

Um die postulierten Vorteile von Naturstofffragmenten zu verifizieren wurde ein Testset von Fragmenten zusammengestellt und für strukturbiologische Studien genutzt (Kapitel 4.1.6). Neben anderen Zielproteinen wurde vor allem p38 α MAP Kinase für diese Untersuchungen verwendet, da es sich dabei um ein etabliertes Zielprotein in der fragmentbasierten Wirkstoffentwicklung handelt.^{22,23}

Ein *Screening by crystalization*-Ansatz bei dem das Protein gemeinsam mit Detergenz (BOG) und einem Fragmentcocktail kristallisiert werden sollte, war nicht zielführend, ebenso wie der Ansatz einen kokristallisierten Inhibitor aus der ATP-Bindetasche durch ein Fragment zu verdrängen (Kapitel 4.2.1).

Sehr erfolgreich hingegen war die Strategie, die Proteinkinase zunächst mit dem Typ-IV-Inhibitor RL87 zu kristallisieren und diese Kristalle anschließend mit einer Fragmentlösung zu behandeln (*soaking*). Mit Hilfe dieser Technik konnten zunächst sechs Fragmente identifiziert werden, die an die Scharnierregion der aktiven Form von p38 α binden (Kapitel 4.2.1).

Naturstofffragment **1** enthält ein Chinazolingerüst, ebenso wie drei derzeit zugelassene Kinaseinhibitoren (Erlotinib, Lapatinib, Gefitinib).²⁴ Auch Flavonoide wie Fragment **2** (Naringenin) sind bekannte Inhibitoren von Proteinkinasen, allerdings ist bisher keine vergleichbare Kristallstruktur publiziert.²⁵⁻³¹ Eine unabhängig durchgeführte systematische Untersuchung von Flavonen und Flavonoiden als p38 α -Inhibitoren postuliert durch Docking-Studien den Bindungsmodus, der hier durch die Kristallstruktur von **2** bestätigt werden konnte. Zudem sind die in dieser Untersuchung beschriebenen IC₅₀-Werte in der gleichen Größenordnung wie der hier ermittelte von Naringenin (**2**).²⁶ Beide Resultate belegen, dass im Testset enthaltenen Fragmente, die bekannten Kinaseinhibitoren strukturell ähnlich sind, identifiziert werden konnten und validieren so die verwendete Methode.

Die weiteren identifizierten Scharnierregion-bindenden Fragmente **3**, **4** und **5** sind bisher noch nicht als solche publiziert worden, zeigen jedoch strukturelle Ähnlichkeit mit publizierten Fragmenten, die eine vergleichbare Potenz aufweisen und im Einzelfall durch organische Synthese zu nanomolaren Inhibitoren erweitert werden konnten (Abbildung 4.2.8).^{22,23,32}

Die Naturstofffragmente **6** und **7** unterscheiden sich lediglich geringfügig in der chemischen Struktur, aber dieser Unterschied genügt, dass **7** zusätzlich zu der Scharnierregion, überwiegend als Typ-III-Inhibitor in der allosterische Tasche bindet (Abbildung 4.2.9). Dabei fällt auf, dass sich die IC₅₀-Werte der beiden Fragmente um eine Größenordnung unterscheiden. Dieser signifikante Unterschied wird möglicherweise durch die verwendete Assay-Technik hervorgerufen. Allosterische Inhibitoren sind wahrscheinlich bei der Nutzung eines aktivitätsbasierten Systems nicht so gut in der Lage die Phosphorylierungsreaktion zu inhibieren. Dennoch war der hier verwendete HTRF-Assay unter den getesteten Alternativen, bei diesen hohen

Fragmentkonzentrationen, das robusteste System, vor allem da durch die zeitversetzte Messung der Emission, Überlagerungen des Emissionsspektrums des Fluorophors durch die Eigenfluoreszenz der getesteten Substanz ausgeschlossen werden konnte. Auch in unabhängigen Studien von *GlaxoSmithKline* wurde der HTRF-Assay, im Vergleich zu anderen getesteten Systemen wie etwa einem Fluoreszenzpolarisations-Assay, am zuverlässigsten für die Detektion von Fragmenten eingestuft.³³ Mit Hilfe dieses Assaysystems konnten auch weitere Fragmente als p38 α -Inhibitoren identifiziert werden. Die Strukturen von **10** und **11** führten zu der Synthese einer Bibliothek von Cytisin-Derivaten, von denen diverse Kristallstrukturen ermittelt werden konnten (Kapitel 4.4.1). Die Strukturen zeigen deutlich, dass die Cytisin-Derivate (**17**, **21**, **22**, **23**) in der allosterischen Tasche von p38 α MAP Kinase binden (Abbildung 1.2.1). Ein solcher Bindungsmodus ist bisher noch nicht literaturbekannt und somit stellen diese Cytisinderivate eine neue Klasse von Typ-III-Kinaseinhibitoren dar. Im Vergleich zu bekannten Typ-III-Inhibitoren fällt insbesondere auf, dass die Cytisinderivate alleinig in der allosterischen Tasche binden und nicht zusätzlich die hydrophobe Subtasche in der Nähe des Türsteherrestes besetzen. Zudem füllen sie die allosterische Tasche durch ihre dreidimensionale Struktur räumlich weitgehend aus. Ein zusätzliches Amin am Grundgerüst des Cytisin steigert die Potenz des Moleküls um eine Größenordnung was durch die Adressierung des strukturell wichtigen Glu71 zu erklären ist (Abbildung 4.4.12).

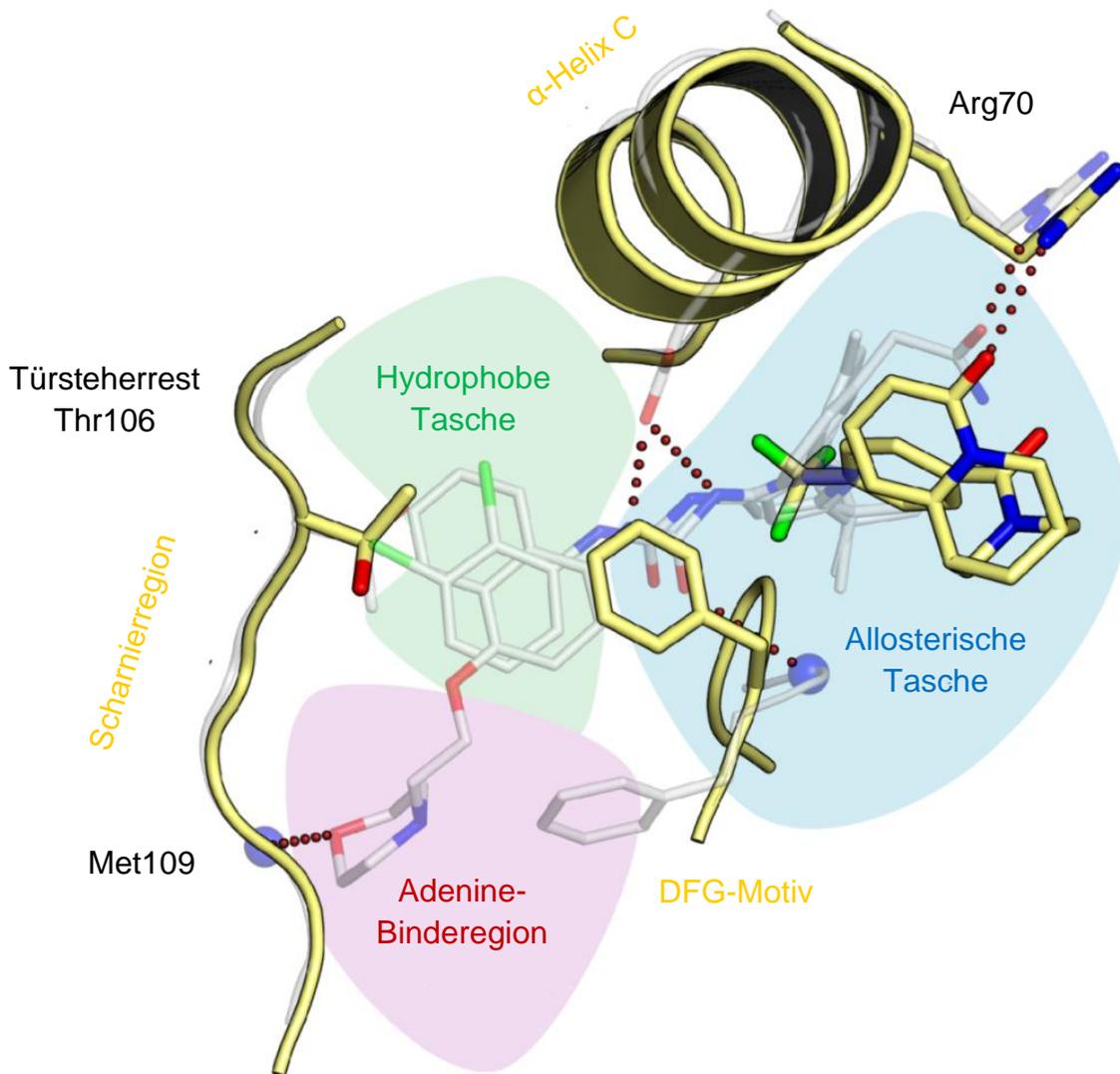


Abbildung 1.2.1: Überlagerung des p38 α -**23**-Komplexes (gelb), mit den p38 α Komplexstrukturen von BIRB-796 (PDB-Eintrag: 1KV2) und eines typischen Typ-III-Inhibitors (PDB-Eintrag: 3NNW, grau). Während BIRB-796 und der Typ-III-Inhibitor jeweils auch die hydrophobe Subtasche in der Nähe des Türsteherrestes besetzten, ist der neuartige sp³-reiche Typ-III-Inhibitor **23**, sowie seine Derivate allein in der allosterischen Bindetasche lokalisiert.

Die Verknüpfung der beiden gefundenen Fragmente **4** (Scharnierregion) und **21** (allosterische Tasche) war nicht zielführend (Kapitel 4.4.2). Es konnte zwar gezeigt werden, dass der IC₅₀-Wert der jeweiligen Verbindung bei jeder Erweiterung des Cytisins abnimmt und die verbindende Seitenkette geeignet ist, um die Distanz der beiden Fragmente zu überbrücken, allerdings war die beobachtete Potenzsteigerung nicht so signifikant wie erwartet. Möglicherweise sind gewisse Bindungslängen, oder –winkel von **49** nicht optimal für die Bindung an p38 α . Dass dies ein entscheidendes Kriterium sein kann zeigt sich

darin, dass Fragmente im Rahmen ihrer Erweiterung in hohem Maße ihren ursprünglichen Bindungsmodus beibehalten.³⁴ Eine Kristallstruktur, die Aufschluss geben könnte, konnte trotz diverser Untersuchungen nicht ermittelt werden.

Um die Universalität der Naturstofffragment-Bibliothek zu eruieren, wurde eine weitere wichtige Klasse von Zielproteinen untersucht. Bisherige Bemühungen haben gezeigt, dass Proteinphosphatasen mit kleinen Molekülen schwierig zu beeinflussen sind.³⁵⁻³⁹

Neben den beschriebenen Kinaseinhibitoren konnten 52 Naturstofffragmente und strukturnahe Derivate als Phosphataseinhibitoren mit einem IC_{50} -Wert $< 100 \mu M$ identifiziert werden (Kapitel 4.5). Diese gefundenen Fragmente besitzen eine durchschnittliche Ligandeneffizienz von 0.36 kcal/mol. In der Literatur gelten Ligandeneffizienzen von > 0.3 kcal/mol als sehr effizient. Die Fragmente bieten somit wertvolle neue Startpunkte für die Synthese von Phosphataseinhibitoren, die sich in ihrem Chemotyp von bisher bekannten Strukturen unterscheiden.

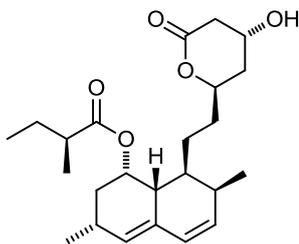
Die im Rahmen dieses Projektes untersuchten Fragmente resultieren zu einem großen Anteil aus den BIOS-Syntheseprojekten der Arbeitsgruppe um Professor Waldmann.^{1,11,40-42} Dies unterstreicht zum einen die Effektivität beider Ansätze und zum anderen zeigt es auch einen Weg auf, weitere Naturstofffragmente zugänglich zu machen (siehe Kapitel 1.1).

Allgemeiner Teil

2 Allgemeiner Teil

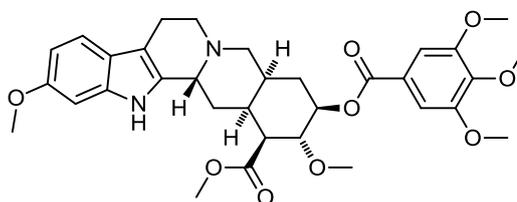
2.1 Naturstoffe in der Wirkstoffentwicklung

Naturstoffe waren von Anbeginn der Entwicklung pharmazeutisch aktiver Substanzen eine wichtige Quelle für bioaktive Substanzen und spielen noch heute eine große Rolle bei der Behandlung von verschiedensten Krankheiten, wie Malaria, Bluthochdruck, bakteriellen Erkrankungen, Pilzinfektionen und Krebs.^{43,44} Bereits Hippokrates (460–375 v. Chr.) kannte die antipyretische und analgetische Wirkung der Weidenrinde. Die darin enthaltenen Acetylsalicylsäure ist heutzutage in reiner Form unter dem Namen Aspirin[®] bekannt.^{45,46} Viele Arzneipflanzenextrakte enthalten Wirkstoffgemische, doch 1806 wurde mit Morphin erstmals ein einzelner Wirkstoff aus einer Pflanze (Schlafmohn) isoliert.⁴⁷ Seither wird angestrebt, die bekannte Wirkung von Pflanzenextrakten einzelnen Naturstoffen zuzuordnen. Im Folgenden sind vier Beispiele für als Therapeutika eingesetzte Naturstoffe gezeigt⁸:



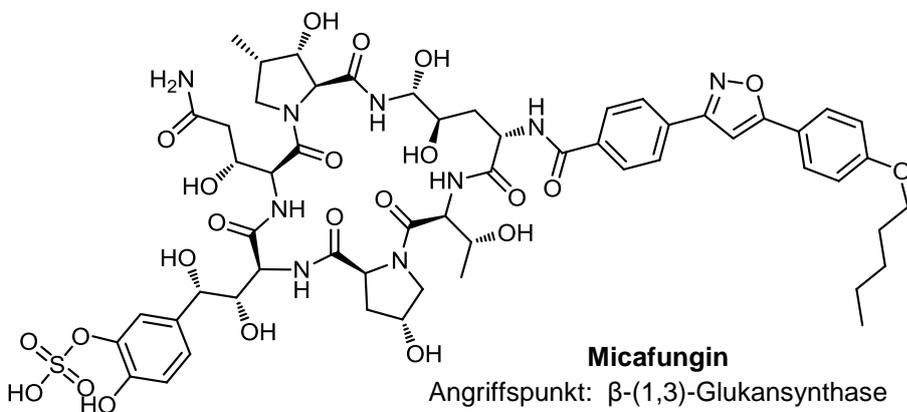
Lovastatin

Angriffspunkt: HMG Co-A-Reduktase
Cholesterinsenkungsmittel



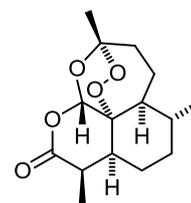
Reserpin

Angriffspunkt: Neurotransmitter-Vesikel
Blutdrucksenker



Micafungin

Angriffspunkt: β -(1,3)-Glukansynthase
Antimykotikum



Artemisinin

Angriffspunkt: Hämin
Antimalariamittel

Schema 2.1.1: Die Strukturformeln und Wirkungen von vier Naturstoffen die als Therapeutika eingesetzt werden.

Naturstoffe sind häufig komplexe Moleküle mit vielen Stereozentren und Heteroatomen. Ihre synthetische Zugänglichkeit ist somit oftmals nicht trivial. Daher wurde in den letzten Dekaden von vielen Firmen versucht, die Wirkstoffentwicklung zu rationalisieren⁴⁸ oder mit Hilfe der kombinatorischen Chemie zu revolutionieren, um vermehrt synthetisch einfach zugängliche Moleküle zu entwickeln.²

Diese Versuche zeigten lediglich einen geringen Erfolg und die Anzahl der neu zugelassenen Medikamente stagnierte, beziehungsweise zeigte einen leichten Rückgang, ohne eine große Veränderung im Anteil der Wirkstoffe natürlicher Herkunft zu generieren (Abbildung 2.1.1).

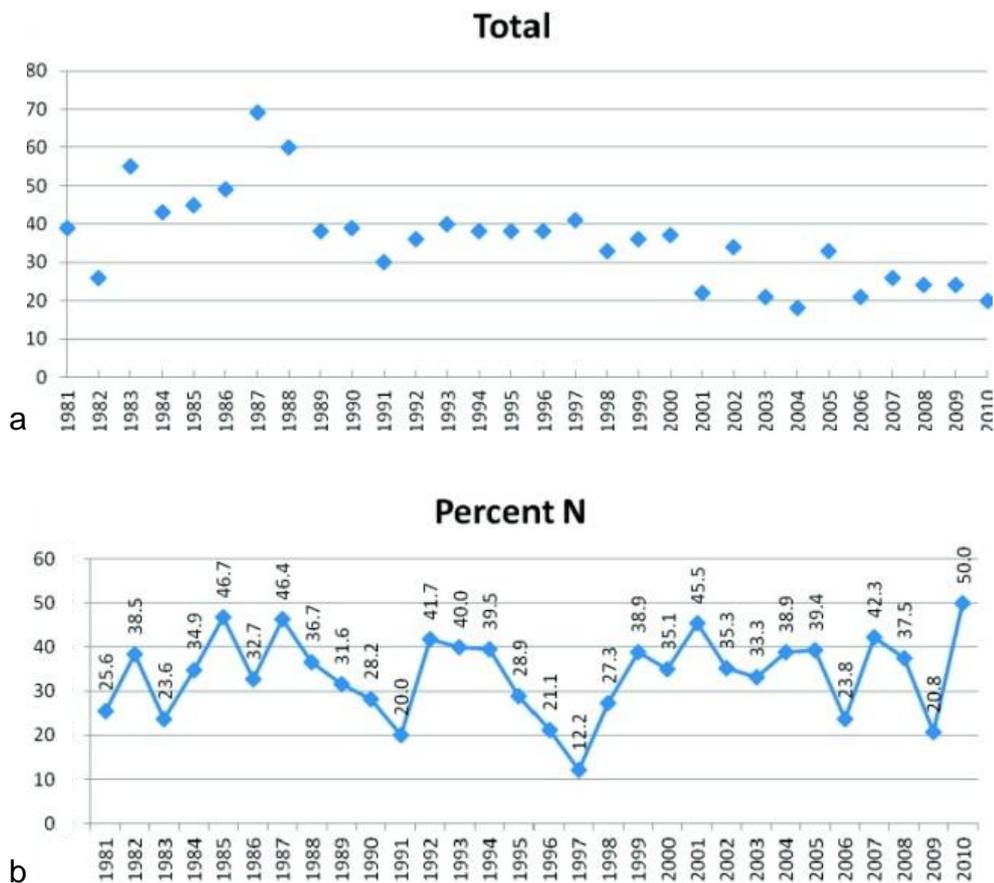


Abbildung 2.1.1: a) Überblick über die Anzahl neu zugelassener Medikamente in den Jahren 1981 bis 2010, b) Anteil der Naturstoffe und Naturstoffderivate an den neu zugelassenen Medikamenten.⁴⁴

Bei Betrachtung der Jahre 1981 bis 2010 besitzen nur etwa 29 % der neu zugelassenen Medikamente einen rein synthetischen Ursprung (gelbgrün). Bei den in dieser Zeit auf dem Markt verfügbaren Krebsmedikamenten, liegt dieser Wert nur bei 16 %, mit abnehmender Tendenz (Abbildung 2.1.2).⁴⁴

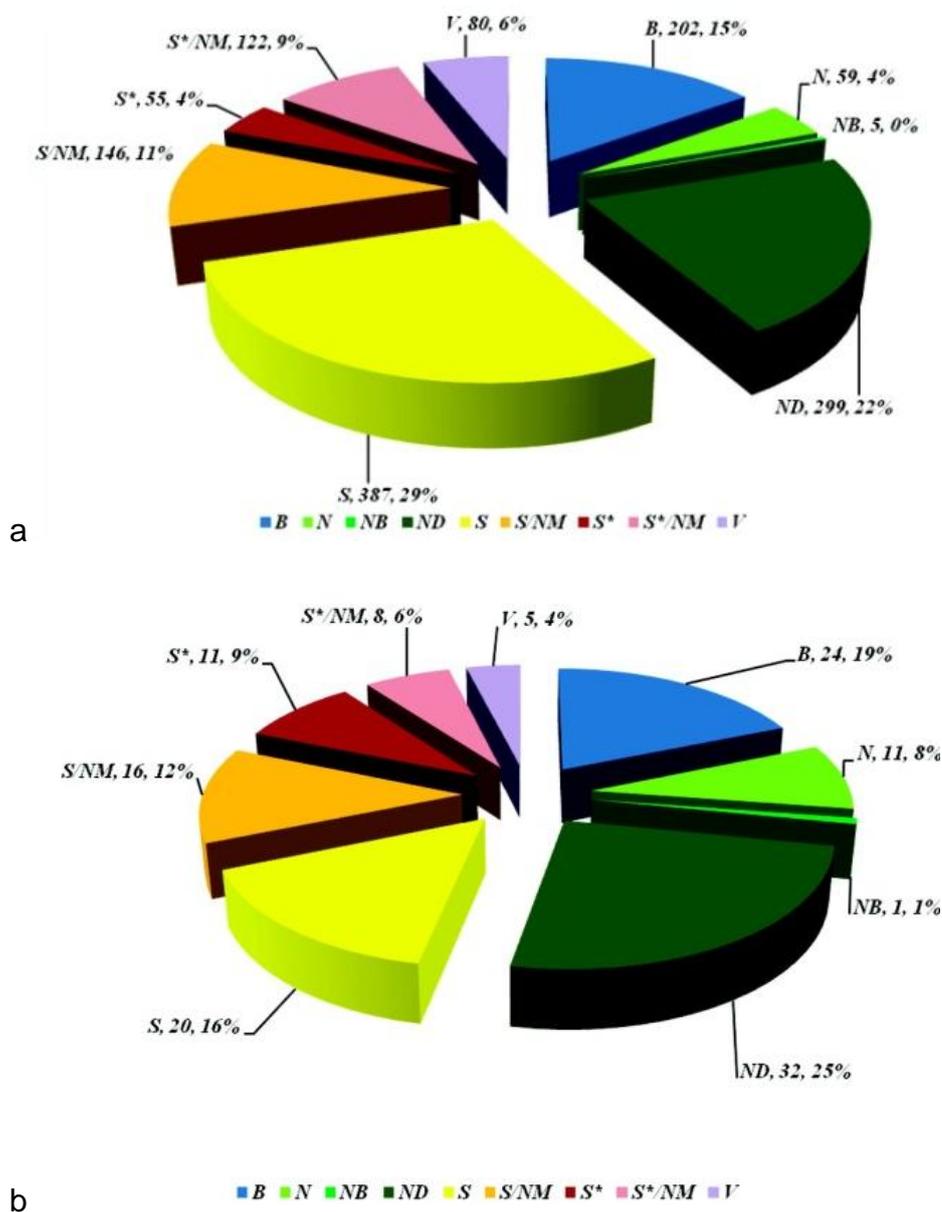
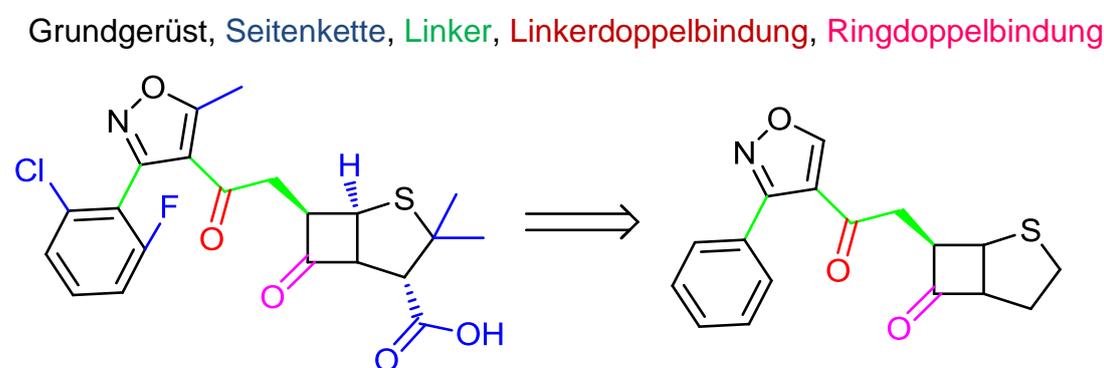


Abbildung 2.1.2: a) Übersicht über den Ursprung aller neu zugelassenen Medikamente in den Jahren 1981-2010, b) Übersicht über den Ursprung aller zugelassenen Krebsmedikamente in den Jahren 1981-2010 (B = Biologisch [meist Peptide mit > 45 Aminosäuren], N = Naturstoff, NB = Naturstoff botanischen Ursprungs, ND = von Naturstoffen abgeleitete Moleküle, S = Synthetisch, S* = Totalsynthetisch hergestellt, aber das Grundgerüst stellt das eines Naturstoffs dar, V = Impfstoff)⁴⁴

Unter Beachtung dieser Erkenntnisse rücken Naturstoffe wieder vermehrt in den Fokus der Wirkstoffforschung. Ihre Eigenschaften, wie der hohe Anteil von Stereozentren werden analysiert⁴⁹⁻⁵¹ und unter anderem ein Kriterium entwickelt, das die Naturstoffähnlichkeit eines Moleküls ermitteln soll (der *natural product-likeness score*).^{50,51} Zudem wurden Möglichkeiten entwickelt den chemischen Strukturraum von Naturstoffen systematisch zu erkunden.^{1,6,11,14,40,41,52-54}

2.2 Der chemische Strukturraum der Naturstoffe

Die Grundlage der in dieser Arbeit angewendeten Methode bildet das Konzept des von Waldmann *et al* entwickelten Scaffold Tree (Abbildung 2.2.1).^{1,11,14,52,54,55} Zur Darstellung des Scaffold Tree werden die im *Dictionary of Natural Products* (DNP), einer sehr umfassenden, annotierte Auflistung identifizierten Naturstoffe, erfassten Molekülstrukturen auf ihr *Murcko-Scaffold*⁵⁶ reduziert und dieses anschließend nach einem festgelegten Regelsatz sukzessive um jeweils einen Ring verkleinert.⁵² Die Reduzierung auf das Molekülgerüst ist am Beispiel des β -Lactam Antibiotikums Flukloxacillin 5290-39-5 gezeigt (Schema 2.2.1).⁵⁰ Die terminalen Seitenketten werden entfernt und sowohl die ringverbindenden Seitenketten (*linker*) als auch exozyklische und direkt linkerbindende Doppelbindungen erhalten. Durch diese Maßnahme bleiben die Hybridisierungszustände der planaren Kohlenstoffatome differenzierbar und werden nicht in tetraedrische sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome konvertiert.



Schema 2.2.1: Darstellung der Reduzierung auf das Molekülgrundgerüst am Beispiel des β -Lactam Antibiotikums Flukloxacillin 5290-39-5.

Nach einem festgelegten Regelsatz wurden anschließend die verbleibenden Ringsysteme sukzessive abgebaut.

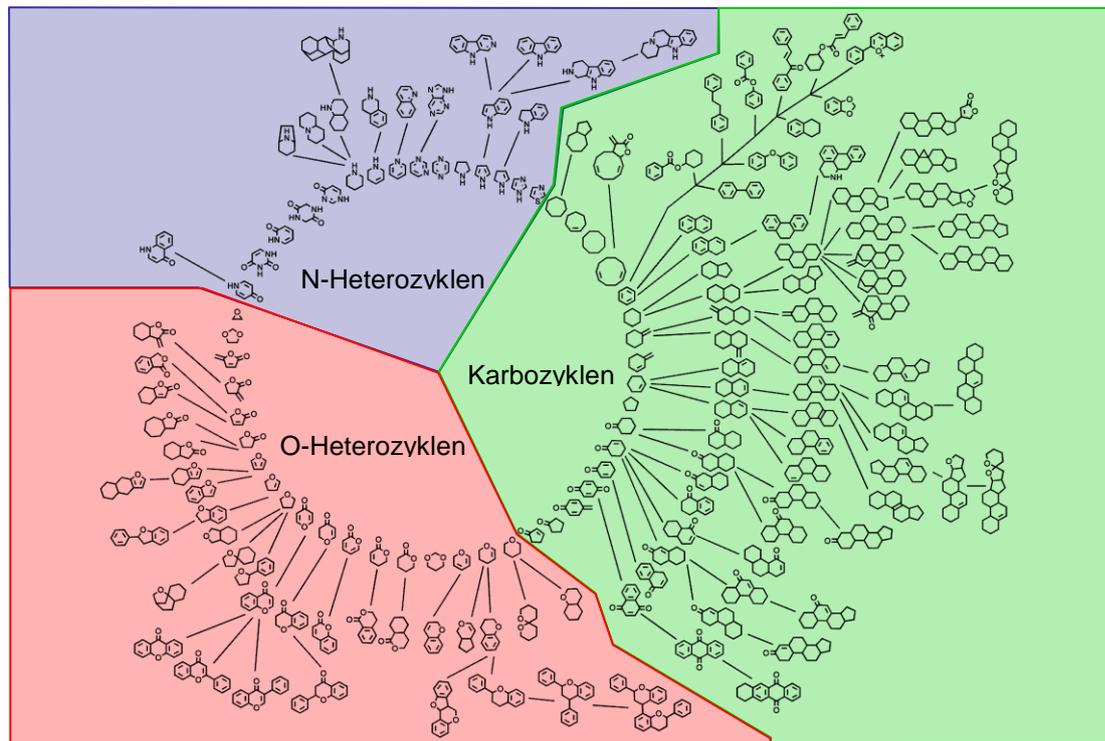


Abbildung 2.2.1: Darstellung des *Scaffold Tree*.

Mit Hilfe dieser Methode konnte eine hierarchische Darstellung des chemischen Strukturraums der Naturstoffe erreicht werden. Darauf basierend gelang es, zum einen neue Zielproteine für bekannte Inhibitoren zu finden, als auch neue Inhibitorclassen vorherzusagen. Durch Synthese von Substanzbibliotheken dieser neuen Inhibitorclassen konnten die Vorhersagen der Wirksamkeit verifiziert werden.⁵⁷

2.3 Fragmentbasierte Inhibitorentwicklung

Die fragmentbasierte Inhibitorentwicklung findet sowohl im akademischen Umfeld, als auch in der pharmazeutischen Industrie eine stetig wachsende Anwendung.⁵⁸⁻⁶² Dabei wird die Bindung von Molekülen mit einem typischen Molekulargewicht von 120 – 300 g/mol an spezifische biologische Zielproteine untersucht.^{63,64} Dieser Ansatz erlaubt, es einen sehr großen chemischen

Strukturraum mit Hilfe einer überschaubaren Anzahl an Fragmenten zu analysieren.¹³ Dabei werden neue Strukturgerüste für die Beeinflussung von Zielproteinen gesucht⁶⁵ und oftmals auch ermittelt, inwiefern solche Zielproteine generell durch kleine chemische Moleküle beeinflussbar sind.⁶⁶ Mittlerweile konnten bereits Kandidaten für die klinische Forschung identifiziert werden und die ersten Medikamente, die durch einen fragmentbasierten Ansatz entwickelt wurden, sind als Therapeutika zugelassen (z.B. Vemurafenib).^{67,68}

Für die Anwendung der fragmentbasierten Inhibitorentwicklung ist es essentiell geringe Bindungsenergien detektieren zu können, da Moleküle mit einem geringeren Molekulargewicht, durch die zumeist geringere Anzahl an polaren und hydrophoben Kontakten für gewöhnlich schwache Bindungen eingehen können. Grundlegende Untersuchungen zu dieser Thematik wurden bereits Anfang der 1980er Jahre^{69,70} publiziert, doch es dauerte bis 1996, bis dieses Konzept zum ersten Mal von *Abbott Laboratories* aufgegriffen wurde, um mit Hilfe von NMR-Studien sehr kleine Moleküle mit einer geringen Bindungsaffinität zu detektieren.^{71,72}

Seit diesem Zeitpunkt wächst das Interesse an diesem Ansatz der Wirkstoffentwicklung stetig, was die noch immer sehr stark ansteigenden Zahl an Publikation und deren Zitierungen zeigt und sich immer mehr akademische Arbeitsgruppen und Firmen diesem Konzept zuwenden (Abbildung 2.3.1).

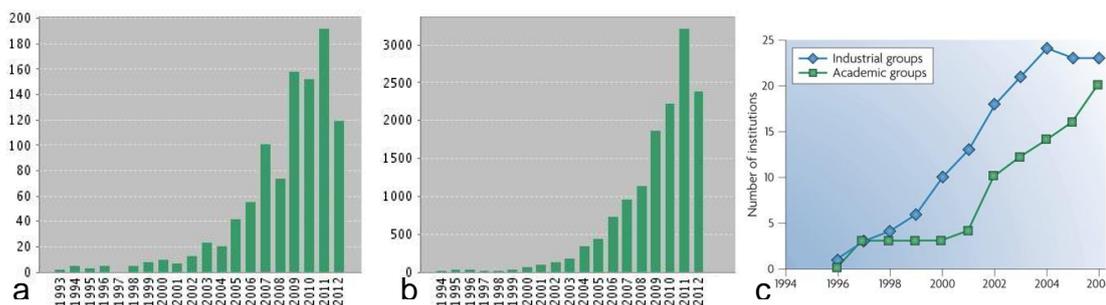


Abbildung 2.3.1: Statistiken die das steigende Interesse an der fragmentbasierten Wirkstoffentwicklung belegen. a,b) Statistik erstellt durch das *ISI Web of Knowledge*, bezüglich der Anzahl von Publikationen (a) und deren Zitierungen (b) die folgende Schlagworte enthalten: *Topic=(fragment-based drug OR fragment-based discovery OR fragment-based ligand OR fragment-based design)*. c) Anzahl der industriellen bzw. akademischen Gruppen, die sich mit fragmentbasierter Wirkstoffentwicklung beschäftigen.⁵⁹

In Anlehnung an die bestehende „*Rule of Five*“⁷³, einer Richtlinie die der Abschätzung der Bioverfügbarkeit von Leitstrukturen dient, wurde im Jahre 2003 von *Astex*, einer der führenden Firmen in der fragmentbasierten Forschung, nach Untersuchungen der Eigenschaften bekannter Fragmente, eine empirische Regel definiert (die „*Rule of Three*“, *RO3*)⁷⁴, nach der ein Fragment nach Möglichkeit folgende Kriterien erfüllen sollte: Molekulare Masse < 300, Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungsdonoren bzw. -akzeptoren ≤ 3, Verteilungskoeffizient cLogP ≈ 3. Außerdem wurde festgestellt, dass die Anzahl der frei drehbaren Bindungen im Schnitt bei ≤ 3 und die polare Oberfläche bei ≈ 60 Å² lagen. Viele Gruppen nahmen diese Werte fortan als Grenzwerte im Hinblick auf die strukturellen und physikalischen Eigenschaften ihrer Fragment-Bibliotheken. Vor Kurzem konnte gezeigt werden, dass auch Fragmente, die mindestens einer dieser Richtlinien nicht entsprechen, gute Ergebnisse liefern können.⁷⁵

Dennoch ist ein Fragment per Definition ein kleineres Molekül, als diejenigen die für gewöhnlich beim Hochdurchsatzverfahren (*HTS, high throughput screening*) als aktiv befunden werden und besitzt in der Regel eine geringere Potenz.⁷⁶ Um die Bindungsstärke der Fragmente an ein entsprechendes Zielprotein trotzdem korrekt bewerten und vor allem vergleichen zu können, wurde 2004 die *Liganden-Effizienz* definiert.^{77,78} Diese Effizienz beschreibt die Bindungsstärke pro Atom, wobei die Wasserstoffatome der Verbindung nicht berücksichtigt werden. Nach Gleichung 2.3.1 lassen sich die experimentell bestimmbaren *K_d*- oder *IC₅₀*-Werte in die freie Bindungsenergie umrechnen, woraus wiederum die Bestimmung der Liganden-Effizienz erfolgt.⁷⁷⁻⁷⁹

$$\Delta g = \Delta G / N \quad \text{mit} \quad \Delta G = -RT \cdot \ln K_d$$

Gleichung 2.3.1: ΔG = freie Bindungsenergie, R = allgemeine Gaskonstante, T = Temperatur, K_d = Dissoziationskonstante, Δg = Liganden-Effizienz, N = Anzahl der „schweren“ Atome des Liganden (alle Atome außer Wasserstoff).

Mit Hilfe der *Liganden-Effizienz* lassen sich die Aktivitäten von Verbindungen mit sehr unterschiedlichen Molekulargewichten normalisieren und werden somit vergleichbar. Sehr potente Fragmente liegen dabei im Bereich von

ca. 0.3 kcal/mol, relativ potente noch bei 0.15 kcal/mol. Die daraus entwickelten Leitstrukturen erreichen häufig einen Wert im Bereich von 0.45 kcal/mol.

Das Auffinden von Fragmenten mit geeigneter Effizienz und Eigenschaften bedarf aufgrund der geringen Potenz anderer Methoden als des konventionellen *HTS*. Wie beschrieben wurden die ersten Erfolge mit Hilfe der NMR-Technologie erzielt,^{71,72,80} und diese zählt auch heute noch zu den Standardtechnologien. Daher wurde sie auch in den letzten Jahren kontinuierlich bezüglich der Anwendungsmöglichkeiten und der Sensitivität verbessert und erweitert.^{58,80-83}

Im Jahr 2000 publizierte die Firma *Abbott Laboratories* zum ersten Mal die Anwendung der Röntgenkristallographie als systematische Methode zur Auffindung und Untersuchung von neuen Fragmentstrukturen.⁸⁴ Dabei werden Proteinkristalle des *Targets* (Zielprotein) mit einem *Cocktail* (Mischung) strukturell verschiedener Fragmente versetzt und in der anschließenden Kristallstrukturbestimmung überprüft, ob sich einzelne Fragmente anhand von zusätzlicher Elektronendichte in der Bindetasche des Zielproteins nachweisen lassen (Abbildung 2.3.2). Seither ist diese Methode vielfach das Mittel der Wahl und kann heute mit einem hohen Durchsatz betrieben werden.^{22,32,85-91}

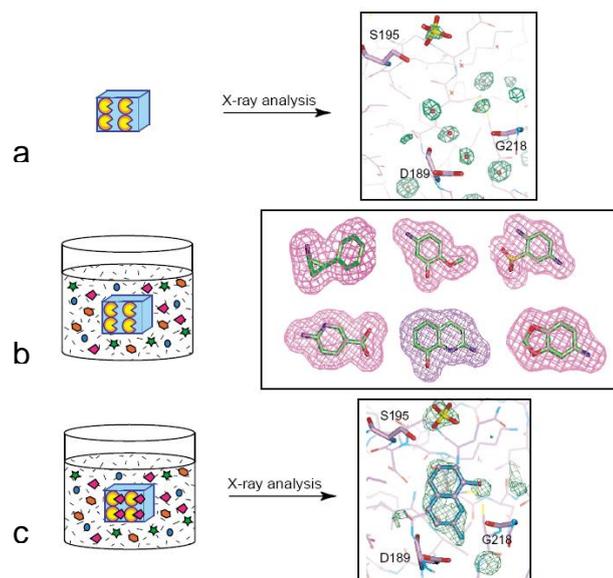


Abbildung 2.3.2: Schematische Darstellung der Fragment-Identifizierung durch Röntgenstrukturanalyse. a) Bestimmung der Röntgenstruktur des isolierten Zielproteins, b) Das Zielprotein wird mit einem *Cocktail* aus strukturell divergenten Fragmenten behandelt (*Soaking*), c) Röntgenstrukturanalyse des Zielproteins nach dem *Soaking*.

Da nicht alle Zielproteine der Röntgenkristallstrukturanalyse zugänglich sind, wurden weitere Methoden etabliert, die sensitiv genug für die Detektion kleiner Fragmente sind, allen voran die Oberflächenplasmonenresonanzspektroskopie (*SPR, surface plasmon resonance spectroscopy*).⁹²⁻⁹⁴ Zudem wird zunehmend versucht bestehende Methoden wie biochemische Assays⁹⁵ und diverse computergestützte Methoden an die gesteigerten Herausforderungen zur Charakterisierung der vergleichsweise schwach bindenden Fragmente anzupassen.⁹⁶⁻¹⁰¹

Sobald ein Fragment auf eine der genannten Weisen identifiziert werden konnte, wurden bisher diverse Ansätze verfolgt, um dieses Fragment zu einer potenten Leitstruktur weiterzuentwickeln.^{58,61,62,65} Dabei wurde meist eine Kombination der vier gängigsten Methoden verwendet:

Eine Möglichkeit besteht darin, das gefundene Fragment durch rationale Synthese zu erweitern (*fragment evolution*, Abbildung 2.3.3a). Beim *fragment linking* (b) werden zwei oder mehr Fragmente, die in unterschiedlichen Taschen des Zielproteins binden, miteinander verknüpft. Eine ähnliche Idee liegt auch dem *fragment self-assembly* (c) Ansatz zugrunde. Hier erfolgt die notwendige Verknüpfung der Fragmente jedoch direkt in der Bindetasche des Zielproteins. Diese wird über die geeignete Wahl von funktionellen Gruppen erreicht, die bei Annäherung der Fragmente unter Ausbildung kovalenter Bindungen miteinander reagieren. Bei der *fragment optimization* (d) wird das gefundene Fragment zunächst weiter optimiert, bevor es dann als Startpunkt einer neuen Leitstrukturentwicklung Anwendung findet.

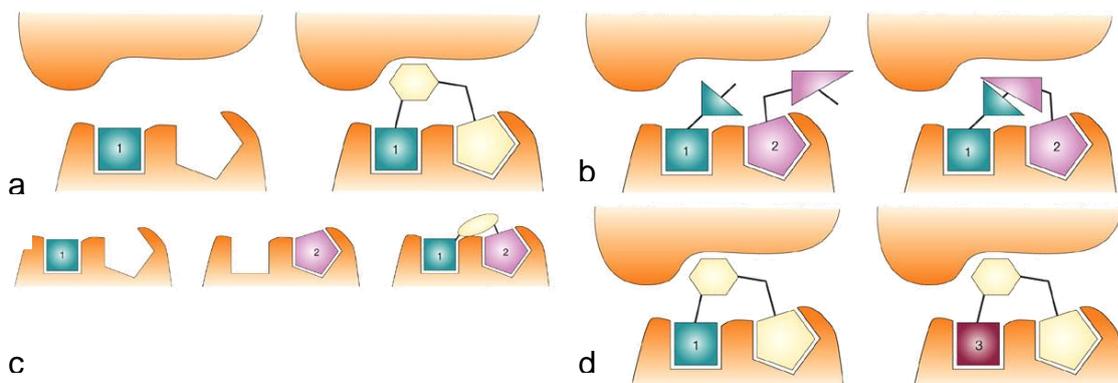
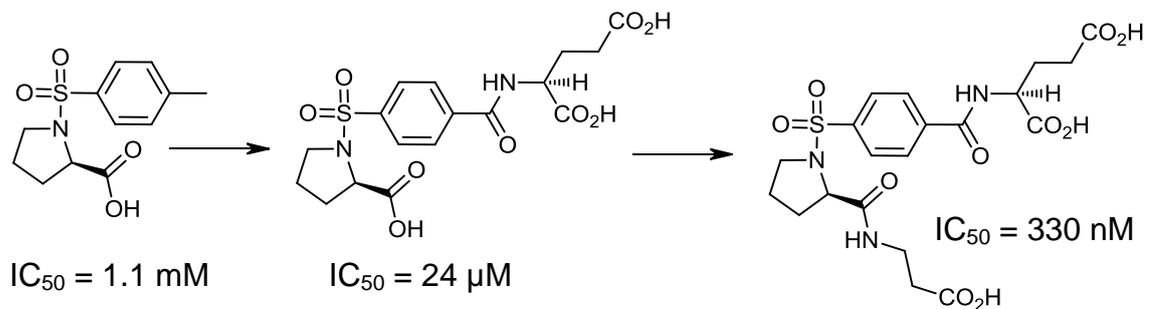


Abbildung 2.3.3: Ansätze zur fragmentbasierten Wirkstoffentwicklung, a) *fragment evolution*, b) *fragment linking*, c) *fragment self-assembly*, d) *fragment optimization*.⁶¹

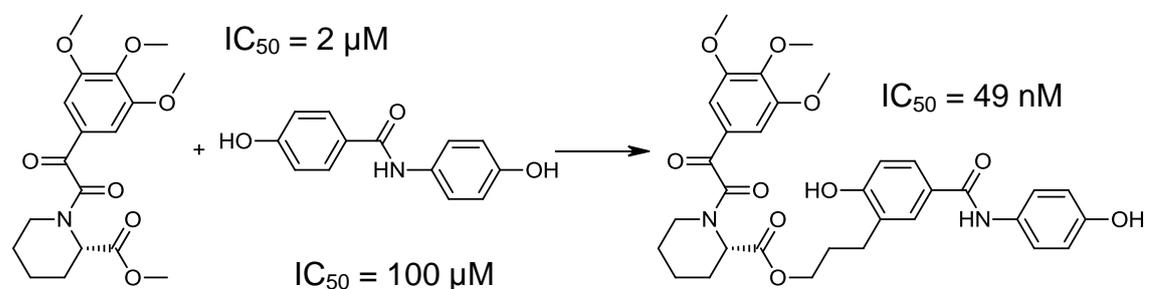
Im Folgenden werden zwei erfolgreiche Anwendungsbeispiele dieser Strategien gezeigt, begonnen mit der verbreitetsten Methode, der Fragment-Erweiterung (*fragment evolution*, Schema 2.3.1).

Am Beispiel der Synthese eines Thymidylatsynthase-Inhibitors, ausgehend von einem identifizierten Fragment, ist zu erkennen, dass die Addition eines Glutamatrestes an dieses *N*-Tosyl-D-Prolin die Affinität für das Zielprotein um das 50-fache erhöht. Die neu gewonnene Affinität kann nochmals um das 70-fache gesteigert werden, indem der Abstand, der, unter den Messbedingungen negativ geladenen Carboxylgruppe des Prolins um zwei Kohlenstoffatome vergrößert wird. So wächst ein Fragment in mehreren Schritten kontrolliert zu einer geeigneten Leitstruktur.



Schema 2.3.1: Fragment-Erweiterung am Beispiel eines Thymidylatsynthase-Inhibitors.^{61,102}

Ein weiteres Beispiel zeigt wie zwei Fragmente mit vergleichsweise geringer Potenz zu einer potenten Leitstruktur verknüpft werden können. Dazu wird eine aliphatische Brücke eingeführt, um beiden Fragmenten ihren optimalen Bindemodus in unterschiedlichen Subtaschen zu ermöglichen (Schema 2.3.2).



Schema 2.3.2: Fragment-Verknüpfung am Beispiel eines Inhibitors des FK506-Bindungsproteins.⁷²

Es konnte gezeigt werden, dass die Fragmente während der Erweiterung oder Verknüpfung den Bindungsmodus zum Zielprotein kaum verändert werden und die ursprüngliche Ausrichtung und Interaktionen konserviert bleibt.³⁴

Bei den Anwendern der fragmentbasierten Wirkstoffentwicklung besteht die Hoffnung, ausgehend von Fragmenten mit weniger Schwierigkeiten Leitstrukturen entwickeln zu können, da der Erweiterungs- und Modifikationsspielraum größer ist im Vergleich zu Molekülen, die im Hochdurchsatzverfahren gefunden wurden (Abbildung 2.3.4).

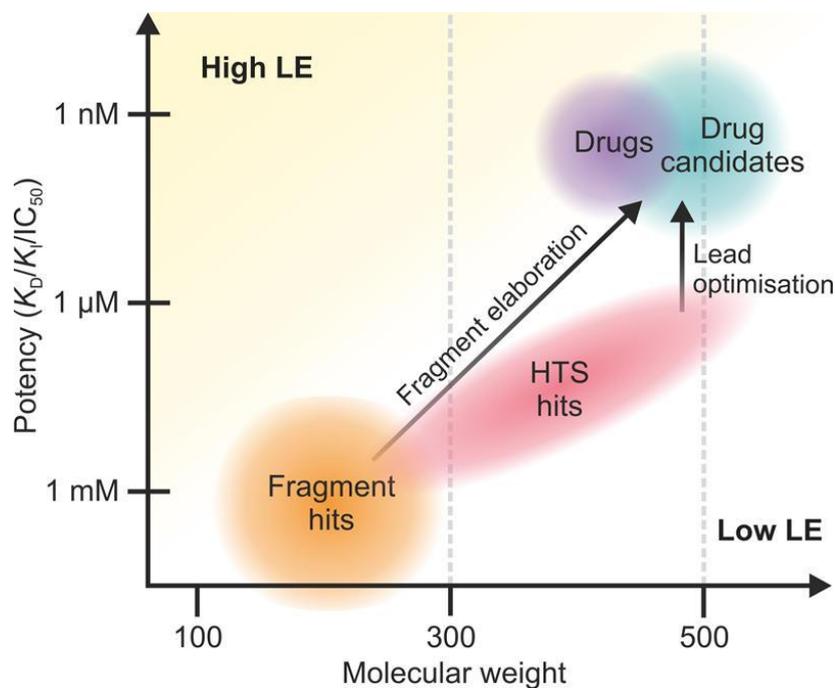
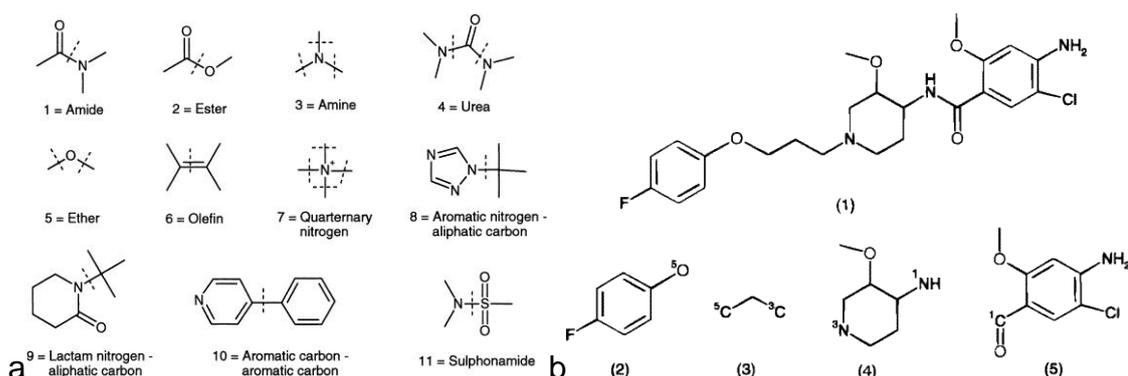


Abbildung 2.3.4: Schematische Darstellung von durchschnittlichen molekularen Massen und Potenzen von Hits im Hochdurchsatzverfahren (HTS) und Fragmenten als Startpunkte zur Leitstrukturoptimierung und Wirkstoffentwicklung (x-Achse = Molekulargewicht, y-Achse = Potenz).¹⁰³

Anhand der gezeigten Beispiele wird deutlich, dass die Fragmente eine gewisse Anzahl an funktionellen Gruppen benötigen, um Interaktionen mit dem Zielprotein eingehen zu können und dass diese funktionellen Gruppen und Seitenketten auch der weiteren Modifikation dienen.

2.4 Beschriebene Fragmentierungsmethoden

Bisher wurden diverse Methoden publiziert um eine Auswahl zu testender Fragmente zu generieren. Die von Hann *et al* entwickelte RECAP-Methode¹⁶ versucht eine sinnvolle retrosynthetische Zerlegung bestehender Inhibitoren zu erreichen und trennt dabei systematisch Bindungen, die mit standardisierten chemischen Reaktionen aufgebaut werden können (Schema 2.4.1).

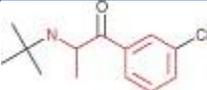
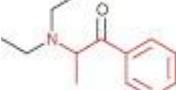
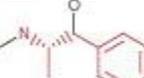


Schema 2.4.1: Darstellung des RECAP-Prinzips mit beispielhaften Bindungstrennungen (a) und einem Anwendungsbeispiel (b).

Siegel und Vieth analysierten zugelassene Medikamente und suchten gemeinsame Substrukturen und postulierten, dass diese gute Ausgangspunkte für neue Leitstrukturen darstellen.¹⁰⁴ Diese Fragmente spiegeln allerdings lediglich den chemischen Strukturraum der bereits bekannten und synthetischen Fragmente wieder.

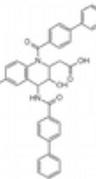
Tabelle 2.4.1: Untersuchung unter dem Motto *drugs in other drugs*

DCOD structure	DCOD name	Platform and/or indication
	Methyl dopa	G-protein-coupled receptor (GPCR)-biogenic amine
	Dexfenfluramine	Hypotensives, sympathomimetics- α
	Benzphetamine hydrochloride	Anorectics, serotonergics
	Benzphetamine hydrochloride	GPCR-biogenic amine
		Anorectics, psychostimulants, psychotonics

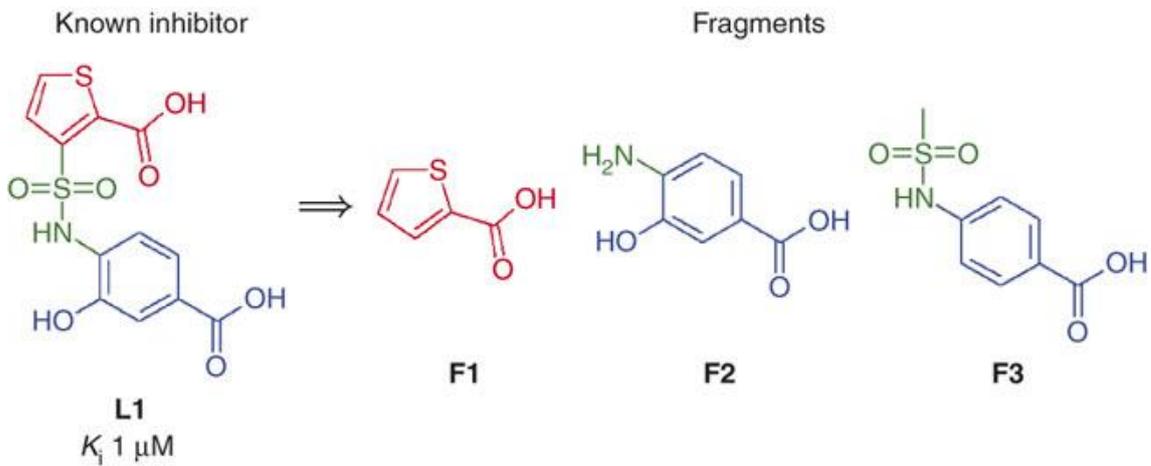
	Bupropion-hydrochloride	Transporter
Antidepressants, psychostimulants		
	Amfepramone	Transporter
Anorectics		
	Pseudoephedrine-hydrochloride	GPCR-biogenic amine

Auch die Analyse von Krimm *et al* zeigt ein wenig überraschendes Ergebnis.¹⁵ Dabei wurden kommerziell erhältliche Fragmente, die allesamt Substrukturen von neun etablierten Bcl-xL-Inhibitoren waren auf ihre Bindung zu Bcl-xL hin untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass auch diese Fragmente eine Bindungsaffinität zu dem gleichen Zielprotein besitzen, wie der entsprechende Inhibitor. Diese Arbeitsgruppe hat zudem eine Auswahl von privilegierten Substrukturen in bekannten Fragmenten veröffentlicht.¹⁰⁵

Tabelle 2.4.2: Analyse von Bcl-xL-Inhibitor-Fragmenten

Inhibitor	Fragments			1D NMR	f_{STD}	2D NMR
	Molecule name	MW (Da)	Chemical structure			
	24	117.15		Binding	56	Site 1
	25	200.28		Binding	100	Site 1 + Other binding sites
	26	133.19		Binding	36	Site 1
	27	189.25		Binding	20	No $\Delta\delta$
	28	212.25		Binding	n.a.	Site 1
	29	204.27		Binding	4	No $\Delta\delta$
	30	200.24		Binding	72	Site 1
	31	230.22		Binding	80	Site 1
	16	197.23		Binding	16	No $\Delta\delta$
	17	218.27		Binding	44	Site 1

Auch Babaoglu und Shoichet unterteilten einen bekannten Inhibitor (von AmpC β -lactamase) in Fragmente und untersuchten diese mit Hilfe der Röntgenkristallographie.¹⁰⁶ Dabei waren alle drei Fragmente an das Zielprotein gebunden, jedoch zwei an einer anderen Position, als beim ursprünglichen Inhibitor. Auch hier wurde kein automatisiertes Verfahren verwendet und somit ist diese Methode nicht auf eine größere Bibliothek anwendbar.



Schema 2.4.2: Darstellung der Zerlegung eines AmpC β -lactamase-Inhibitors.

Das von Shoichet gefundene Phänomen, das die aus dem Inhibitor generierten Fragmente an einer anderen Position an das Protein binden, besagt allerdings nicht, dass sich die Position eines Fragmentes durch die synthetische Erweiterung zu einer Leitstruktur ändern muss. Bei Untersuchungen von *Astex Therapeutics* konnte gezeigt werden, dass die Position eines initialen *Hits* bei seiner Erweiterung häufig unverändert bleibt.³⁴

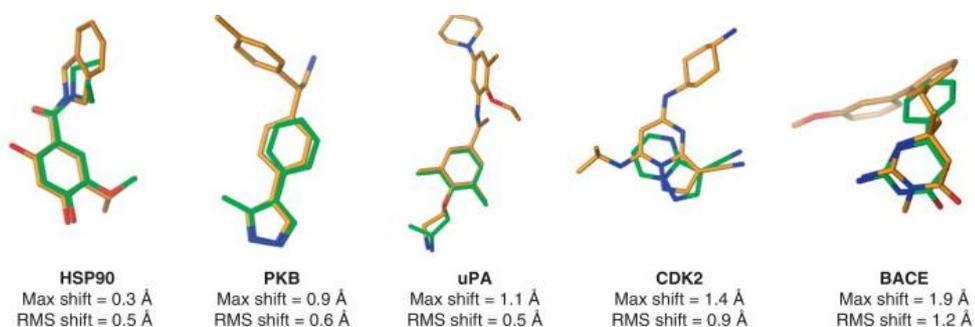


Abbildung 2.4.1: Überlagerungen der Kristallstrukturen von Fragmenten und daraus entwickelten Leitstrukturen

Anhand dieser Beispiele wird ersichtlich, dass es bisher erst ein automatisiertes Verfahren zur Generierung virtueller Fragmente veröffentlicht wurde (RECAP). Dieses beruht auf dem systematischen Trennen von Bindungen.

2.5 Fragment-Bibliotheken: Aktueller Stand und Perspektiven

Einen Überblick über beinahe sämtliche kommerziell verfügbaren Fragmente gibt die *ZINC Database*, die von der Arbeitsgruppe um Professor Brian Shoichet (*UCSF*) in elektronischer Form frei zugänglich angeboten wird.¹⁰⁷

Es gibt verschiedene Wege eine Kollektion von Fragmenten zusammenzustellen und in die Suche nach neuen aktiven Substanzen einzubeziehen. Dieser Prozess ist in der Literatur vielfach diskutiert und unterliegt einer steten Evolution.^{81,108,109} Vielfach wurden die Substanz-Kataloge der marktführenden Unternehmen oder interne Substanz-Bibliotheken systematisch durchsucht und nach den Kriterien der RO3 gefiltert. Oftmals wurde, nach dem Auffinden eines ersten *Hits*, gezielt nach strukturell ähnlichen Molekülen gesucht. Dies wird in der Literatur als *structure activity relationship (SAR) by catalog* bezeichnet.¹¹⁰

In einigen Fällen wurde auch ein rationalerer Weg gewählt und bereits bekannte Inhibitoren in Fragmente unterteilt, oder Medikamente auf privilegierte Grundstrukturen hin untersucht.^{16,104,106} Auf diese Art wurden durch Austausch einzelner Fragmente neue Inhibitoren geschaffen, die sich in ihren Eigenschaften nur geringfügig von den bekannten Strukturen unterscheiden.¹¹¹

Die ersten publizierten Fragment-Bibliotheken umfassten 500 bis 5,000 Fragmente.¹¹² Mittlerweile sind diese Bibliotheken zum Teil wesentlich erweitert worden und enthalten bis zu 20,000 Fragmente.¹¹³ Einige Firmen wie *Pfizer* und *Astex Therapeutics* hingegen legen strikte Kriterien in Bezug auf die Diversität ihrer Kollektion zu Grunde, um die Anzahl der zu testeten Fragmente im ursprünglichen Rahmen zu halten.¹¹⁴ Zudem änderte sich das Anforderungsprofil an eine solche Fragment-Bibliothek. Derzeit legen die Firmen vermehrt Wert auf Parameter wie die Löslichkeit der Fragmente und deren Stabilität in einer wässrigen Lösung.¹¹³

Mit dem Trend zu verbesserter Löslichkeit der Fragmente hat die Firma *Infarmatik* 2009 ihre „*In-3D Library*“ dem Markt zugänglich gemacht. Diese versprach durch die Abwesenheit von aromatischen Ringen, neben der besseren Löslichkeit, vor allem eine bessere „Passgenauigkeit“ der Fragmente in die aktive Bindetasche der Zielproteine (www.infarmatik.com). Dass Naturstoffe diese gewünschten Eigenschaften meist besser erfüllen als durch kombinatorische Synthese hergestellte Moleküle, erkannte auch *Emerald Biostructures* (www.emeraldbiostructures.com) und bietet die sogenannte „*Fragments of Life*“-Kollektion an.¹¹⁵ Diese enthält eine Auswahl an Naturstoffen, Metaboliten und deren Derivate. Dennoch sind diese Fragment-Bibliotheken weit entfernt von der Abdeckung des chemischen Naturstoffraums.

Die Tendenz zu mehr Dreidimensionalität der Fragmente nimmt vor allem zu, seitdem erkannt wurde, dass ein höherer Anteil an Stereozentren und sp^3 -hybridisierten Atomen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einhergeht im Laufe der Leitstrukturentwicklung und klinischen Phase den Markt zu erreichen.^{19,116-118} Aus diesem Grund wird derzeit nach neuen Methoden gesucht, die diese gewünschten 3D-Fragmente zugänglich machen.^{20,21} In Großbritannien wurde jüngst zu diesem Zweck ein Konsortium gegründet. Die zumeist synthetisch ausgerichteten Arbeitsgruppen verschiedener Universitäten kooperieren, um gemeinsam eine Fragment-Bibliothek aus sp^3 -hybridisierten Strukturen zu erstellen (www.3dfrag.org).

2.6 Proteinkinasen

Proteinkinasen spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Proteinfunktionen und der Signaltransduktion. Durch die Umsetzung von ATP zu ADP und der gleichzeitigen Übertragung der γ -Phosphatgruppe auf spezifische Aminosäurereste anderer Proteine können sie diese entweder aktivieren oder deaktivieren. Dabei werden sie entsprechend ihrer Spezifität in Gruppen eingeteilt. In den meisten bekannten Fällen phosphorylieren Proteinkinasen die Seitenketten von Serin und/oder Threonin, oder Tyrosin und in selteneren Fällen aller drei Aminosäuren. In Prokaryoten wurden auch

Kinasen entdeckt, die die Seitenketten von Histidin, Glutamat, Aspartat oder auch Asparagin phosphorylieren^{119,120}

Insgesamt sind derzeit 518 humane Proteinkinasen identifiziert (Kinom), die durch ca. 2 % des menschlichen Genoms kodiert werden und in der Lage sind ungefähr 30 % aller Proteine einer Zelle zu phosphorylieren.¹²¹ Bisher konnte für ca. 25 % der Proteinkinasen des humanen Kinoms, eine Kristallstruktur bestimmt werden (Abbildung 2.6.1).

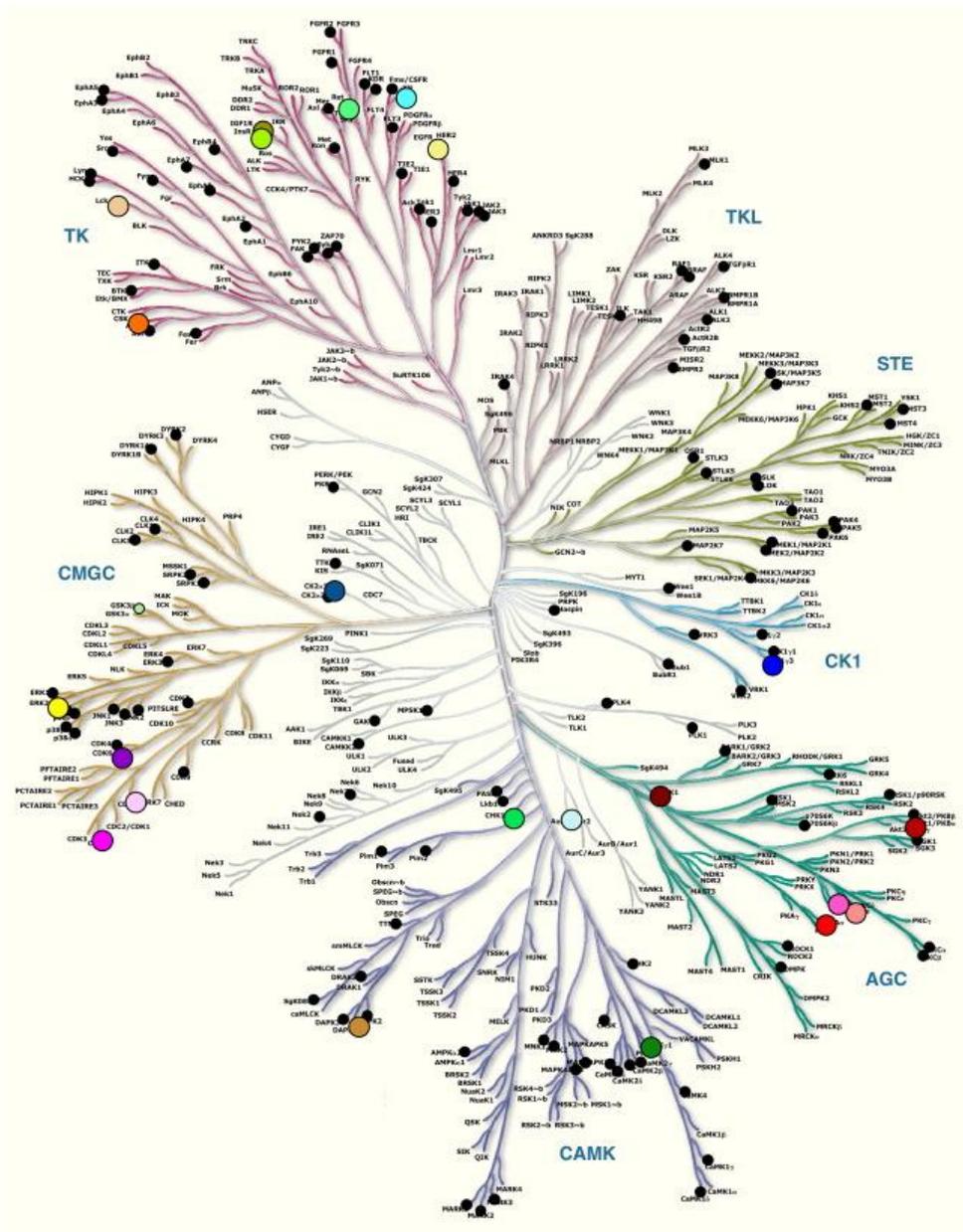


Abbildung 2.6.1: Das menschliche Kinom enthält 518 Proteinkinasen und ist aufgeteilt in 7 Hauptkategorien. Bis zur Erstellung dieser Übersicht (08/2010) waren Kristallstrukturen von 155 humanen Proteinkinasen bekannt.¹²¹

Die ermittelten Strukturen der humanen Proteinkinasen weisen aufgrund ihrer Sequenzsimilarität eine große strukturelle Ähnlichkeit auf (Abbildung 2.6.2). Sie bestehen aus zwei Hauptdomänen (N- und C-Terminus), welche durch die Scharnierregion (*hinge region*) verbunden sind. Der N-Terminus (*N-lobe*) enthält fünf β -Faltblatt-Strukturelemente und eine universell konservierte α -Helix (α C). Der C-Terminus (*C-lobe*) besteht überwiegend aus α -Helices (rot). Die ATP-Bindestelle wird durch die Scharnierregion (*hinge region*) sowie katalytisch wichtigen Schleifen (*loops*) definiert, welche die aktive Bindetasche bilden.

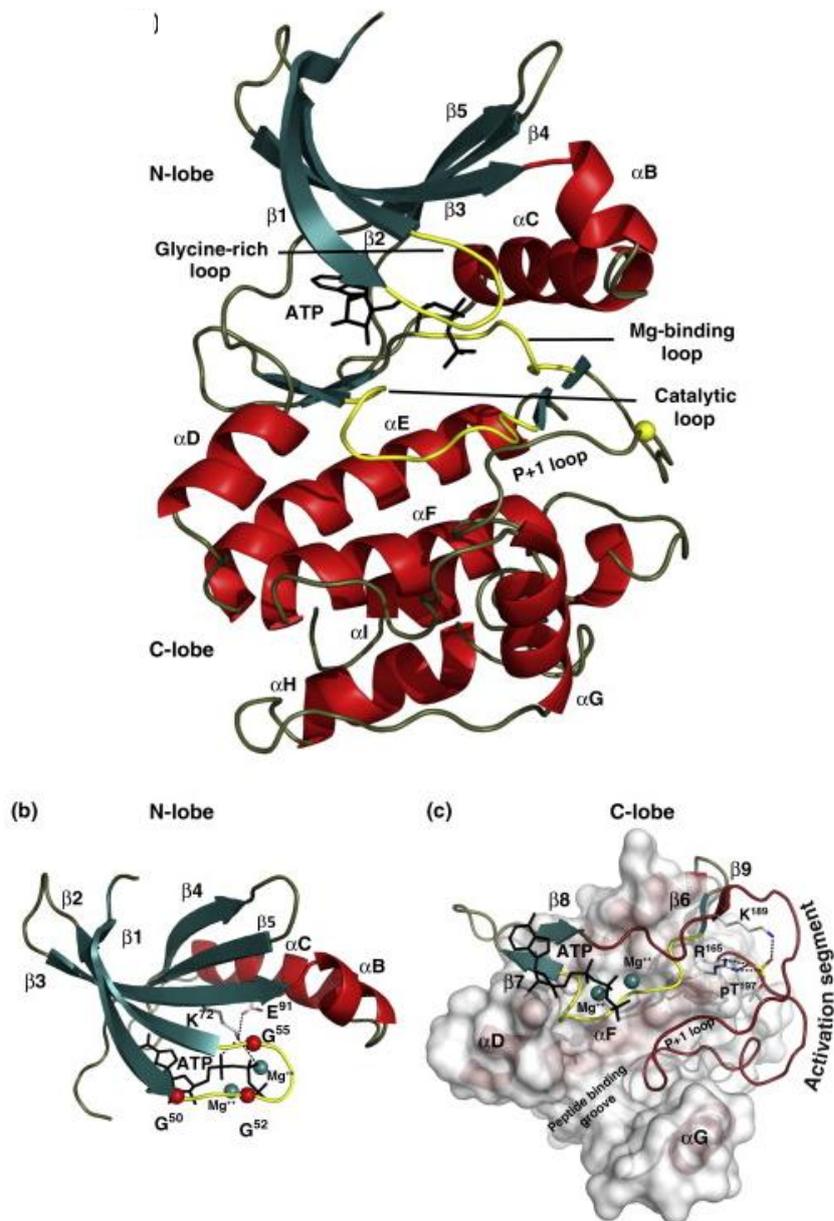


Abbildung 2.6.2: Darstellung der konservierten Proteinkinasestrukturelemente.¹²¹

Viele Kinasen enthalten in der aktiven Bindetasche das flexible DFG-Motiv (Asparaginsäure-Phenylalanin-Glycin-Motiv), das maßgeblich an der Bindung von Substraten und Inhibitoren beteiligt ist (Abbildung 2.6.3). Im aktiven Zustand der Kinase ist das Phenylalanin von der Bindetasche weg orientiert, so dass ATP die Co-Substratbindestelle kontaktieren kann (*DFG-in*). ATP-kompetitive Inhibitoren, die diese DFG-Konformation stabilisieren, waren die ersten entwickelten Kinaseinhibitoren und werden als Typ-I-Inhibitoren bezeichnet.

In den vergangenen Jahren konnten Inhibitoren entwickelt werden, die die inaktive Form der Kinase stabilisieren. Dabei zeigt das DFG-Motiv in Richtung der Scharnierregion (*DFG-out*) und ermöglicht so den Zugang zu einer zusätzlichen allosterischen Tasche. Je nachdem ob diese Inhibitoren auch die ATP-Bindestelle kontaktieren oder nicht, teilt man sie in Typ-II- oder Typ-III-Inhibitoren ein. Typ-III-Inhibitoren sind häufig in der Lage Resistenzentwicklungen der Kinasen entgegenzuwirken. Vielfach werden Wirkstoffresistenzen von Punktmutationen des Türsteherrestes, einer Aminosäure in der Scharnierregion, verursacht. Ist beispielsweise ein Threonin auf Grund einer Punktmutation durch eine Aminosäure mit einer sehr raumfordernden Seitenkette ersetzt, so sind Wirkstoffe wie Dasatinib als Typ-I-Inhibitor nicht mehr in der Lage an die Kinase zu binden (Abbildung 2.6.3a).

Sogenannte Typ-IV-Inhibitoren repräsentieren ausschließlich allosterische Modulatoren, die abseits des aktiven Zentrums binden, wie beispielsweise GNF-2, ein von Novartis entwickelter Inhibitor, der die Myristoyl-Bindetasche der Abelson Kinase adressiert (Abl, siehe auch RL87, Kapitel 4.2.3).^{122,123} Studien haben gezeigt, dass mit einer Kombinationstherapie von Typ-IV- und Typ-II-Inhibitoren ebenfalls Wirkstoffresistenzen umgangen werden können.

Darüber hinaus wurden irreversibel bindende Inhibitoren entwickelt, die kovalent an ein Cystein in der Nähe der Scharnierregion binden. Essentiell für diese Alkylierungsreaktion sind dabei die räumliche Nähe der reaktiven Gruppe des Inhibitors und der nukleophilen Aminosäure, sowie die geometrische Anordnung der Gruppen zueinander.

Eine weitere Möglichkeit Kinaseinhibitoren zu entwickeln bietet die Klasse der Substratmimetika. Dabei werden beispielsweise Peptidketten des natürlichen Substrats imitiert oder modifiziert, aber auch kleine organische Moleküle wurden bereits erfolgreich eingesetzt.¹²⁴

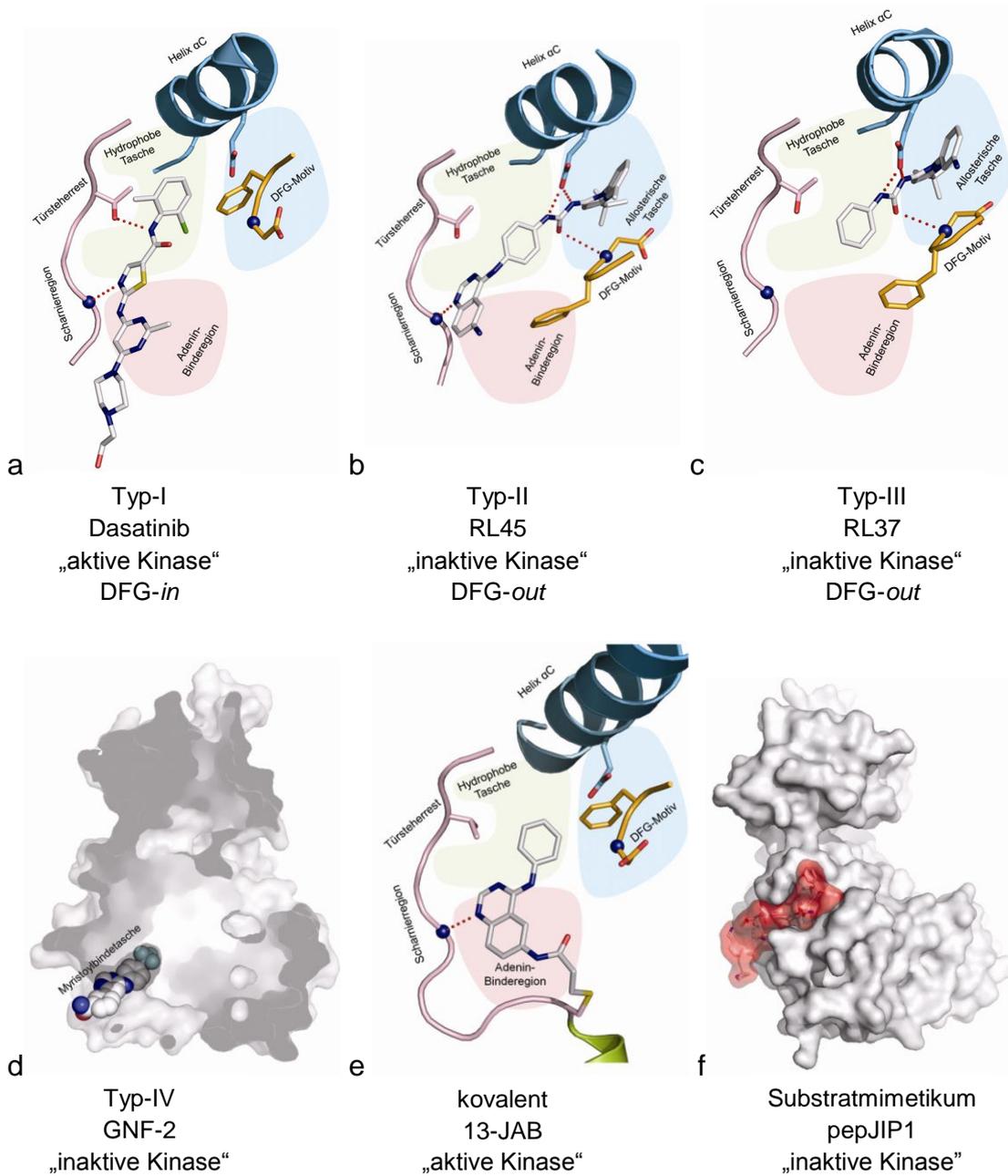


Abbildung 2.6.3: Bindungsmodi verschiedener Kinaseinhibitoren. a) Dasatinib-cSrc-Komplexstruktur, Typ-I (PDB-Eintrag: 3G5D), b) RL45-cSrc-Komplexstruktur, Typ-II, (PDB-Eintrag: 3F3V), c) RL37-cSrc-Komplexstruktur, Typ-III (PDB-Eintrag: 3F3U), d) GNF-2-Abl-Komplexstruktur (PDB-Eintrag: 3K5V), e) 13-JAB-EGFR-Komplexstruktur, kovalente Bindung (PDB-Eintrag: 2J5F), f) pepJIP1-JNK1-Komplexstruktur, Substratmimetikum (PDB-Eintrag: 1UKH).¹²³

Aufgabenstellung

3 Aufgabenstellung

Aus der Einleitung geht hervor, dass sowohl die Naturstoffe, als auch die fragmentbasierte Wirkstoffentwicklung eine große Bedeutung in der heutigen Wirkstoffentwicklung haben. Ziel dieser Arbeit war es, diese beiden fundamentalen Konzepte miteinander zu verbinden und so den chemischen Strukturraum der fragmentbasierten Wirkstoffentwicklung substantiell zu erweitern.

Bei genauerer Betrachtung des *Scaffold Tree* (Abbildung 2.2.1) fällt auf, dass die inneren Ringe der Ein- bis Dreiringsystemen ein mit Fragmente vergleichbares Molekulargewicht aufweisen. Allerdings fehlen diesen „Fragmenten“ durch die Reduktion auf das Grundgerüst oftmals für eine Interaktion mit einem Zielprotein notwendige funktionelle Gruppen und Seitenketten. Zudem wird bei dem Algorithmus, der dem *Scaffold Tree* zugrunde liegt, jeder Naturstoff über diverse Zwischenstufen auf ein einzelnes Einringsystem reduziert. Dieser Abbau erfolgt über Prioritätsregeln mit der Intention, die für Naturstoffe charakteristischsten und für die besonderen Eigenschaften verantwortlichen Grundstrukturen zu ermitteln und zu erhalten. Für die hierarchische Darstellung der Naturstoffe ist diese Priorisierung erwiesenermaßen sinnvoll, jedoch werden dadurch ein Teil der in den Naturstoffen enthaltenen Fragmente vernachlässigt.

Aus diesen Gründen sollte im Rahmen dieser Arbeit der *Scaffold Tree*-Algorithmus modifiziert und auf die aktuelle Version des *Dictionary of Natural Products* (zu diesem Zeitpunkt 18.2, > 180,000 annotierte Naturstoffe) angewendet werden. Dabei sollten im Gegensatz zu bisher publizierten Ansätzen relevante funktionelle Gruppen und Seitenketten erhalten bleiben. Zudem sollte es möglich sein, sämtliche Fragmente, die als Substrukturen in identifizierten Naturstoffen vorkommen zu generieren.

Die von Hann *et al* entwickelte RECAP-Methode¹⁶ ist die bisher einzige publizierte vollautomatisierte Methode zur Fragmentgenerierung und versucht eine sinnvolle retrosynthetische Zerlegung bestehender Inhibitoren zu erreichen. Dabei werden solche funktionellen Gruppen getrennt, die in dem hier verwendeten Ansatz bewusst erhalten werden sollten, um die verschiedenen

Arten der möglichen Verknüpfungen (z.B. Ether, Ester, Amid usw) differenzieren zu können, was eine spätere Modifizierung dieser Bindungen nicht ausschließt.

Nach der virtuellen Fragmentgenerierung sollten die strukturellen und physikalischen Eigenschaften dieser Naturstofffragmente untersucht und mit bestehenden Fragment-Bibliotheken verglichen werden. Nachdem die kommerzielle und synthetische Zugänglichkeit der Naturstofffragmente untersucht wurde, wurde die sinnvolle Zusammenstellung einer divergenten Bibliothek von Naturstofffragmenten angestrebt, die anschließend bezüglich ihrer Bindungsaffinität an diverse Zielproteine hin untersucht werden sollte. Um einen sinnvollen Vergleich mit bekannten Fragmenten ziehen zu können, sollte dabei unter anderem ein in der fragmentbasierten Wirkstoffentwicklung etabliertes Zielprotein untersucht werden.

Ergebnisse & Diskussion

4 Ergebnisse & Diskussion

In diesem Kapitel sind in einzelnen Abschnitten die Ergebnisse dieser Arbeit beschrieben. Ergänzende Abbildungen und Tabellen befinden sich im Anhang (Kapitel 7). Die verwendeten Methoden, Instrumente, Synthesevorschriften und weniger zielführende Experimente finden sich im Experimentellen Teil.

4.1 Chemoinformatik

4.1.1 Grundlagen und Regeln der Fragmentgenerierung*

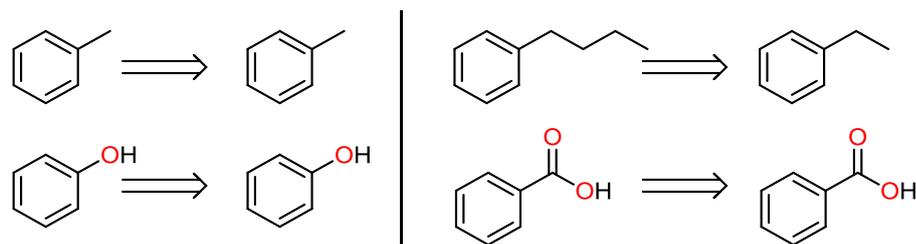
Der Algorithmus zur Fragmentierung von Naturstoffen basiert auf den Grundlagen des von Waldmann *et al* entwickelten *Scaffold Tree* (Kapitel 2.3).^{14,52-54}

Er wurde unter Verwendung des *Chemistry Development Kit* (CDK)^{125,126} in eine modifizierte Version des *Scaffold Tree*-Generators implementiert, welcher zu der frei zugänglichen *Scaffold Hunter*-Software gehört.⁵⁴

Der Algorithmus startet mit der Identifizierung der sogenannten *Murcko-Scaffolds*⁵⁶ jedes Naturstoffs mitsamt seiner Seitenketten und Substituenten (Kapitel 2.2). Ausgehend von diesem Grundgerüst werden Ringe und verbrückende Seitenketten Schritt für Schritt nach den im Folgenden dargestellten Regeln entfernt. Dieser Prozess wiederholt sich für jede neue virtuelle Struktur bis nur noch ein Einringssystem verbleibt. Alle in dieser Art erzeugten Fragmente werden zur weiteren Analyse in einer Datenbank gespeichert.

Im ersten Schritt werden vorhandene Seitenketten nicht entfernt, sondern bei einer Kettenlänge von bis zu 2 Atomen, ausgehend vom Ringsystem, beibehalten und bei Bedarf gekürzt (Schema 4.1.1).

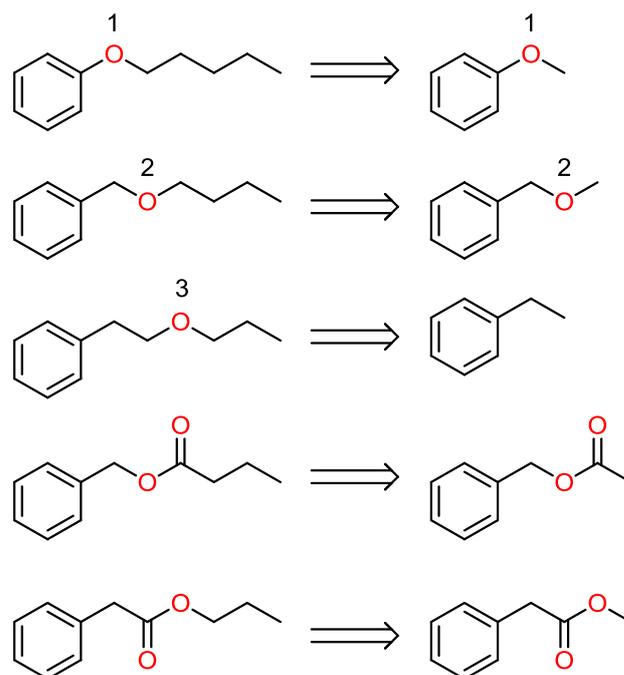
* Die Änderungen gegenüber dem zugrundeliegenden *Scaffold Tree*-Algorithmus und die neuen Regeln wurden gemeinsam mit Dr. Stefan Wetzels und Dr. Steffen Renner erarbeitet und von diesen programmiert.



Schema 4.1.1: Fragmentierungsregeln: Alle Seitenkette mit einer Länge von zwei Atomen ausgehend vom Ring werden beibehalten. Längere Seitenketten werden lediglich bis zu dem zweiten Atom konserviert.

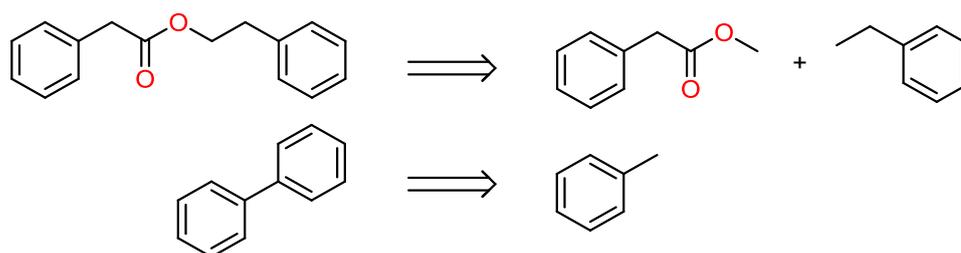
Von dieser allgemeingültigen Regel werden alle Moleküle ausgenommen, die eine Seitenkette tragen, deren zweites Atom, ausgehend vom Ring, ein nicht an ein Wasserstoffatom gebundenes Heteroatom ist. Bei dieser Konstellation wird die Kette weiter untersucht und die Seitenkette erst nach einem nachfolgenden Kohlenstoffatom gekürzt. Das gleiche Prinzip gilt für den Fall, dass das zweite Atom ein sp - oder sp^2 -hybridisiertes Kohlenstoffatom ist, das heißt wenn ein Kohlenstoffatom eine Doppel- oder Dreifachbindung aufweist (z.B. Carbonyle oder Nitrile). Auf diese Art und Weise gelingt es wichtige funktionelle Gruppen, die einen Einfluss auf das Ringsystem besitzen, zu erhalten und funktionelle Gruppen wie Ester, Ether und Amide zu differenzieren (Schema 4.1.2).

Falls ein verzweigendes Atom kein Kohlenstoffatom ist werden die nächsten Nachbarn in jedem Fall betrachtet unabhängig von ihrem Abstand zum Grundgerüst. Dieser Teil des Algorithmus wird in Schema 4.1.6 verdeutlicht.



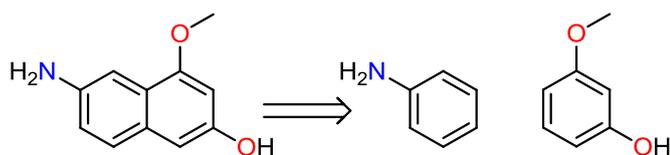
Schema 4.1.2: Fragmentierungsregeln: Alle Seitenketten die an Position zwei ausgehend vom Ringsystem ein Heteroatom, oder mehrfach gebundenes Kohlenstoffatom tragen werden erst nach dem ersten folgenden Kohlenstoffatom gekürzt.

Diese Regeln werden für jedes Ringsystem separat angewendet, so dass beispielsweise ein Kohlenstoffatom in zwei unterschiedlichen Fragmenten erhalten bleiben kann (Schema 4.1.3).



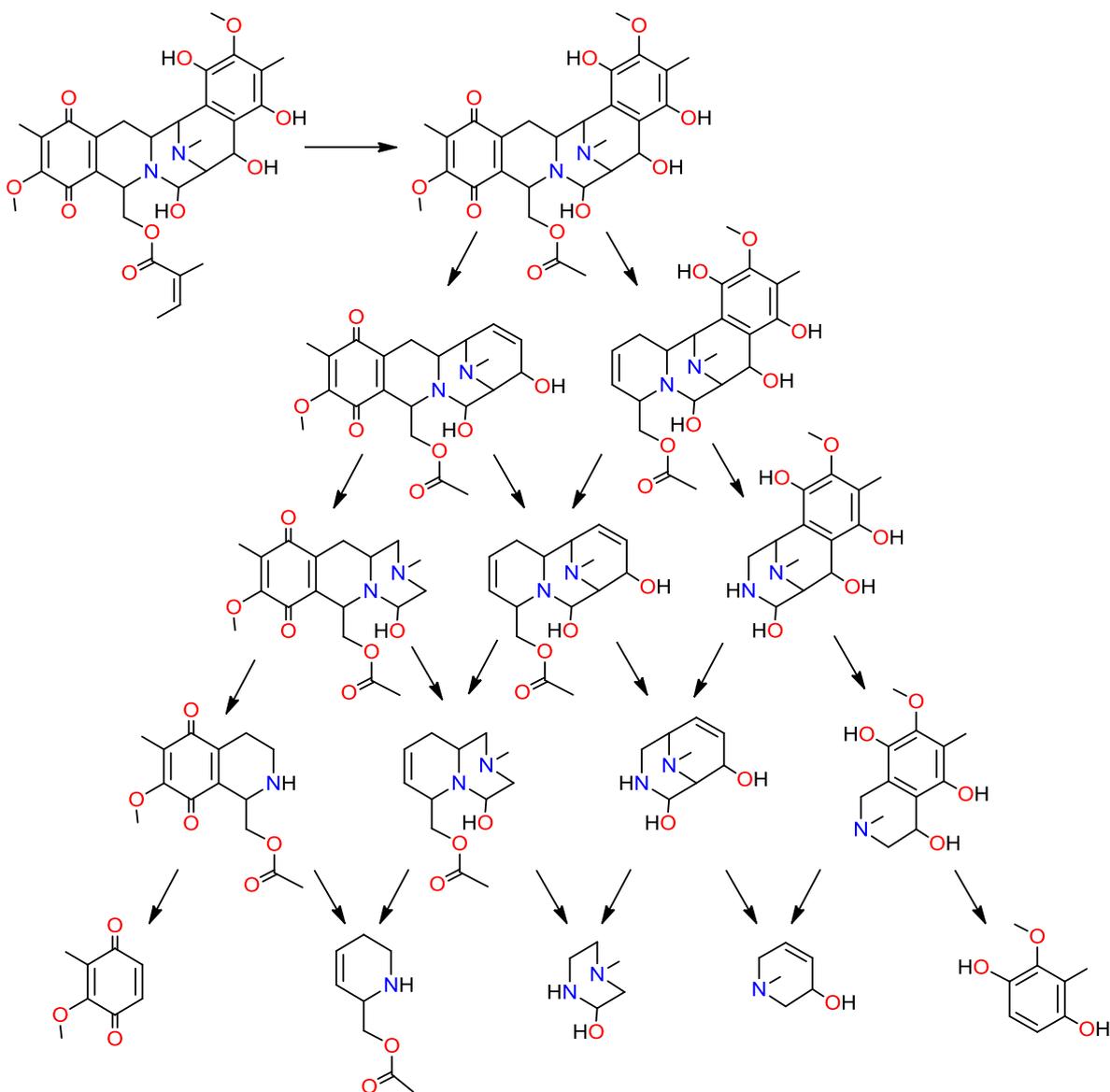
Schema 4.1.3: Die Fragmentierungsregeln werden auf beide Ringsysteme separat angewendet.

Nachdem die Seitenketten gekürzt wurden, erfolgt der Abbau der Ringsysteme. Dabei werden die Ringsysteme so geteilt, dass der Hybridisierungszustand jedes Atoms konserviert wird (Schema 4.1.4).



Schema 4.1.4: Bei dem Abbau der Ringsysteme bleiben die Hybridisierungszustände der beteiligten Atome erhalten.

Die Anwendung dieser Regeln auf das gesamte *Dictionary of Natural Products* (DNP 18.2)¹²⁷, dessen verwendete Version 183,769 Moleküle mit mindestens einem Ring enthält, ist am Naturstoff *Renieramycin P* gezeigt (Schema 4.1.5).



Schema 4.1.5: Die Fragmentierung des Naturstoffs *Renieramycin P* als Anwendungsbeispiel des Fragmentierungsalgorithmus.

Das Programm wurde entwickelt, um funktionelle Gruppen zu erhalten und nur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verbindungen zu trennen. Mit Hilfe der genannten Regeln bleibt jedes Heteroatom, das sich in einer ringbeeinflussenden Position befindet, erhalten und differenzierbar. Die so erzeugten Fragmente tragen funktionelle Gruppen, die mit einem Zielprotein interagieren können. Zudem dienen diese funktionellen Gruppen zu späteren Fragment-Erweiterungen oder Fragment-Verknüpfungen. Anknüpfungspunkte sind chemisch modifizierbare Seitenketten, die Heteroatome enthalten. Somit bleiben das ursprüngliche Substitutionsmuster und auch der Charakter des Naturstoffs erhalten und repräsentiert, wie aus den Analysen deutlich wird (siehe Kapitel 4.1.3). Dabei generiert das Programm alle in der Gesamtheit der Naturstoffe vorhandenen Fragmente, indem es jeweils einen Ring entfernt und die verbindende Seitenkette kürzt. Nachfolgend sind die Regeln nochmals als Pseudocode und Fließdiagramm dargestellt.

Pseudocode:

Für jedes Molekül

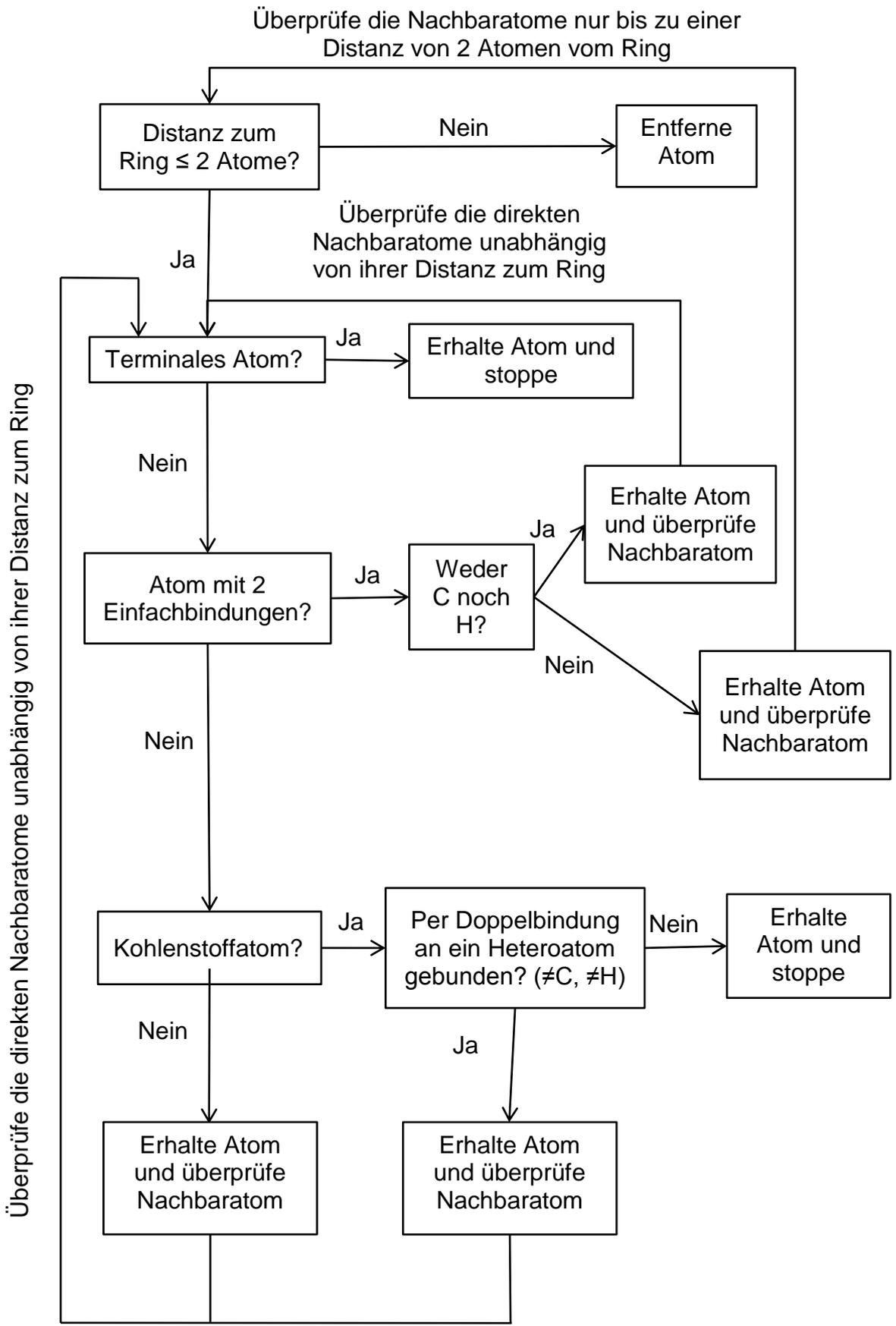
Identifiziere das Grundgerüst (Murcko-Scaffold)

Behalte die Anknüpfungspunkte (Seitenketten & Substituenten)

Wiederhole dies während Ringe entfernt werden

Generiere neue Fragmente indem jeder terminale Ring einmal entfernt wird und reduziere die verbrückenden Seitenketten bis zu ihrem Anknüpfungspunkt

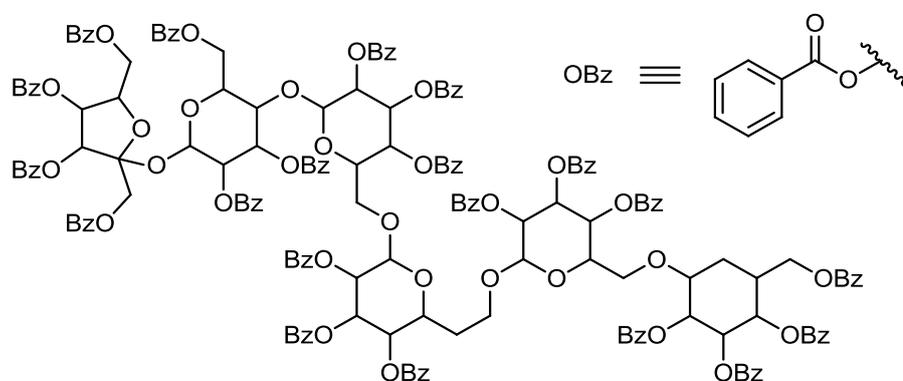
Nutze die generierten Fragmente als neue Startpunkte



Schema 4.1.6: Flussdiagramm des Fragmentierungsalgorithmus.

Mit dieser Art der Fragmentgenerierung unterscheidet sich der entwickelte Algorithmus deutlich von bereits publizierten Methoden (z.B. RECAP, siehe Kapitel 2.4).

Bei der initialen Anwendung des hier verwendeten Fragmentierungsalgorithmus wurden 65 Naturstoffe mit einem Molekulargewicht von > 2,500 Da nicht einbezogen, da diese aufgrund ihrer Größe die Berechnungszeit um mehrere Wochen verlängert hätten, ohne weitere strukturelle Diversität unter den Fragmenten zu generieren (Schema 4.1.7).

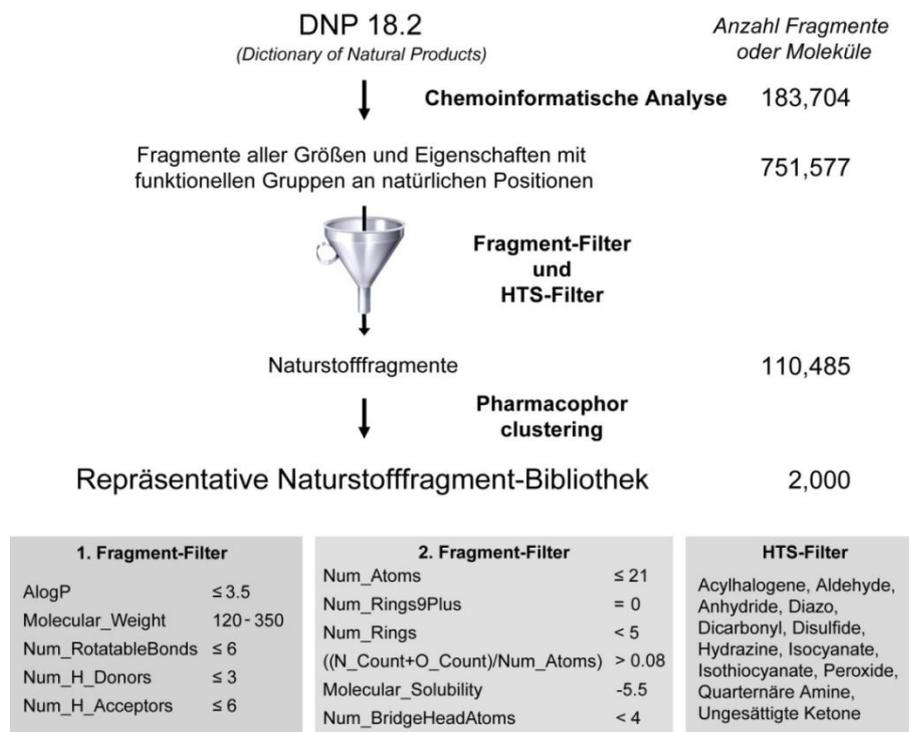


Schema 4.1.7: Die Strukturformel des Naturstoffs Ajugose als repräsentatives Beispiel für eines der 65 Moleküle, die bei Anwendung des Fragmentierungsalgorithmus auf das DNP nicht einbezogen wurden.

Sämtliche auf dem Weg zum kleinstmöglichen Fragment generierten Zwischenstufen wurden in einer primären Datenbank gespeichert und anschließend nach den gewünschten Eigenschaften gefiltert (Schema 4.1.8). Dabei wurden zunächst von den 751,577 generierten Fragmenten, inklusive der ursprünglichen Naturstoffe, diejenigen aussortiert, die erfahrungsgemäß reaktiv, instabil, oder generell für ein *Screening* ungeeignet sind (HTS-Filter). Anschließend wurde ein erster Fragment-Filter angewendet, der sich zwar an der empirischen *Astex Rule of Three*⁷⁴ orientiert (Molekulargewicht < 300 Da, < 3 Wasserstoffbrückenbindungsdonoren und -akzeptoren, Alog P < 3), aber auch in Betracht zieht, dass Naturstoffe generell ein höheres Molekulargewicht haben können, vermehrt funktionelle Gruppen tragen und durch die Art der Fragmentierung längere Seitenketten besitzen können. Daher wurden die

Regeln entsprechend angepasst (Schema 4.1.8). Diese Vorgehensweise wurde auch in anderen Arbeitsgruppen erfolgreich praktiziert. Klebe *et al* testeten eine Bibliothek von 364 Fragmenten gegen Endothiapepsin und fanden 55 *Hits* von denen 11 Kristallstrukturen ermittelt werden konnten. Von diesen 11 Fragmenten erfüllten nur 4 alle Kriterien der RO3. Die anderen 7 Fragmente lagen vor allem in Bezug auf die Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungsdonoren und-akzeptoren und der frei rotierbaren Bindungen außerhalb dieser Grenzen.⁷⁵

Bei Betrachtung der verbliebenen ca. 160,000 Fragmente fiel auf, dass darunter auch Makrozyklen (Ringgröße > 9), mehrfach verbrückte Fragmente und große Ringsysteme auftauchten. Da diese Strukturen nicht den Vorstellungen eines Fragments im eigentlichen Sinne entsprechen, wurde ein zweiter Fragment-Filter implementiert der zusätzlich ca. 50,000 Moleküle aussortierte. Dieses Verfahren resultierte in einer Bibliothek aus 110,485 Naturstofffragmenten (Abbildung 4.1.1 und Abbildung 4.1.4).



Schema 4.1.8: Darstellung des Filter- und Clusteringprozesses. (AlogP ≡ Anhand der vorhandenen Atome berechneter Verteilungskoeffizient, Molecular_Weight ≡ Molekulargewicht, Num_RotatableBonds ≡ Anzahl frei drehbarer Bindungen, Num_H_Donors/Acceptors ≡ Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungsdonoren/-akzeptoren, Num_Atoms ≡ Anzahl von Atomen, Num_Rings9plus ≡ Anzahl von Ringen mit einer Ringgröße > 9, Num_Rings ≡ Anzahl Ringe, N/O_Count ≡ Anzahl von Stickstoff-/Sauerstoffatomen, Molecular_Solubility ≡ berechnete molekulare Löslichkeit, Num_Bridgeheadatome ≡ Anzahl von Brückenkopfatom).

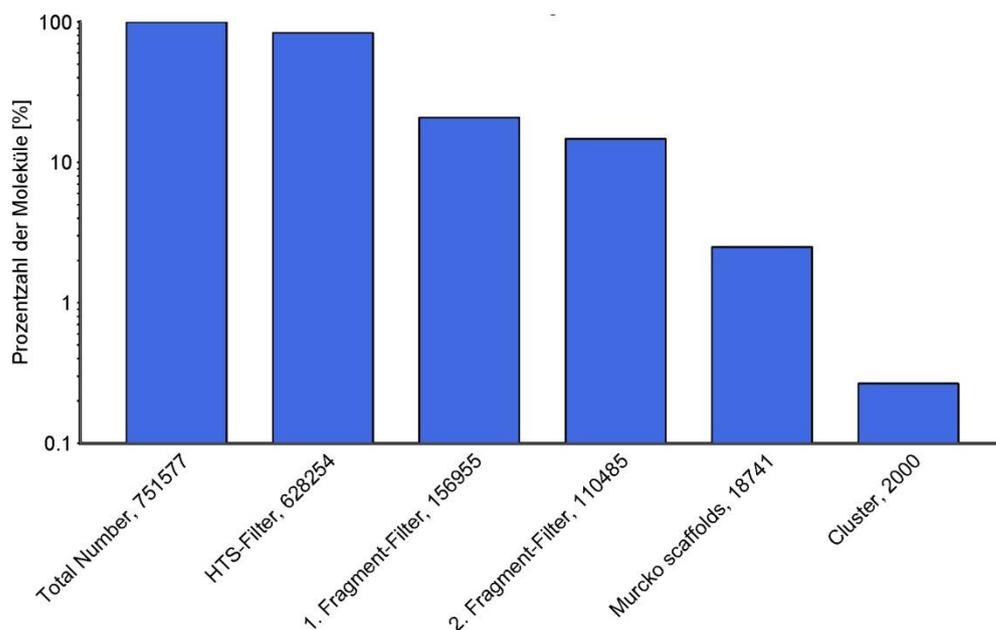


Abbildung 4.1.1: Übersicht über die einzelnen Fragmentmengen der jeweiligen Schritte des Filterprozesses.

Eine Analyse der 110,485 verbleibenden Fragmente zeigt, dass diese Naturstofffragmente 18,741 verschiedene Murcko-Scaffolds enthalten, von denen mehr als 75 % in lediglich maximal 4 Fragmenten enthalten sind. Auch hier zeigt sich wiederum, dass eine Gruppe von Murcko-Scaffolds existiert (z.B. Benzyl), die das Grundgerüst vieler Fragmente darstellt, aber das Set insgesamt eine hohe Diversität bietet (Abbildung 4.1.2).

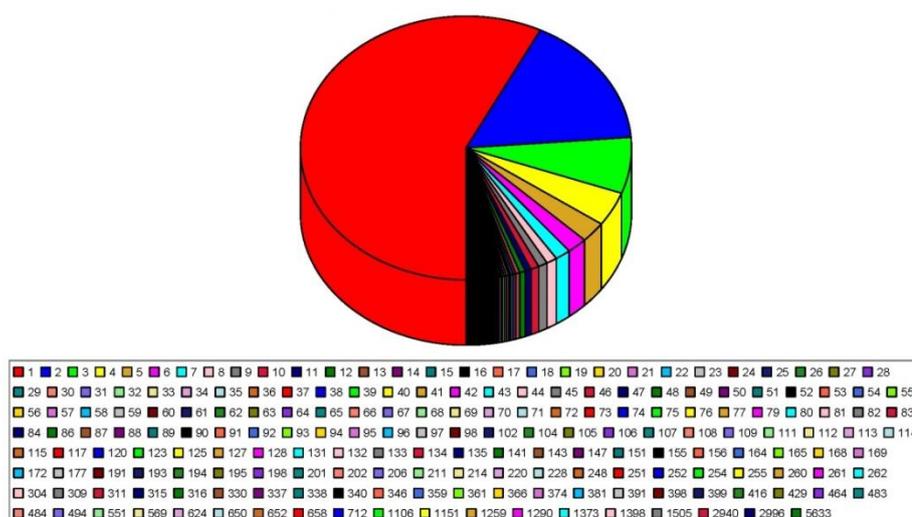
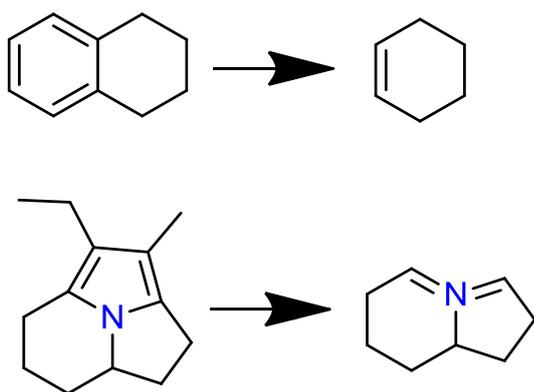


Abbildung 4.1.2: Übersicht über die jeweilige Anzahl der 110,485 Fragmente, die den gleichen Murcko-Scaffold tragen. Mehr als 50 % der Murcko-Scaffolds sind in nur einem Naturstofffragment enthalten (rot). Gesamtzahl der Murcko-Scaffolds: 18,741.

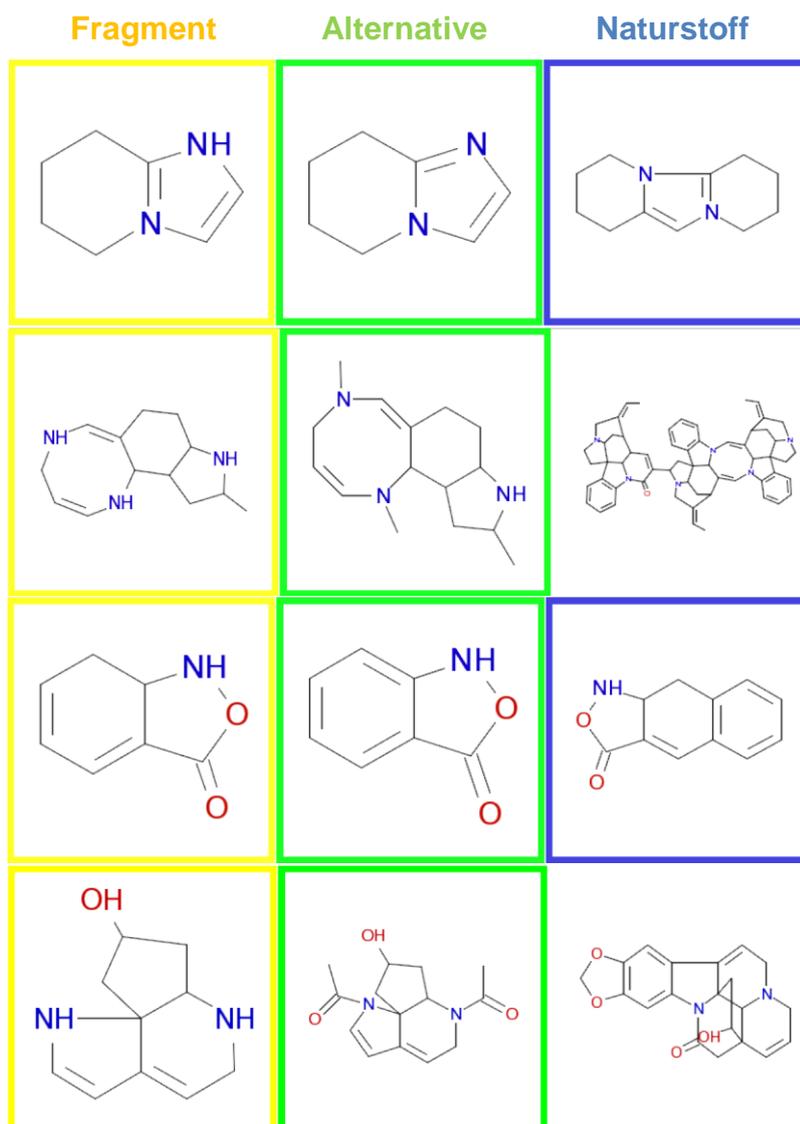
Bei dieser Art der Fragmentierung können zum einem chemisch instabile und reaktive virtuelle Molekülstrukturen entstehen, zum anderen birgt die Aufhebung der Prioritätsregel bei dem sukzessiven Ringabbau die Gefahr chemisch nicht sinnvolle Fragmente zu generieren.

Der Fragmentierungsalgorithmus konserviert den Hybridisierungszustand jedes Atoms während des Ringabbaus. Ist ein nichtaromatischer Ring mit einem aromatischen Ring verbunden, so wird die Doppelbindung bei der Trennung auch in dem nichtaromatischen Ring konserviert (Schema 4.1.9). Die Ringzerlegung im Fragmentierungsprozess des *Scaffold Tree*-Algorithmus folgt, unter anderem der Regel, dass ein Fünfring-Heterozyklus konserviert bleibt und ein angrenzender aromatischer Ring entfernt wird (Regel 8: Entferne zuerst den Ring mit der geringsten Anzahl an Heteroatomen). Um in unserem Fall alle möglichen Fragmente zu generieren, wurde unter anderem diese Regel in dem neuen Fragmentierungsprozess ausgesetzt, wobei die Regel zur Bewahrung des Hybridisierungszustandes beibehalten wurde. Dies führt zu der Generierung von wenigen chemisch unmöglichen Strukturen, die jeweils ein Stickstoffatom enthalten. Insgesamt wurden 20 solcher Strukturen generiert (0.02 %) und in den Clustern 98 und 801 zusammengefasst (siehe Abbildung 4.1.3 und repräsentative Bibliothek im Anhang).



Schema 4.1.9: Beispiele für die Regel zur Erhaltung des Hybridisierungszustandes und die Generierung von chemisch unmöglichen Fragmenten.

Virtuell generierten chemisch nicht stabile Fragmente (Schema 4.1.10, gelb) können bei Betrachtung von strukturverwandten Naturstoffen häufig durch kleine Modifikationen in stabile Derivate überführt (grün) werden. In manchen Fällen könnte auch beispielsweise direkt der Naturstoff für die weiteren Untersuchungen eingesetzt werden (blau).



Schema 4.1.10: Beispiele für die Stabilisierung von virtuellen Fragmenten.

4.1.2 Clustering der Naturstofffragmente

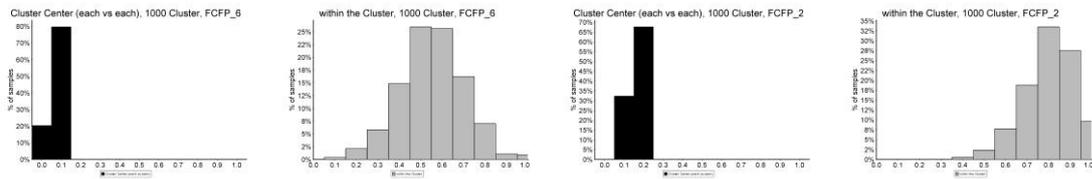
Um die Gesamtzahl der Fragmente unter anderem visuell erfassen zu können, wurden sie anhand ihrer Pharmakophore in Gruppen (*Cluster*) eingeteilt (*Pharmacophor clustering*). Zu diesem Zweck wurde ein in Pipeline Pilot implementiertes *Fingerprint*-Verfahren angewendet. Bei diesem Verfahren wird ein charakteristischer binärer Zahlencode erstellt, der entweder die tatsächlichen Atomtypen und deren Verknüpfungen beschreibt (*Extended-connectivity fingerprints, ECFPs*), oder anstelle der Atomtypen deren Pharmakophor-Eigenschaften wie beispielsweise das Wasserstoffbrückenbildungsvermögen evaluiert (*functional-class fingerprints, FCFPs*). Entsprechend den gefundenen funktionellen Gruppen und deren Verknüpfungen wird dann ein beschreibender binärer Code erstellt. Je nachdem wie viele zusammenhängende Bindungen ausgehend vom Startpunkt untersucht werden unterscheidet man zwischen E/FCFP_2, E/FCFP_4 und E/FCFP_6. Dabei enthält ein FCFP_2 nur die direkt angrenzenden Atome, während ein FCFP_6 beispielweise einen kompletten Sechsring auf einmal erfasst und so die verschiedenen Substitutionsmuster differenziert.^{128,129}

Es wurden verschiedene Clustering-Verfahren evaluiert und dabei die Anzahl der Cluster zwischen 500 und 10,000 variiert.^{112,130} Den besten Kompromiss aus Größe der einzelnen Cluster, Diversität der Clustercenter (das Molekül, das am repräsentativsten für die gesamte Gruppe ist) untereinander (niedrige Tanimoto-Ähnlichkeit)¹³⁰ und großer Ähnlichkeit aller Fragmente innerhalb eines Clusters (hohe Tanimoto-Ähnlichkeit) lieferte eine Einteilung der Fragmente in 2,000 Cluster (Abbildung 4.1.3).

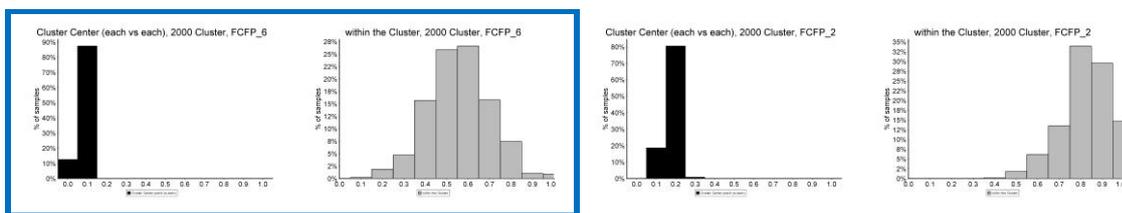
FCFP_6

FCFP_2

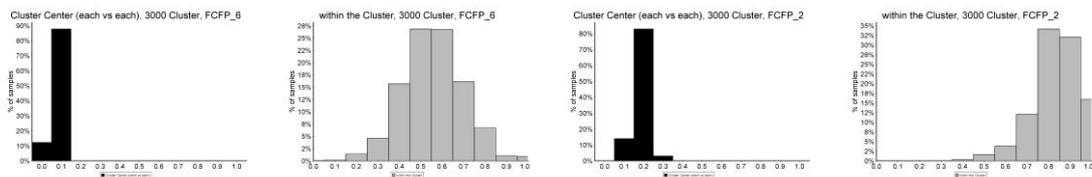
1,000 Cluster



2,000 Cluster



3,000 Cluster



10,000 Cluster

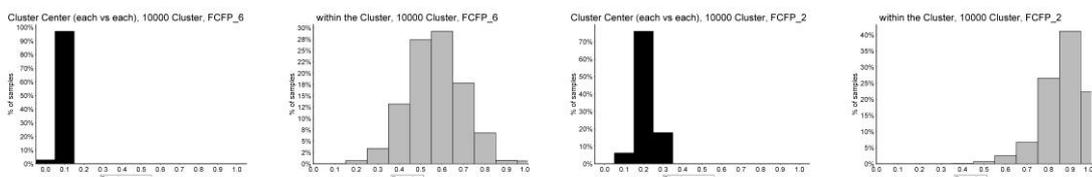


Abbildung 4.1.3: Übersicht über die Ergebnisse des *Clusterings* mit unterschiedlicher Anzahl von Clustercentern (1,000-10,000) und verschiedener Cluster-Verfahren (FCFP_6 vs FCFP_2).

Die Cluster variieren in ihrer Größe von einem Fragment bis hin zu 573 Fragmenten innerhalb einer Gruppe (Abbildung 4.1.5). Gründe hierfür liegen unter anderem darin, dass von einigen Naturstoffen eine große Anzahl von Derivaten im DNP annotiert ist (beispielsweise *Renieramycin A* bis *Renieramycin P*, Schema 4.1.5). Die daraus resultierenden strukturell ähnlichen

Fragmente werden entsprechend von dem Clustering-Verfahren in einer große Gruppe zusammengefasst. Daraus resultiert die große Diskrepanz zwischen der durchschnittlichen Clustergröße (55.71) und dem Median (32). Eine Übersicht über die 2,000 Clustercenter ist am Ende dieser Arbeit und in der diese Arbeit zusammenfassenden Literatur zu finden.¹³¹

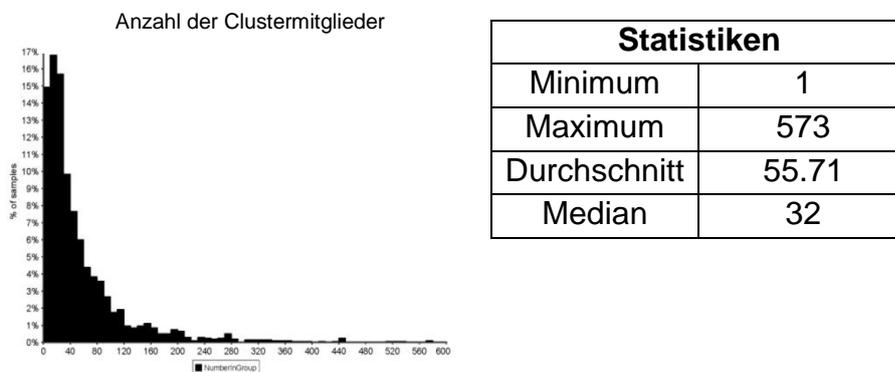


Abbildung 4.1.4: Übersicht über die Statistiken des *Clusterings*.

Werden die Clustermmitglieder nachdem sie mit einem FCFP₆ den Clustern zugeordnet wurden mit einem FCFP₂ analysiert, das bedeutet mit einem Fingerprint der nur die direkten Nachbaratome berechnet, wird aufgrund der hohen Tanimoto-Ähnlichkeit deutlich, dass innerhalb der einzelnen Cluster häufig gleiche funktionelle Gruppen in verschiedenen Substitutionsmustern vertreten sind, oder die funktionellen Gruppen identisch sind, auch wenn sich die Grundgerüste unterscheiden, bzw. nur teilweise vorhanden sind (Abbildung 4.1.5 und Schema 4.1.11)

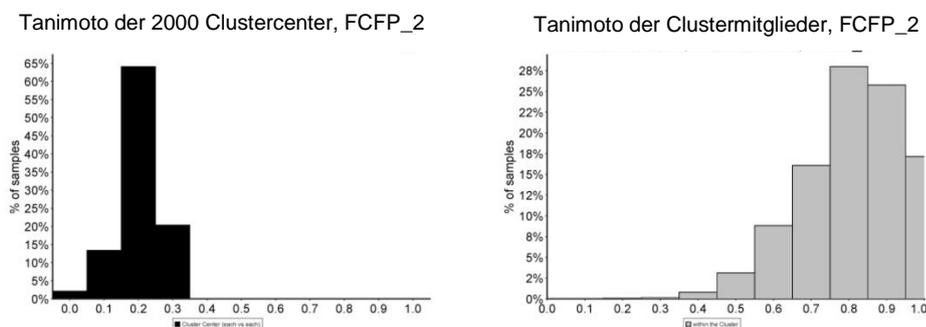
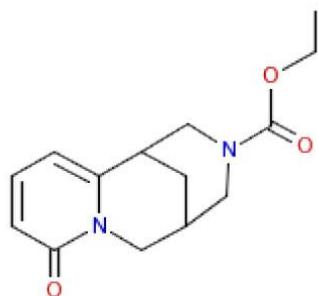


Abbildung 4.1.5: Analyse der gewählten Clustercenter mit einem FCFP₂-Fingerprint.

Diese Aspekte werden beispielsweise bei Betrachtung von Cluster 29 deutlich (Schema 4.1.11). Der Clustercenter repräsentiert ein Derivat des Naturstoffes Cytisin. Entsprechend sind in diesem Cluster auch viele von Cytisin oder strukturell verwandten Strukturen abgeleitete Fragmente gruppiert. Zudem wird ein weiterer Ansatzpunkt des Algorithmus visualisiert. Nicht nur alle generierten Fragmente eines Naturstoffes wurden in der primären Datenbank gespeichert, sondern auch die Naturstoffe selber. Sofern sie allen Filterkriterien entsprachen wurden auch diese in die Cluster integriert. Beispielsweise ist das Fragment 29_20 das erste Fragment, das aus dem Naturstoff 29_28 generiert wurde (durch Kürzen der Seitenkette). Ebenso verhält es sich mit dem Clustercenter selber (29_1) und dem Fragment 29_12, sowie bei 29_16 und 29_18 und auch bei 29_36 und 29_20. Dies zeigt auch, dass ausgehend von verschiedenen Naturstoffen identische Fragmente generiert werden können.

Generell sind in diesem Cluster alle Fragmente zusammengefasst, die ein Cytisin-Grundgerüst besitzen und sich lediglich durch die unterschiedlichen Substituenten unterscheiden. Allerdings enthält dieser Cluster auch andere Murcko-Scaffolds, was aus der Tatsache resultiert, dass Fragmente mit mehr als 18,000 verschiedenen Murcko-Scaffolds in 2,000 Cluster zusammengefasst wurden. Einige dieser Fragmente wirken auf den ersten Blick befremdlich, da sie beispielsweise nur Einringssysteme, oder eine Spiroverbindung (29_50) repräsentieren. Dennoch enthalten auch diese Verbindungen die gleichen funktionellen Gruppen wie das Clustercenter und der Cluster-Algorithmus konnte kein anderes Clustercenter identifizieren, das eine größere Tanimoto-Ähnlichkeit aufweist. Hier wird deutlich, dass nicht jedes Clustermittglied im gleichen Maße von dem Clustercenter repräsentiert wird und dass somit auch nicht jedes Clustermittglied im gleichen Maße geeignet ist das Cluster zu repräsentieren. Sollte also entweder das Clustercenter wie in Kapitel 4.1.5 beschrieben nicht kommerziell verfügbar oder nicht chemisch stabil sein, so sollte als Alternative ein stabiles Derivat oder ein Clustermittglied gewählt werden, das ähnlich repräsentativ ist wie das Clustercenter selber.

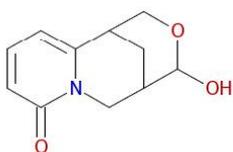
Cluster: 29, 57 Molecules



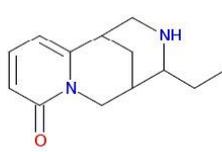
Cluster center

29_1

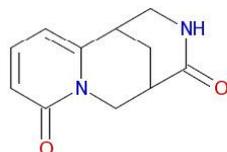
Cytisine



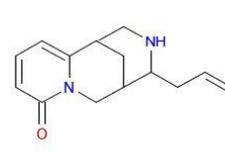
29_2
Hupeol



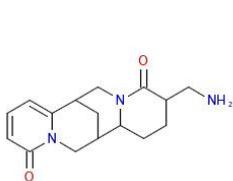
29_3
Tinctoine



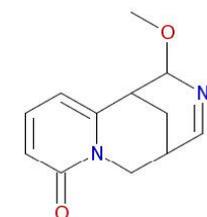
29_4
Cytisine



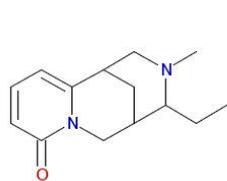
29_5
Tinctoine



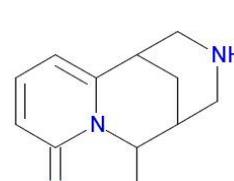
29_6
Sophosalmine



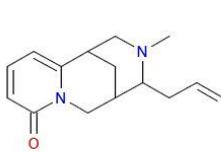
29_7
12-Hydroxy-16-methoxy-
11,12,13,14-
tetrahydrocamoensine



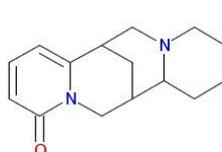
29_8
Tinctoine



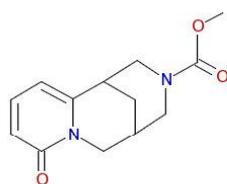
29_9
Sopholupisine



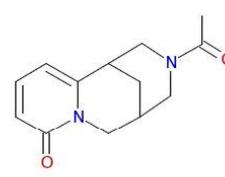
29_10
Tinctoine



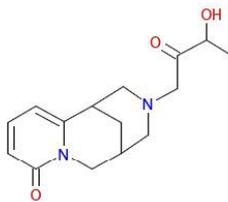
29_11
Anagryne



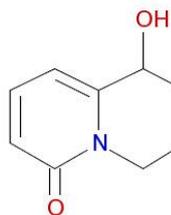
29_12
Cytisine



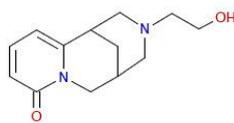
29_13
Cytisine



29_34
Sophoramine A



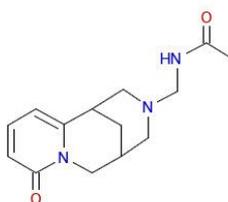
29_35
Sophoramine



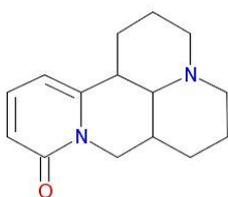
29_36
Cytisine



29_37
Sopholupanizidone



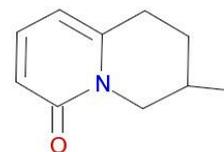
29_38
Cytisine



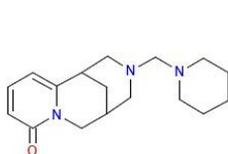
29_39
Sophoramine



29_40
Antibiotic Sch 56036



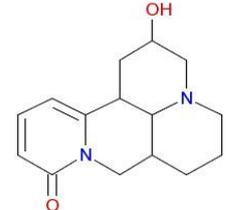
29_41
Sopholupisine



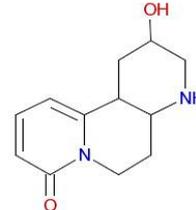
29_42
12,12_p-
Methylenedicytisine



29_43
12-Hydroxy-16-methoxy-
11,12,13,14-
tetrahydrocamoensine



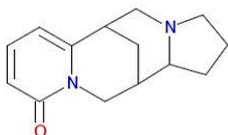
29_44
Sophoramine



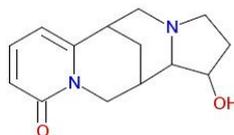
29_45
Sophoramine



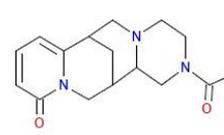
29_46
6-Hydroxy-2-pyridineacetic
acid



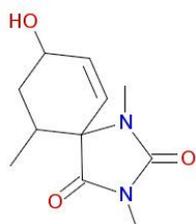
29_47
Camoensine



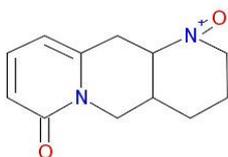
29_48
Camoensine



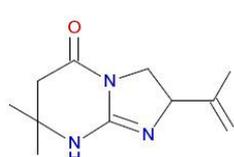
29_49
Sophazrine



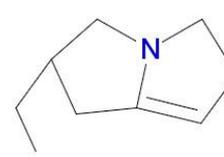
29_50
Cycloaplysinopsin A



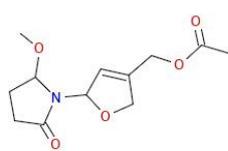
29_51
Sophoramine



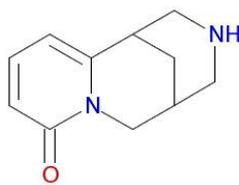
29_52
Alchorrine



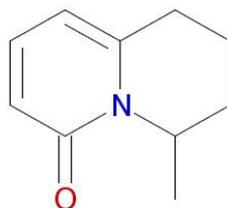
29_53
Myrmicarin 430A



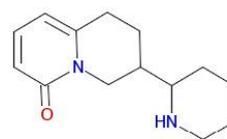
29_54
Brachystemidine A



29_55
Anagryne



29_56
Sopholupisine



29_57
Sopholupisine

Schema 4.1.11: Cluster mit einem von Cytisin abgeleiteten Clustercenter. Die Clustermitglieder sind mit dem Namen eines der Naturstoffe gekennzeichnet, von denen sie abgeleitet wurden. Entstand ein Fragment bei der Zerlegung von mehreren Naturstoffen, so ist nur einer der Naturstoffe in einer zufälligen Auswahl angegeben.

4.1.3 Eigenschaften der Naturstofffragmente

Um herauszufinden, wie repräsentativ die Naturstofffragmente für die ursprünglichen Naturstoffe sind, wurden Eigenschaften der Clustercenter, der Gesamtzahl der Naturstofffragmente und der zugrunde liegenden Naturstoffe verglichen (Abbildung 4.1.6, für eine größere Anzahl von berechneten Eigenschaften siehe Anhang 7.1).

Dieser Vergleich verdeutlicht, beispielsweise durch die gleiche Verteilung von Sauerstoffatomen, dass die Clustercenter (schwarz) die Gesamtheit der generierten Naturstofffragmente (hellgrau) sehr gut repräsentieren und auch die Verteilung der Eigenschaften der Naturstoffe widerspiegeln (dunkelgrau). Diese Erkenntnis wird unterstützt von der Tatsache, dass ein Vergleich der Murcko-Scaffolds der Clustercenter der repräsentativen Bibliothek mit dem *Scaffold Tree*, in dem entsprechenden Filterbereich (Fragmentgröße, HTS-Filter usw.) eine nahezu vollständige Übereinstimmung zeigt (Abbildung 4.1.7, pink). Diejenigen Ein- und Zweiringe, die nicht in der repräsentativen Bibliothek vorkommen (schwarz) sind überwiegend ungesättigte Carbonyle, die mit Hilfe des HTS-Filters aussortiert wurden.

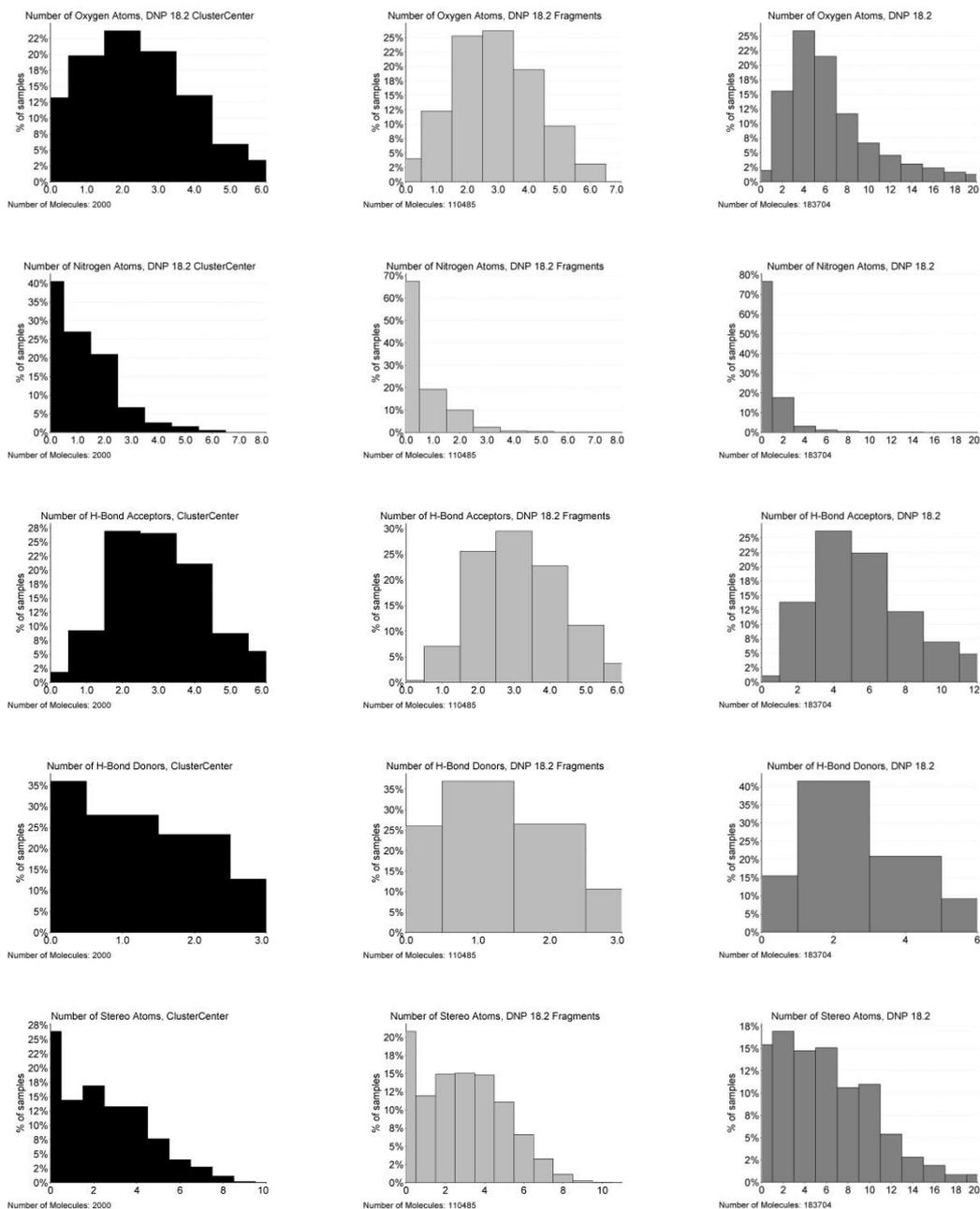


Abbildung 4.1.6: Statistiken der Fragment-/Moleküleigenschaften der Clustercenter (schwarz), der 110,485 generierten Naturstofffragmente (hellgrau) und der Einträge des DNP 18.2 (dunkelgrau). Dargestellt sind von oben nach unten: Anzahl von Sauerstoffatomen, Anzahl von Stickstoffatomen, Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungsdonoren, Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren und Anzahl der Stereoatome.

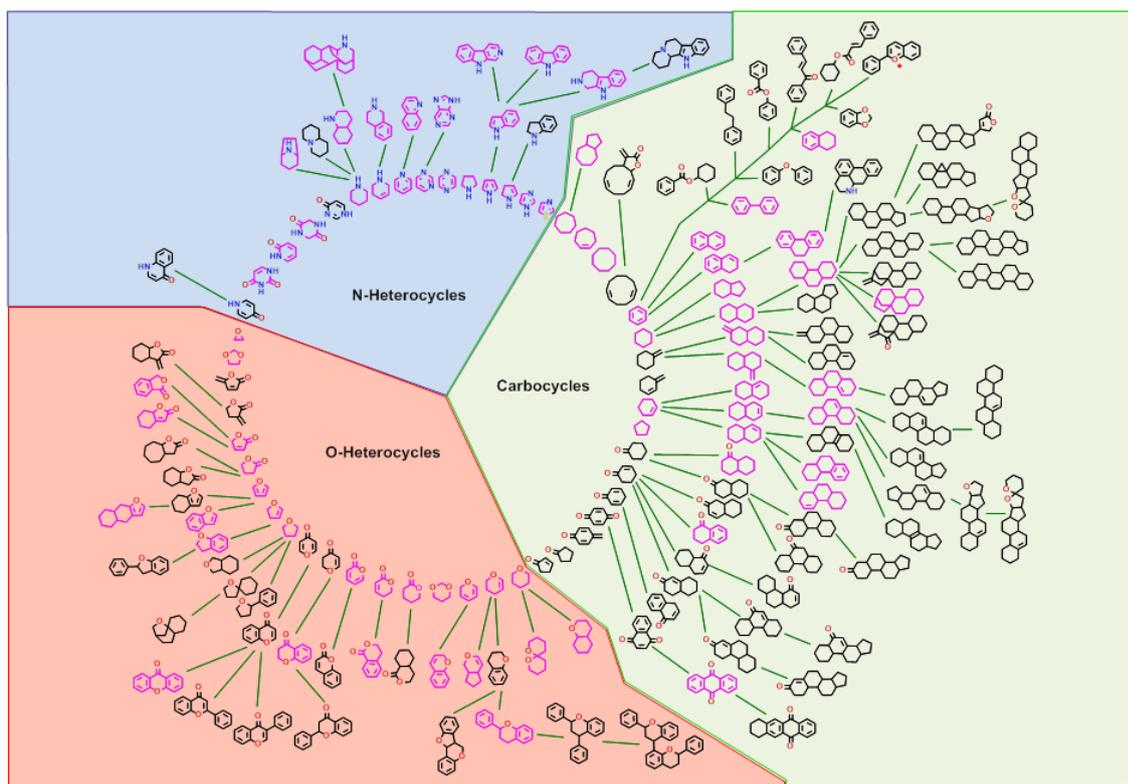


Abbildung 4.1.7: Murcko-Scaffolds der Clustercenter der repräsentativen Bibliothek finden sich auch vielfach im *Scaffold Tree* wieder (pink). Die 78 eingefärbten Grundstrukturen sind in 276 Clustercentern enthalten.

4.1.4 Publierte und kommerzielle (Fragment-)Bibliotheken

Wie in Kapitel 2.4 erwähnt sind die kommerziell erhältlichen und gewöhnlich verwendeten Fragmente eher planar und lipophil. Aus diesem Grund sollten die generierten virtuellen Naturstofffragmente mit diesen Fragmenten verglichen werden um zu überprüfen ob sie, wie postuliert, einen anderen chemischen Strukturraum besetzen.

Die ZINC-Datenbank ist eine Ansammlung von elektronischen Anbieterkatalogen, die von Shoichet *et al* (UCSF) für chemoinformatische Experimente zur Verfügung gestellt werden.¹⁰⁷ Dabei werden verschiedene Zusammenstellungen angeboten. Die gesamte elektronische Auflistung aller kommerziell erhältlichen Moleküle dieser Datenbank enthält zum aktuellen Zeitpunkt 17,833,934 Einträge. Als Vergleich zu den generierten Naturstofffragmenten wurde das sogenannte *ZINC fragment-like subset* genutzt, das nach Standardisierung 627,001 Fragmente enthielt.

Diese 627,001 Fragmente enthalten 73,725 verschiedene Murcko-Scaffolds, von denen allerdings nur 1,521 identisch sind mit Murcko-Scaffolds der Naturstofffragmente (18,741 insgesamt, siehe Abbildung 4.1.1). Dieser Umstand verdeutlicht, dass die Möglichkeit besteht durch Naturstofffragmente eine große Anzahl von neuen Chemotypen für die fragmentbasierte Wirkstoffsuche hervorbringen.

Da Fragmenteigenschaften nicht nur von den Grundgerüsten, den Murcko-Scaffolds abhängen, wurde eine Hauptkomponentenanalyse (*principal component analysis, PCA*) erstellt, um zu untersuchen inwieweit sich die chemischen Strukturräume der Naturstofffragmente und der ZINC-Fragmente unterscheiden (Abbildung 4.1.8). Die Molekülstrukturen der jeweiligen Bibliotheken wurden zunächst mit Hilfe von PipelinePilot (Accelrys, www.accelrys.com) standardisiert (Ladung und Stereoinformationen) und folgende Eigenschaften für jedes Molekül bestimmt, die sowohl strukturelle Aspekte, als auch physikalische Eigenschaften berücksichtigen

Anzahl von:

- Kohlenstoffatomen, Stickstoffatomen, Sauerstoffatomen, Fluoratomen, Chloratomen, Iodatomen
- positiv/negativ geladenen Atomen
- Ringbindungen
- aromatischen Bindungen
- überbrückenden Bindungen
- Ringen
- aromatischen Ringen
- zusammenhängenden Ringen
- Stereoatomen
- unbekanntem Stereoatomen
- Atomklassen
- Spiroatomen
- Wasserstoffbrückendonoren
- Wasserstoffbrückenakzeptoren

sowie die Werte für:

- AlogP
- pKa
- Löslichkeit
- polare Gesamtoberfläche
- Molekulargewicht
- ADMET-Absorptionslevel

und ein 2D-struktureller Fingerprint (basierend auf den *MDL public keys*).

Um diese Gesamtzahl an Eigenschaften visualisieren zu können, war eine Reduktion auf drei Dimensionen nötig. Dies wurde mit Hilfe einer Hauptkomponentenanalyse (PCA, *principal component analysis*) erreicht. Der PCA-Algorithmus transformiert eine Vielzahl statistischer Variablen zu einer geringeren Zahl möglichst aussagekräftiger Linearkombinationen (die „Hauptkomponenten“). Die resultierenden Basisvektoren (Achsen) sind dabei Linearkombinationen der verschiedenen Moleküleigenschaften. Dabei wurden alle Eigenschaften genutzt um eine PCA-Modell-Komponente in PipelinePilot zu trainieren. Die resultierenden Hauptkomponenten 1-3 (PC 1-3) wurden genutzt, um den chemischen Strukturraum in 3 Dimensionen darzustellen. Dabei erhält jedes Fragment eine Kombination eines x, y, und z-Wertes, die als Koordinate abgebildet werden kann. Da mehrere Fragmente die gleichen Koordinaten erhalten können, werden alle Fragmente, die auf dem gleichen Punkt im dreidimensionalen Raum abgebildet werden zu einem Cluster (mit 1 bis 220, im Durchschnitt 25, Mitgliedern) zusammengefasst. Die finale Darstellung wurde mit Hilfe von PyMol erreicht.¹³² Zu diesem Zweck wurden die Daten in das pdb-Datei-Format (*protein data bank*).

Die Eigenschaft der Herkunft (Naturstoff, kommerzielle Bibliothek) wurde einem Atomtyp zugeordnet und der Datenpunkt entsprechend eingefärbt. Je nach Verhältnis der Quellen überwiegt entweder die Anzahl von Naturstofffragmenten in einem Cluster, oder die Anzahl der ZINC-Fragmente. Stellen mehr als 2/3 der Fragmente eines Clusters (eines Punktes) Naturstofffragmente dar, so ist dieser rot eingefärbt. Bei einem Anteil von mehr als 2/3 ZINC-Fragmenten ist das Cluster entsprechend blau eingefärbt und alle ausgeglichenen Cluster sind gelb dargestellt.

Bei Betrachtung der Hauptkomponentenanalyse wird deutlich, dass sich die chemischen Strukturräume der beiden Fragment-Kollektionen nur minimal überschneiden. Obwohl das ZINC-Fragmentset die sechsfache Anzahl an Fragmenten enthält, wird ein großer Teil des gesamten chemischen Strukturraums von den Naturstofffragmenten dominiert (rot).

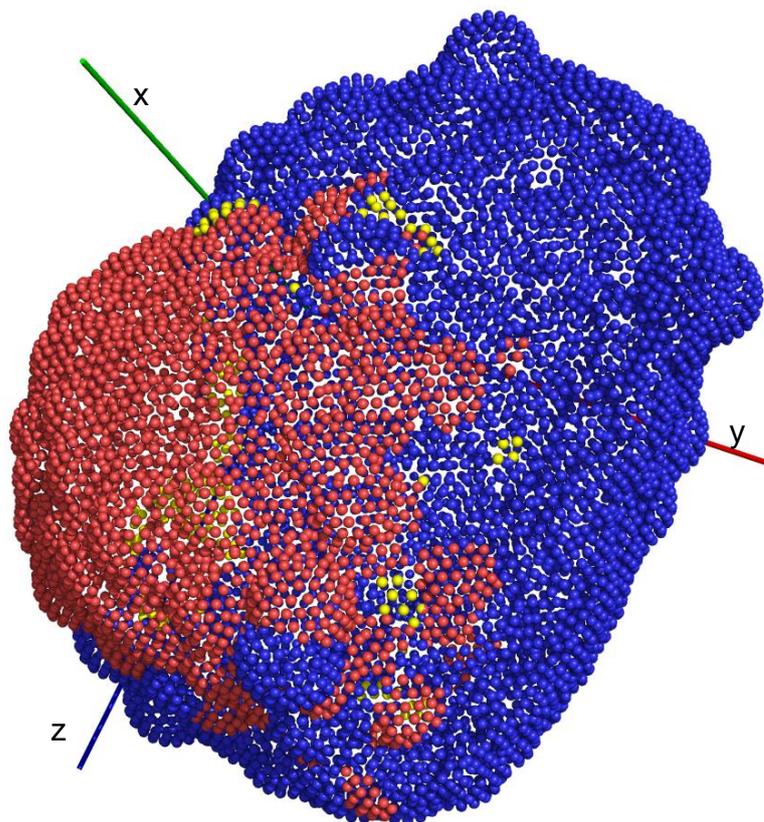


Abbildung 4.1.8: Vergleichende Hauptkomponentenanalyse (PCA) der Naturstofffragmente und der ZINC-Fragmente.

Um auszuschließen, dass diese Diversität der strukturellen Eigenschaften durch den Fragmentierungsalgorithmus hervorgerufen wird, wurde diese Analyse mit einem weiteren Testset durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde eine zufällig ausgewählte Kollektion von 247,000 Molekülen aus unterschiedlichen Anbieterkatalogen zusammengestellt und dem gleichen Fragmentierungsprozess unterzogen wie zuvor die Naturstoffe. Auf diese Weise entstand eine von

synthetischen Molekülen abgeleitete Fragment-Bibliothek (SynLib, für eine Übersicht über die Eigenschaften siehe Anhang 7.3).

Der Vergleich zeigt auch hier einen deutlichen Unterschied in der Besetzung des chemischen Strukturraums, was die Originalität der Naturstofffragmente unterstreicht und die vorhergehende Analyse bestätigt (Abbildung 4.1.9).

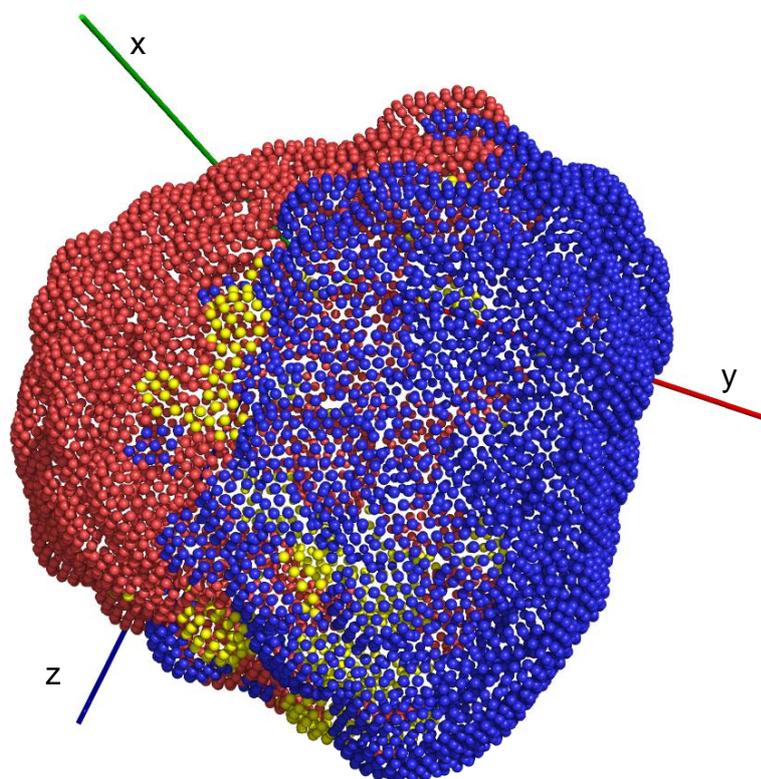


Abbildung 4.1.9: Vergleichende Hauptkomponentenanalyse (PCA) der Naturstofffragmente und der SynLib-Fragmente.

Der durch die Hauptkomponentenanalysen gewonnene Eindruck bestätigt sich ebenfalls bei Betrachtung einiger repräsentativer Durchschnittswerte der Fragment-Bibliotheken (Tabelle 4.1.1).

Die Naturstofffragmente besitzen im Durchschnitt einen höheren Anteil an sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen (0.58 vs. 0.42). Außerdem enthalten sie

im Vergleich mit den ZINC-Fragmenten ungefähr 50 % mehr Sauerstoffatome, nur halb so viele Stickstoffatome und ein Drittel der Halogenatome. Insgesamt bestehen die mit Hilfe des Algorithmus generierten Fragmente (NP- und SynLib) aus mehr Ringen, was auf den gewählten Molekulargewichtfilter zurückzuführen ist. Es zeigt sich, dass auch wenn beide Bibliotheken eine höhere Anzahl von Ringen, gegenüber den ZINC-Fragmenten haben, eine große Diskrepanz bei der Art der Ringsysteme besteht. Während die durchschnittliche Anzahl von aromatischen Ringen bei den ZINC- und SynLib-Fragmenten annähernd gleich ist, weisen die NP-Fragmente durchschnittlich nur die Hälfte der aromatischen Ringe auf. Auf der anderen Seite besitzen die NP-Fragmente dreimal so viele nichtaromatische Ringe, was die vorhergesagte und erwünschte Dreidimensionalität unterstreicht.

Tabelle 4.1.1: Durchschnittswerte der Fragmenteigenschaften der drei verglichenen Fragment-Bibliotheken. $F_{sp^3} = \text{Anzahl von } sp^3\text{-hybridisierten Kohlenstoffatomen} / \text{Anzahl aller Kohlenstoffatome}$.¹⁹

Durchschnittswert	NP-Fragmente	ZINC-Fragmente	SynLib-Fragmente
F_{sp^3}	0.58	0.42	0.41
Sauerstoffatome	2.33	1.64	1.46
Stickstoffatome	1.11	2.05	2.62
Halogene	0.08	0.30	0.25
Ringe insgesamt	2.40	1.67	2.12
Aromatische Ringe	0.48	1.04	0.97
Nichtaromatische Ringe	1.92	0.63	1.15

4.1.5 Verfügbarkeit der Naturstofffragmente

In Kapitel 4.1.4 wurde bereits beschrieben, wie geringfügig die Überlappung der chemischen Strukturräume der Naturstofffragmente und kommerziell verfügbarer Strukturen ausfällt. Daher sollte evaluiert werden, inwieweit NP-Fragmente kommerziell erhältlich sind.

Ein Abgleich der finalen NP-Fragment-Bibliothek mit der ZINC-Datenbank (ZINC.docking.org), ChemNavigator (chemnavigator.com) und eMolecules (emolecules.com), die zusammen mehr als 40,000,000 Substanzen enthalten ergab, dass nur ~5 % (106) von den 2,000 Clustercentern und ~7 % aller 110,485 NP-Fragmente kommerziell verfügbar sind.

Wird in diese Betrachtung allerdings einbezogen, dass ein nicht verfügbarer Clustercenter durch ein strukturell ähnliches Clustermitglied substituiert werden kann (siehe Abbildung 4.1.10), so ist für fast die Hälfte der erzeugten Cluster (872) entweder ein Clustercenter oder ein repräsentatives, weil strukturell verwandtes, Clustermitglied verfügbar. Als repräsentativ wurde ein Clustermitglied erachtet, wenn es von allen verfügbaren Clustermitgliedern die höchste Tanimoto-Ähnlichkeit gegenüber dem Clustercenter aufweist, bei einer minimalen Ähnlichkeit von > 0.5 (FCFP_2 oder FCFP_6). Dieser Grenzwert wurde empirisch ermittelt, indem die Ergebnisse verschiedener Tanimoto-Ähnlichkeiten durch visuelle Inspektion verglichen und bewertet wurden.

Es wurden zwei Verfahren (FCFP_2 und FCFP_6) angewendet, da beispielsweise manche Fragmente von FCFP_2 als identisch beurteilt werden, die nicht identisch sind und andererseits gewisse Fragmente von FCFP_6 als zu unterschiedlich bewertet werden, weil sie zwar die gleichen funktionellen Gruppen besitzen, aber verschiedene Substitutionsmuster aufweisen. Sollten mehrere Clustermitglieder die gleiche Ähnlichkeit in einem der Werte aufweisen (z.B. FCFP_2), so wurde das Fragment mit der höchsten alternativen Tanimoto-Ähnlichkeit ausgewählt (z.B. FCFP_6). Die so ausgewählten Clustermitglieder hatten im Vergleich zu dem entsprechenden Clustercenter eine durchschnittliche Tanimoto-Ähnlichkeit von 0.75 (FCFP_2), beziehungsweise 0.61 (FCFP_6, Abbildung 4.1.11).

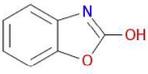
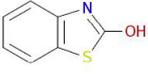
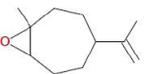
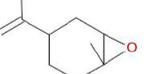
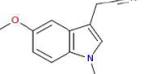
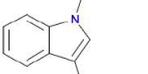
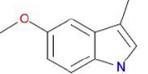
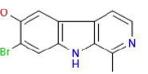
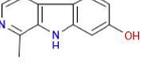
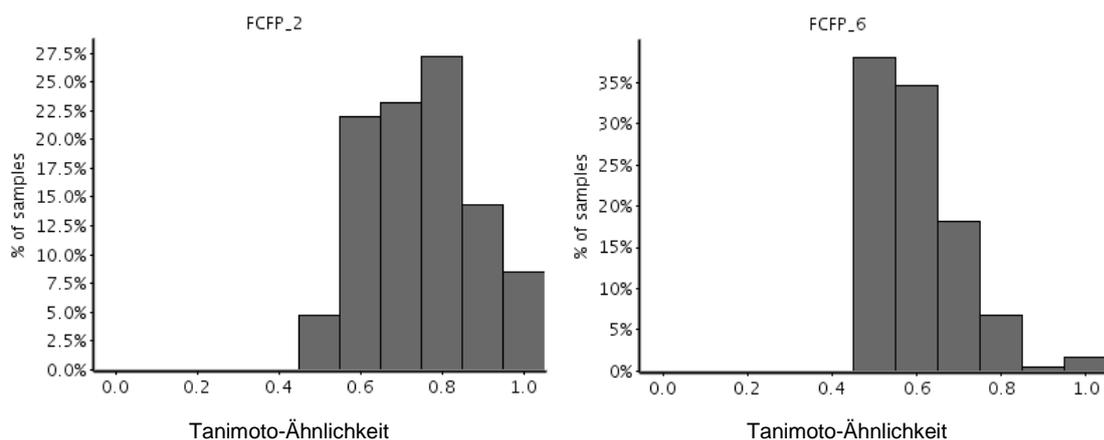
JPEG_Image	ClusterCenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Source
 <small>ClusterCenter: 49, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	49	49			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <small>ClusterMember: 49, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	49	1.0000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
JPEG_Image	ClusterCenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Source
 <small>ClusterCenter: 51</small>	51	51			
 <small>ClusterMember: 51, ChemNavigator</small>	0	51	1.0000	FCFP_2	ChemNavigator
JPEG_Image	ClusterCenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Source
 <small>ClusterCenter: 1016</small>	1016	1016			
 <small>ClusterMember: 1016, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1016	0.7778	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1016, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1016	0.6444	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator
JPEG_Image	ClusterCenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Source
 <small>ClusterCenter: 12</small>	12	12			
 <small>ClusterMember: 12, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	12	0.8333	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

Abbildung 4.1.10: Beispiele der Tanimoto-Berechnung zur Identifizierung der repräsentativsten Clustermittglieder.



Fingerprint	Durchschnitt der Tanimoto-Ähnlichkeit	Standardabweichung	Anzahl Fragmente
FCFP_2	0.75	0.13	855
FCFP_6	0.61	0.10	176

Abbildung 4.1.11: Statistiken der Tanimoto-Berechnung zur Identifizierung der repräsentativsten Clustermittglieder.

4.1.6 Erstellen der Bibliothek

Um das Potential der Naturstofffragmete im Hinblick auf die Bindungsaffinität an verschiedene Zielproteine zu überprüfen, wurde eine Bibliothek aus Clustercentern, repräsentativen Clustermittgliedern und strukturell verwandten Derivaten von Naturstofffragmenten zusammengestellt und für die Verifizierung des Konzepts verwendet.

Die Erstellung des Testsets, das für die Experimente mit p38 α MAP Kinase und 14-3-3-Protein verwendet wurde, wurde allerdings nur bedingt nach den oben beschriebenen Regeln zusammengestellt. Die in Kapitel 4.1.3 beschriebene repräsentative Bibliothek war die zweite, die im Laufe der Optimierung der Filter und Clusterbedingungen erstellt wurde. Bei der initialen Bibliothek war der zweite Fragment-Filter noch nicht implementiert und das Clustering erfolgte mit Hilfe eines *FCFP_2-Fingerprint*. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Clustercenter der ersten und der finalen repräsentativen Bibliothek in Teilen.

Die Zusammenstellung der getesteten Fragmente erfolgte in drei Schritten. Im ersten Schritt wurden 85 Clustercenter und -mitglieder der ersten Bibliothek von den Anbietern Sigma Aldrich, Acros Organics und Alfa Aesar bezogen. Im nächsten Schritt wurden 20 sp^3 -reiche Clustercenter der zweiten Bibliothek oder deren Derivate synthetisiert.[†] Im dritten Schritt wurden 31 sp^3 -reiche Fragmente erworben, die typische Substitutionsmuster tragen und eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zu den Clustercentern der finalen repräsentativen Bibliothek besitzen (Für eine Übersicht siehe Anhang 7.1).

Somit sind die verwendeten Verbindungen nur bedingt charakteristisch für die 2,000 Cluster der finalen repräsentativen Bibliothek der Naturstofffragmente. Allerdings sollte dieses Testset zunächst nur der Etablierung der verwendeten Methoden dienen, während in der Zwischenzeit von einem Kooperationspartner neuartige Naturstofffragmente synthetisiert und zur Verfügung gestellt werden sollten. Diese Fragmente wurden jedoch bis zur Beendigung dieser Arbeit nicht synthetisiert und somit wurde das erste Testset selbstständig sukzessive erweitert.

4.1.7 Festlegung der Fragment-Cocktails

Die Zielsetzung dieses Vorgangs war es, die im Kristallisationsscreen verwendeten Fragmente (siehe Kapitel 4.2.1) in Gruppen von je vier Fragmenten einzuteilen, wobei die Strukturdiversität innerhalb der Gruppen möglichst groß sein sollte, um die Fragmente bezüglich der Elektronendichte unterscheiden zu können. Zu diesem Zweck wurde ein PipelinePilot-Protokoll, angelehnt an publizierte Prozeduren^{22,133} mit folgendem Pseudocode erarbeitet:

[†] Die Synthese der sp^3 -reichen Strukturen wurde von Dr. Yasushi Nakai durchgeführt

Wiederhole folgenden Vorgang 1,000,000-mal

Ordne die Fragmente willkürlich in 4er-Gruppen

Berechne den Tanimoto Index (FCFP₂) der
Gruppenmitglieder

Berechne die Standardabweichungen der Tanimotowerte

Prüfe ob die mittlere Standardabweichung kleiner ist als
bei allen Vorgängen vorher (= gespeicherte Cocktail-
einteilung)

Wenn ja, speichere diese Cocktaileinteilung

Wenn nein, verwerfe diese Cocktaileinteilung

Die Einteilung der Fragmente in Cocktails ist in Anhang 7.1 und exemplarisch anhand von einem Cocktail in Abbildung 4.1.12 gezeigt. In diesen dargestellten Cocktail befinden sich sowohl Fragmente mit einem, zwei, oder drei Ringen, die durch die unterschiedliche Größe und dreidimensionale Struktur in einer Elektronendichte gut zu unterscheiden sein sollten. Auch die beiden Einringssysteme wären in einer Elektronendichte gut zu unterscheiden, da das aromatische System elektronenreicher ist als der gesättigte Sechsring.

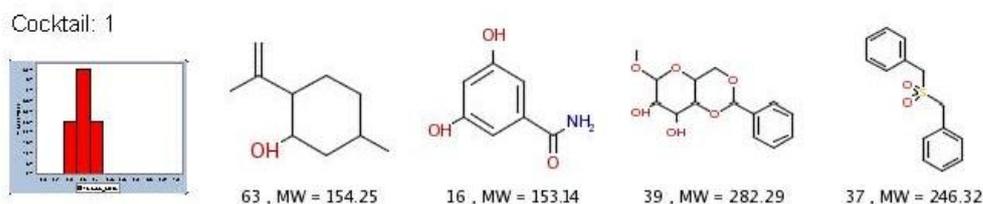


Abbildung 4.1.12: Cocktail 1 als Beispiel für die Strukturdiversität innerhalb der Cluster. Es ist die Tanimoto-Ähnlichkeit der einzelnen Clustermitglieder zueinander angegeben.

4.2 Strukturbiologie

Für die Röntgenkristallstrukturbestimmung von Fragment-Protein-Komplexstrukturen wurde zunächst p38 α MAP Kinase verwendet, da es sich um ein in der fragmentbasierten Wirkstoffentwicklung etabliertes Zielprotein handelt und die Arbeitsgruppe um Professor Daniel Rauh bereits über ein (in Anwesenheit eines Liganden) kristallisierendes Protein-Konstrukt verfügte. Auf dieser Basis bestand die Möglichkeit des direkten Vergleichs der Bindungsweisen von gewöhnlich verwendeten, als p38 α -bindend beschriebenen Fragmenten und den verwendeten Naturstofffragmenten.

4.2.1 P38 α -Kristallisationsexperimente

Es erfolgte zunächst ein *Screening*, um geeignete Apo-Bedingungen (ohne Inhibitor) für eine Kristallisation von p38 α MAP Kinase zu finden. Dazu wurde das Protein mit dem Detergenz BOG (*n-Octyl- β -D-glucoside*) inkubiert und das Protein dann mit Hilfe des *Phoenix*-Pipettierroboters mit jeweils einer von 960 verschiedenen Pufferlösungen im Verhältnis 10 nL zu 10 nL gemischt und bei 4 °C, bzw 20 °C in einem *Formulatrix Rockimager* gelagert. Die Tropfen wurden in regelmäßigen Abständen dokumentiert. Unter zwei der 1,920 Kristallisationsbedingungen konnte eine Kristallbildung beobachtet werden und diese Bedingungen wurden in größerem Maßstab (2.1 μ L-Tropfen) reproduziert und optimiert. Die erhaltenen Kristalle zeigten jedoch nur eine geringe Diffraktion. Da die Kristallbildung ohne stabilisierenden Inhibitor nur sehr schwach erfolgte, wurde dieser Umstand genutzt, um ein *Screening by crystallization* durchzuführen. Dabei wurde das Protein, mit und ohne Detergenz (BOG), mit jeweils einem Cocktail aus Fragmenten (Kapitel 4.1.7) inkubiert, unter der Annahme, dass eines der Fragmente an das Protein bindet und so die Kristallisation fördert. Dazu wurden für jeden Cocktail 960 Bedingungen getestet. Es konnte in einigen Fällen eine Kristallbildung beobachtet werden, ohne dass ein Fragment in der ermittelten Elektronendichte identifiziert werden konnte.

4.2.2 P38 α -Soakingexperimente

Um die Problematik der unzureichend wachsenden Apo-Kristalle zu umgehen, wurden Untersuchungen durchgeführt, bei denen ein p38 α -Inhibitor-Kokristall in einen Tropfen des Puffers ohne Inhibitor überführt wurde. Durch diese Maßnahme sollte der Inhibitor, aufgrund des Verdünnungseffekts, aus der Bindetasche des Proteins entfernt werden, um anschließend das Fragment *soaken* zu können. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, dass sich die Kristalle bei dieser Prozedur auflösten. Um die Kristalle zu stabilisieren wurden sie mit Glutaraldehyd versetzt. Dieses sorgt für eine Verknüpfung zweier an der Oberfläche des Proteins benachbarter Lysine und verleiht dem Kristall dadurch zusätzliche Stabilität.¹³⁴ In der Tat zerfielen die so behandelten Kristalle beim Entfernen des Liganden nicht länger, allerdings wiesen diese auch keine Diffraktion mehr auf, was auf eine Zerstörung der Kristallordnung schließen lässt.

Dass ein Austausch von Inhibitoren prinzipiell möglich ist, konnte mit Hilfe eines weiteren Experimentes gezeigt werden. Dazu wurden die Kristalle wie in Kapitel 6.3.2.1 beschreiben mit RL87 als Stabilisator gezüchtet und anschließend in Tropfen mit einem großen Überschuss des Detergenz BOG überführt. Die Kristalle zeigten danach in der Röntgenkristallbestimmung eine geringere Auflösung, jedoch war das BOG in der Elektronendichte der Myristoyl-Bindetasche nachweisbar (Abbildung 4.2.1).

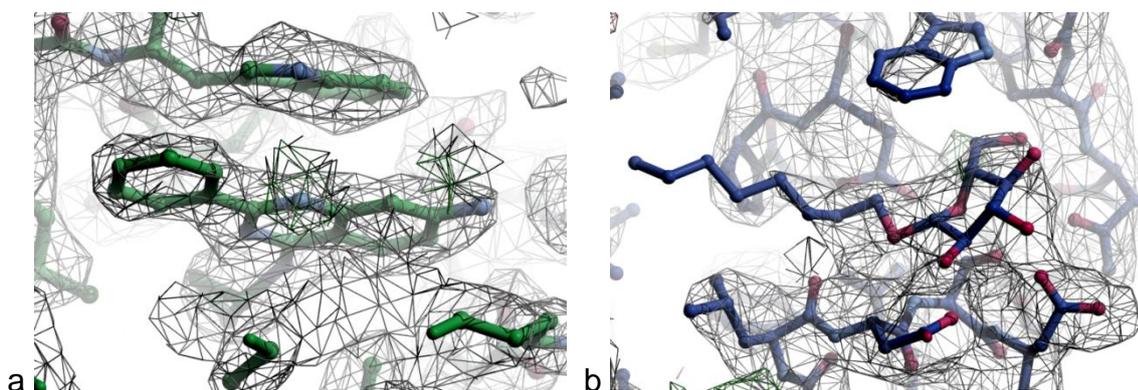


Abbildung 4.2.1: RL87-p38 α -Kokristall vor (a, 2,4 Å) und ein unter den gleichen Bedingungen gewachsener Kristall nach dem *Soaking* mit BOG (b, 3,1 Å).

Der überwiegende Teil der präsentierten Kristallstrukturen entstand durch *soaken* der Fragmente in stabile p38 α -Kristalle. Die Kristalle wurden durch Kokristallisation von p38 α mit einem Typ-IV-Inhibitor (RL87)¹³⁵ als Stabilisator anstelle des häufig verwendeten BOG erzeugt. Die Kristallisation erfolgte mit Hilfe der *hanging drop*-Dampfdiffusionsmethode. Dazu wurden 1 μ L der Reservoirlösung (100 mM MES, pH 6.3-6.6, 19-24 % PEG 4000) mit 3 μ L der Protein-Inhibitor-Mischung vereinigt. Die Bildung von großen Kristallen mit hoher Quantität und großer Qualität erfolgte spontan. Beispielhafte Kristalle sind in Abbildung 4.2.2 gezeigt.

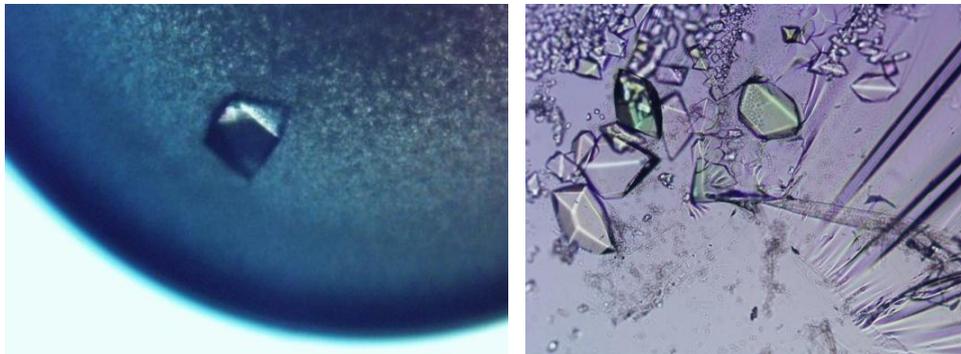


Abbildung 4.2.2: Kokristalle von p38 α MAP Kinase mit RL87.¹³⁵

Die so erhaltenen Kristalle wurden im nächsten Schritt in einen frischen 1.5 μ L-Tropfen der Reservoirlösung überführt und mit 0.1 μ L (300 mM – 1 M in DMSO) einer Fragmetlösung für mindestens 12 Stunden inkubiert.

Dass dieses Verfahren zielführend ist, konnte zunächst beispielhaft durch das *Soaken* der Kinaseinhibitoren Dasatinib und RL8 gezeigt werden. Beide Strukturen wurden *in house* determiniert.

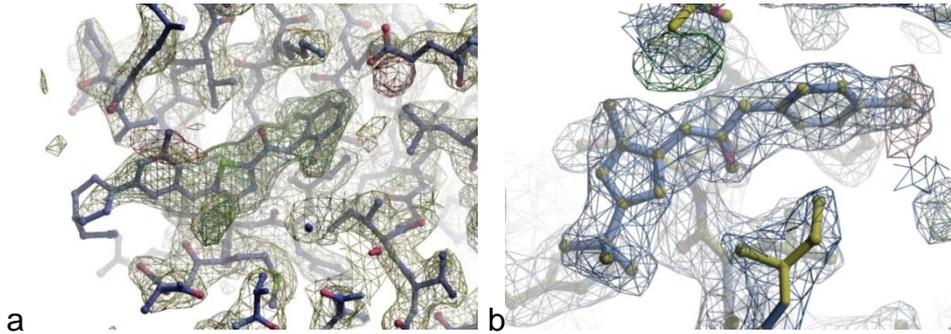


Abbildung 4.2.3: *Soaking*-Tests bei denen ein Inhibitor in die Bindetasche eines RL87-p38 α -Kokristalls *gesoakt* wurde. Die Elektronendichten sind jeweils auf 1 σ konturiert. Die Bilder wurden mit COOT erstellt. a) Dasatinib, b) RL8.

Die Auflösung der Elektronendichten, die an den Geräten innerhalb des Instituts (*in house*) bestimmt wurden, war nicht hoch genug, was eine Interpretation erschwerte. Beim Vergleich der Elektronendichten eines *Cocktail-Soaking* beispielsweise (Cocktail 20, Anhang 7.4), bei denen derselbe Kristall einmal *in house* und einmal an der *Swiss Light Source* (SLS, Paul-Scherer Institut Villigen, Schweiz) vermessen wurde fällt auf, dass bei höherer Auflösung die Elektronendichte des Fragments in der Bindetasche klarer konturiert ist (Abbildung 4.2.4).

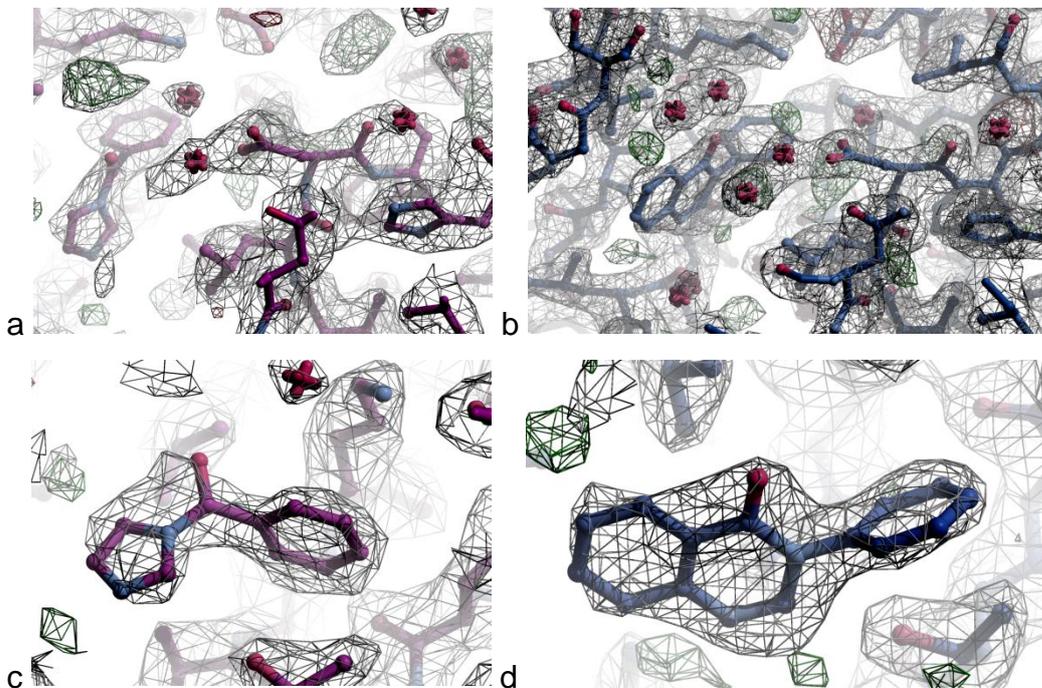


Abbildung 4.2.4: Vergleich der Elektronendichten eines Kristalls der einmal *in house* (2.4 Å, a und c) und einmal am SLS (2.0 Å, b und d) vermessen wurde.

Daher suggerieren die beiden Elektronendichten die Bindung zweier unterschiedlicher Fragmente des gleichen Cocktails. Eine jeweils 50 %ige Besetzung kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wurde in weiteren Experimenten jede Kristallstruktur an der SLS vermessen und auf das *soaken* von Cocktails verzichtet.

4.2.3 P38 α -Fragment-Komplexstrukturen

Bei Soakingexperimenten mit dem Testset (Anhang 7.4) konnten zunächst Fragmente detektiert werden, deren Grundstrukturen auch bereits bekannte Kinaseinhibitoren charakterisieren.

Fragment 1 bindet an das Met109 der Scharnierregion von p38 α mit Hilfe einer „Wasser-vermittelten“ Wasserstoffbrückenbindung zum N1 des Chinazolinongrundgerüsts. Zusätzlich fixiert der N3-verknüpfte aromatische Ring das Fragment in der hydrophoben Tasche in der Nähe des Türsteherrestes Thr106 (Abbildung 4.2.5).

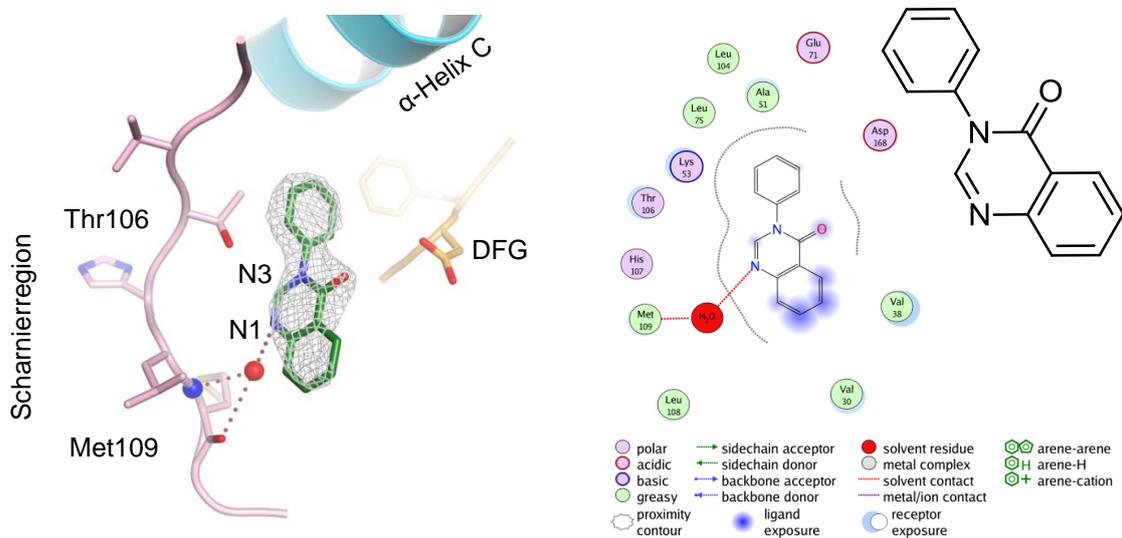


Abbildung 4.2.5: Kristallstruktur (2.0 Å) des Naturstofffragments 1 und die wichtigsten Interaktionen innerhalb der aktiven Bindetasche von p38 α . Deutlich erkennbar ist die wasserbrückte Bindung zu Met109. Die Elektronendichte ($2Fo-Fc$) des Fragments ist bei 1 σ konturiert. PDB-Eintrag: 4EH2.

Obwohl Chinazoline und Chinazolinone etablierte Kinaseinhibitoren darstellen, war eine solche wasserüberbrückte Bindung zum Zeitpunkt der Entdeckung noch nicht veröffentlicht und wurde erst kürzlich unabhängig entdeckt und publiziert.²³

Bei der Bindung des Naturstoffs Naringenin (**2**, ein Flavanon) nimmt eine Hydroxyl-Gruppe die Position des Wassers ein und zeigt dadurch einen mit **1** vergleichbaren Bindungsmodus, wobei der aromatische Ring ebenfalls in der hydrophoben Tasche in der Nähe des Türsteherrestes positioniert ist. Zusätzliche polare Interaktionen werden von der Carbonyl-Gruppe des ungesättigten Rings und von dem Ringsauerstoffatom (wasserüberbrückt an das DFG-Motiv) ausgebildet. Auch Flavone und Flavanone wurden bereits als Kinaseinhibitoren beschrieben,²⁶ jedoch existierten bisher keine vergleichbaren Kristallstrukturen in der PDB. Allerdings zeigt eine von Laufer *et al* durchgeführte Dockingstudie für Quercetin, ein strukturell ähnliches Flavon, einen identischen Bindungsmodus. Somit konnte anhand der hier ermittelten Kristallstruktur die unabhängig postulierten Ergebnisse bestätigt werden.

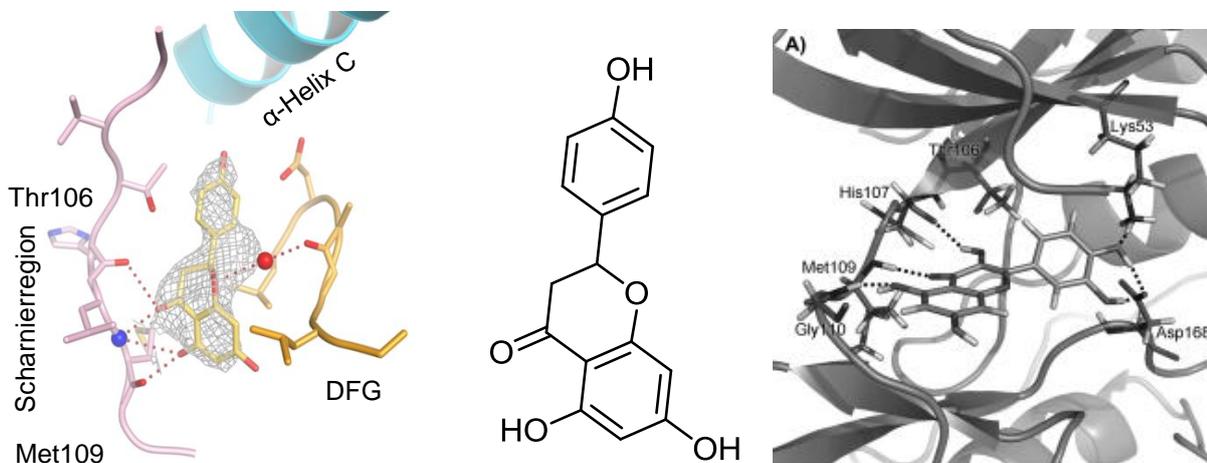


Abbildung 4.2.6: Kristallstruktur (2.4 Å) des Naturstoffs Naringenin (**2**) im aktiven Zentrum von p38 α . Polare Interaktionen sind mit roten Punkten veranschaulicht. Klar erkennbar ist die Bindung an Met109 und Leu108. Die Elektronendichte (2*Fo*-*Fc*) des Fragments ist bei 1 σ konturiert. PDB-Eintrag: 4EH3. Rechts: Dockingstudie von Quercetin in p38 α .

Des Weiteren konnten neben den bekannten Grundstrukturen mit den Fragmenten **3**, **4** und **5** neue Scharnierregion-Binder von p38 α gefunden werden, die in Bindungsmodus und IC₅₀-Werten (Tabelle 4.3.1) bereits publizierten Fragmenten ähneln.^{23,32}

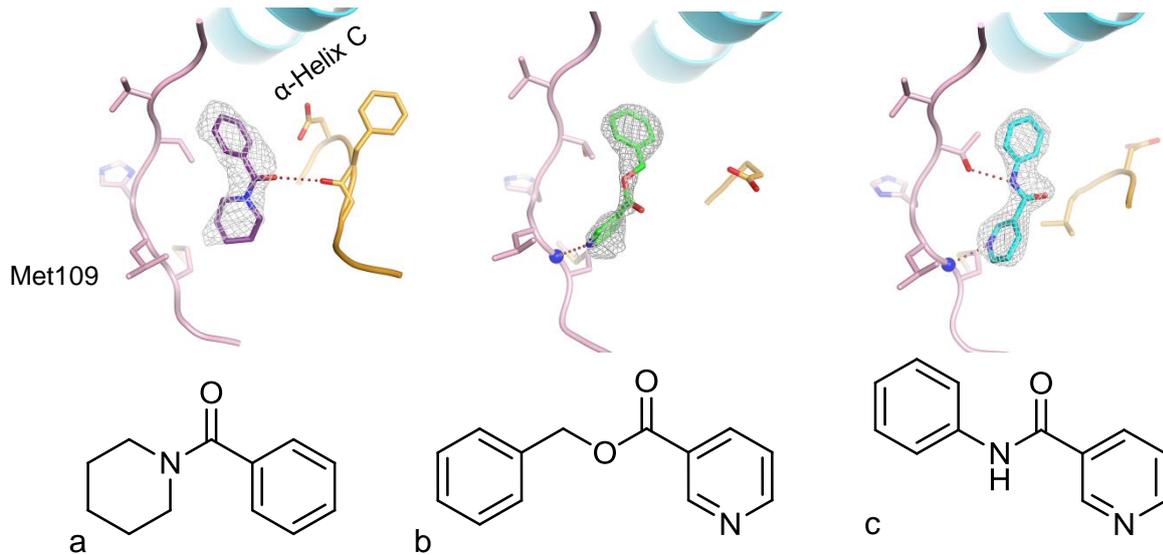


Abbildung 4.2.7: Kristallstrukturen der Fragmente **3** (a, 2.5 Å), **4** (b, 2.0 Å) und **5** (c, 2.1 Å), die an die Scharnierregion von p38α binden. Die Elektronendichte (2Fo-Fc) der Fragmente ist bei 1 σ konturiert. PDB-Einträge: 4EH4, 4EH5 und 4EH6.

Eines dieser unabhängig identifizierten, bereits publizierten Fragmente ($IC_{50} = 1.3 \text{ mM}$) konnten von *Astex Therapeutics* erfolgreich sukzessive zu einer potenten Leitstruktur weiterentwickelt werden ($IC_{50} = 65 \text{ nM}$, Abbildung 4.2.8).^{22,32}

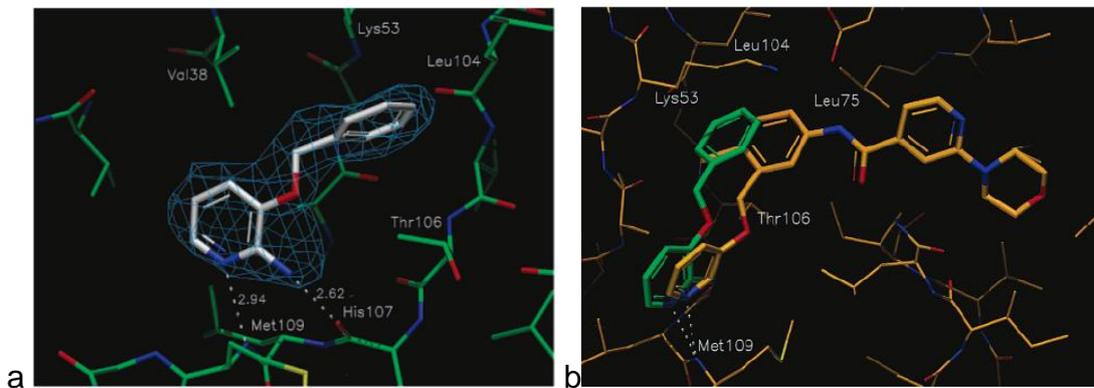


Abbildung 4.2.8: a) Elektronendichte eines von *Astex Therapeutics* identifizierten Fragments im Komplex mit p38α, b) Überlagerung des Fragments und des daraus entwickelten nanomolaren Inhibitors.

Eine interessante Beobachtung konnte bei der Betrachtung der Kristallstrukturen von **6** und **7** gemacht werden (Abbildung 4.2.9). Die beiden Fragmente zeigen eine hohe strukturelle Ähnlichkeit, unterscheiden sich jedoch

in der Länge der ringverbindenden Kohlenstoffkette um ein Kohlenstoffatom. Dieser Unterschied reicht aus, so dass der Bindungsmodus von einem überwiegend scharnierregion-bindenden Fragment (**6**) zu einem vorwiegend allosterisch-bindenden Fragment (**7**) wechselt.

Abbildung 4.2.9a zeigt die Bindung von **6** an die Scharnierregion von p38 α , wobei die Elektronendichte auf eine vollständige Besetzung des Fragments und eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Benzylalkohol und der Hauptkette von Met109 schließen lässt. Der zweite aromatische Ring besetzt die zuvor beschriebene hydrophobe Tasche rückwärtig zur ATP-Bindestelle. In der rotierten Ansicht (Abbildung 4.2.9b) ist zudem eine zusätzliche Elektronendichte in der allosterischen Bindetasche erkennbar, die jedoch sowohl eine teilweise Besetzung durch **6** (wie angedeutet), als auch eine partielle DFG-*in*-Stellung suggeriert.

In Abbildung 4.2.9c hingegen ist die Elektronendichte an der Scharnierregion nur teilweise ausgeprägt und das Fragment **7** (violett) ist im Vergleich zu **6** um 180° gedreht. Andernfalls wäre die Hydroxylgruppe zu nah an der Scharnierregion positioniert, um eine vorteilhafte Interaktion zu ermöglichen. Diese ist stattdessen in Richtung des DFG-Motivs orientiert.

Im Gegensatz zu Fragment **6** (Abbildung 4.2.9b), ist die Elektronendichte in der allosterischen Tasche zusammenhängend zu erkennen (Abbildung 4.2.9d), so dass das Fragment **7** (orange) die allosterische Tasche analog zu bekannten Typ-III-Kinaseinhibitoren vollständig besetzt (Kapitel 1.2).

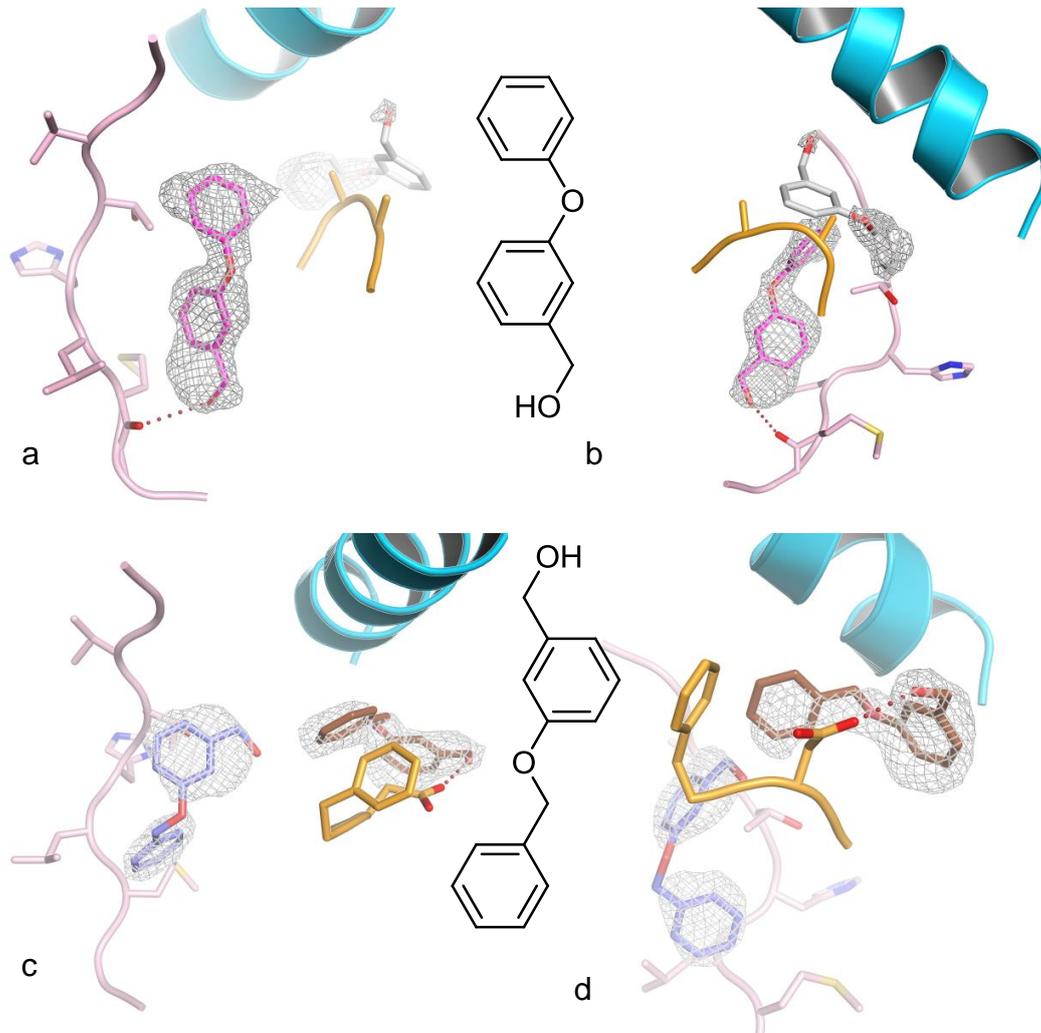


Abbildung 4.2.9: Kristallstrukturen der Fragmente **6** (2.1 Å) und **7** (2.2 Å), die an die Scharnierregion und in der allosterischen Tasche von p38 α binden. Die Elektronendichte (2*Fo*-*Fc*) der Fragmente, des DFG-Motivs und der Scharnierregion ist bei 1 σ konturiert. PDB-Einträge: 4EH7 und 4EH8.

Neben den gezeigten Kristallstrukturen konnten noch weitere bestimmt werden, welche jedoch im Hinblick auf die Elektronendichte nicht ausreichend aufgelöst waren um detaillierte Aussagen treffen zu können. Weitere sehr gut aufgelöste Strukturen sind in Kapitel 4.4.1 *Cytisinderivate* zu finden.

4.2.4 14-3-3-p53-Strukturen[‡]

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass Naturstoffe und auch Fragmente in der Lage sind Protein-Protein-Interaktionen zu beeinflussen. Diese Eigenschaft wird, aufgrund der bisherigen Erfolge, zunehmend untersucht.^{136,137}

14-3-3-Proteine stellen eine Familie von regulatorischen Proteinen dar, die in allen eukaryotischen Zellen exprimiert werden und phosphorylierungsabhängig an andere Proteine binden. Bisher sind mehr als 200 Bindungspartner bekannt, unter anderem p53, der „Wächter des Genoms“.¹³⁷⁻¹⁴¹ Es konnte gezeigt werden, dass sich am Rand der Interaktionsfläche von p53 und 14-3-3 eine Bindetasche befindet. Ein kleines Molekül, das diese Position besetzt, könnte in der Lage sein diese Protein-Protein-Interaktion zu stabilisieren und somit die Tumorsuppressorwirkung von p53 zu erhöhen.¹³⁹ Allerdings konnte noch keine Kristallstruktur bestimmt werden, die diese Hypothese unterstützt.

Daher wurden die im Anhang (7.4) gezeigten Fragmentcocktails in Kristalle eines Modellsystems von 14-3-3 und der an 14-3-3-bindenden Aminosäuresequenz von p53¹³⁹ *gesoakt* und deren Kristallstrukturen bestimmt. Es konnte beobachtet werden, dass drei der untersuchten Naturstofffragmente an 14-3-3 binden. Diese binden allerdings nicht in der beschriebenen Bindetasche an der Interaktionsfläche von 14-3-3 und p53, sondern an eine Stelle der Proteinoberfläche von 14-3-3, die bisher nicht als Bindestelle, oder Kontaktfläche für andere Proteine bekannt ist (Abbildung 4.2.10 und Abbildung 4.2.11). Auf Grund der Tatsache, dass die gebundenen Naturstofffragmente an dieser Position nach bisherigen Erkenntnissen keinen physiologischen Einfluss aufweisen, wurden keine weiteren Experimente durchgeführt.

[‡] Die *Soakingexperimente* wurden von Philipp Thiel und Yasushi Nakai durchgeführt. Philipp Thiel ermittelte die Kristallstrukturen.

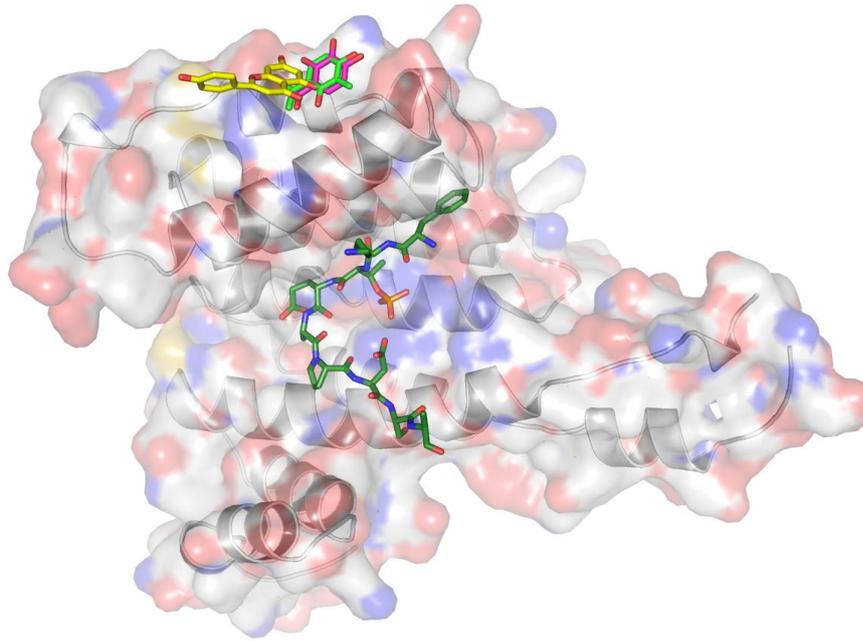


Abbildung 4.2.10: Überlagerung der Kristallstruktur eines Monomers von 14-3-3 (weiß) mit gebundenem p53-Peptid (grün) und einem Naturstofffragment (pink) mit zwei Kristallstrukturen, die ebenfalls ein Naturstofffragment in derselben Bindungsfurche an der Proteinoberfläche zeigen (gelb, hellgrün).

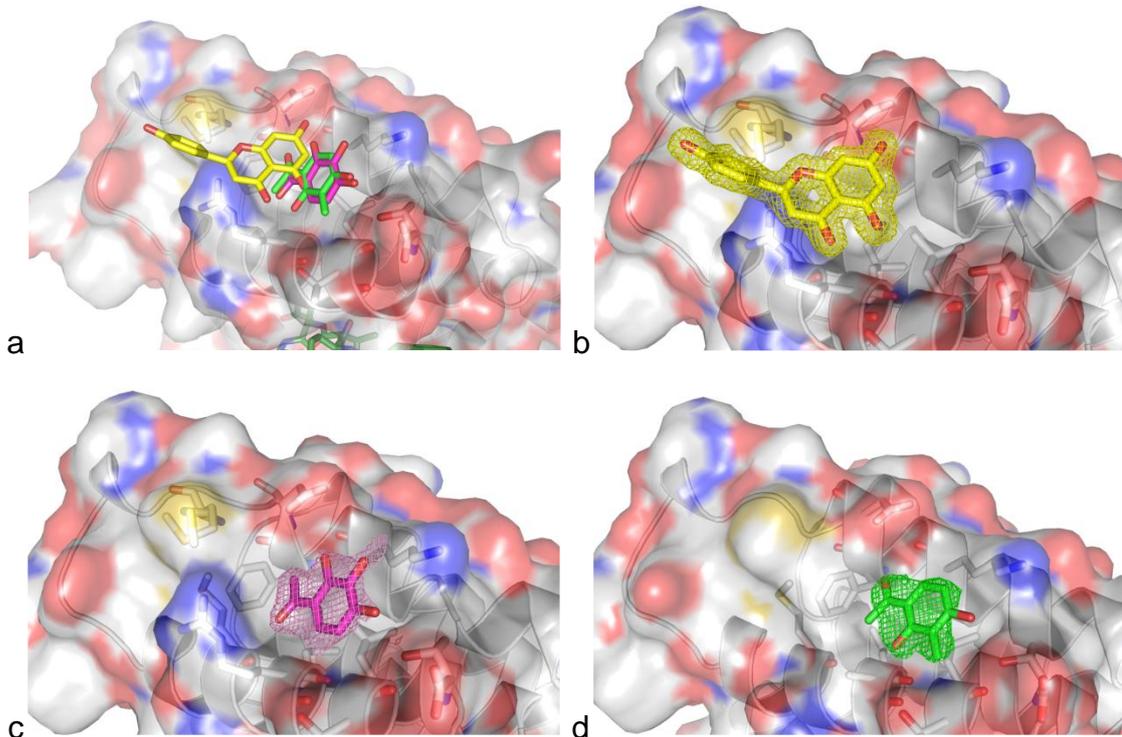


Abbildung 4.2.11: Kristallstrukturen von 14-3-3-p53-Komplexen mit an die Proteinoberfläche gebundenen Naturstofffragmenten. a) Überlagerung aller drei gefundenen Fragmente. b) Die Elektronendichte des Naturstoffs Naringenin ist bei 1σ konturiert, c-d) Die Elektronendichten der Fragmente sind jeweils bei 0.8σ konturiert.

4.2.5 Strukturelle Studien zu DAPK3

Die *Death associated protein kinase 3 (DAPK3)* ist eine Kinase deren katalytisches Zentrum dem von p38 α ähnelt. Sie gilt als Tumorsuppressor und kann bei Überexpression die Apoptose einer Zelle begünstigen.^{142,143} Bisher wurden jedoch erst sehr wenige Kristallstrukturen von DAPK3 in der PDB veröffentlicht. Daher wurde diese Kinase gewählt, um Fragmente zu finden, die eine genauere Untersuchung des bisher wenig erforschten Zielproteins zulassen.

DAPK3 konnte erfolgreich exprimiert, isoliert und mit Sunitinib kokristallisiert werden (Abbildung 4.2.12, vergleiche auch Kapitel 6.3.3). Die Generierung einer Apo-Kristallstruktur gelang trotz 1,920 getesteter Bedingungen nicht, was die Durchführung von Soakingexperimenten erschwert (siehe auch 4.2.2). Beim Lösen der Komplex-Kristallstruktur von DAPK3 und Sunitinib fanden sich vier Proteine in der asymmetrischen Einheit (Abbildung 4.2.13). Dieser Umstand vergrößert den Aufwand der Strukturbestimmung zusätzlich erheblich und daher erscheint DAPK3 unter diesen Bedingungen nicht geeignet für das Screening einer großen Anzahl von Fragmenten.

Weitere Experimente mit DAPK3 wurden aufgrund dieser schlechten Handhabbarkeit und der erfolgreichen Soakingexperimente mit p38 α nicht durchgeführt.



Abbildung 4.2.12: Kokristalle von DAPK3 und Sunitinib (0.2 M Kaliumacetat, 20 % (w/v) PEG 3350)

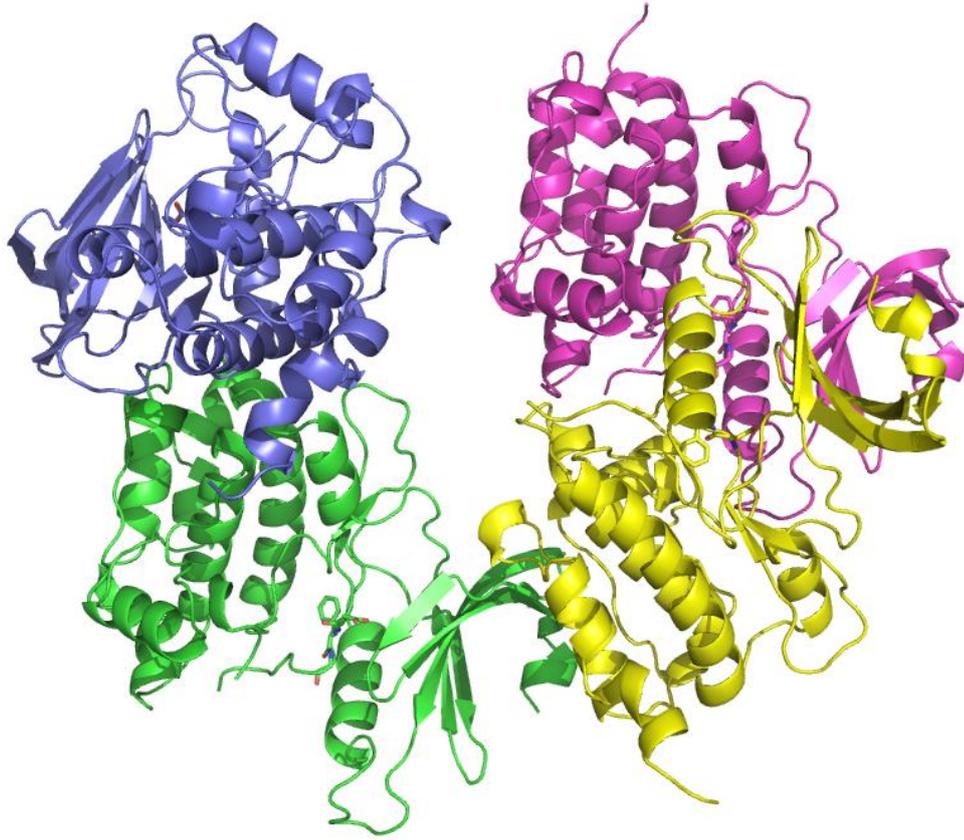


Abbildung 4.2.13: Kristallstruktur des DAPK3-Sunitinib-Komplexstruktur nach dem Molekularen Ersatz mit PHASER.¹⁴⁴ Darstellung der vier Proteine in der asymmetrischen Einheit. Raumgruppe: $P2_1$ (orthorombisch). Zelldimensionen: $a = 63.21$, $b = 110.02$, $c = 89.72$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 93.51^\circ$, $\gamma = 90^\circ$

4.3 Biochemische Evaluierung

Nachdem von einigen Fragmenten Komplex-Kristallstrukturen in p38 α bestimmt werden konnten, sollte auch deren inhibitorische Potenz, bzw. Liganden-Effizienz (LE) bestimmt werden. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Assay-Systeme auf ihre Eignung für Messungen mit hohen Fragmentkonzentrationen (bis 40 mM) hin untersucht.

4.3.1 FLiK-Assay[§]

Die FLiK-Technologie (*fluorescence labels in kinases*)¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ ist eine von Rauh *et al* entwickelte, sehr sensitive Methode um die Bindung kleiner Moleküle an ein Protein zu bestimmen und beruht auf der Detektion der Konformationsänderungen spezifischer Proteindomänen wie der Aktivierungsschleife (*a-loop*), oder der sogenannten glycinreichen Schleife (siehe Kapitel 2.6). Dabei werden zunächst alle lösungsmittlexponierten Cysteine mit Hilfe von Punktmutagenese durch Serine ersetzt, um an einer ausgewählten Position ein Cystein einzuführen, welches anschließend mit dem thiolreaktiven Fluorophor Acrylodan markiert werden kann. Das Emissionsspektrum von Acrylodan verändert sich mit Änderungen der Umgebung des Fluorophors, wie sie beispielsweise bei der Konformationsänderung des DFG-Motivs beim Übergang vom aktiven (DFG-*in*) zum inaktiven Zustand (DFG-*out*) auftreten. Die Detektion von Liganden erfolgt über die Messung dieser Änderungen des Emissionsspektrums. Es können dabei Erkenntnisse über die Konformation der Kinase, den Bindungsmodus des Liganden, sowie dessen kinetische Parameter wie K_d , K_{on} und K_{off} gewonnen werden (Abbildung 4.3.1). Bei diesen Experimenten wurde eine fluoreszente Acrylodan-Markierung der sogenannten glycinreichen Schleife verwendet, durch die sowohl Typ-I, als auch Typ-II/III-Binder der p38 α MAP Kinase zuverlässig detektiert werden können.¹⁴⁶

Die detaillierte Vorschrift zur Acrylodan-Markierung und die Durchführung des Assays sind in der Literatur beschrieben.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

[§] Die FLiK-Technologie wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Rauh (TU Dortmund / CGC) entwickelt.

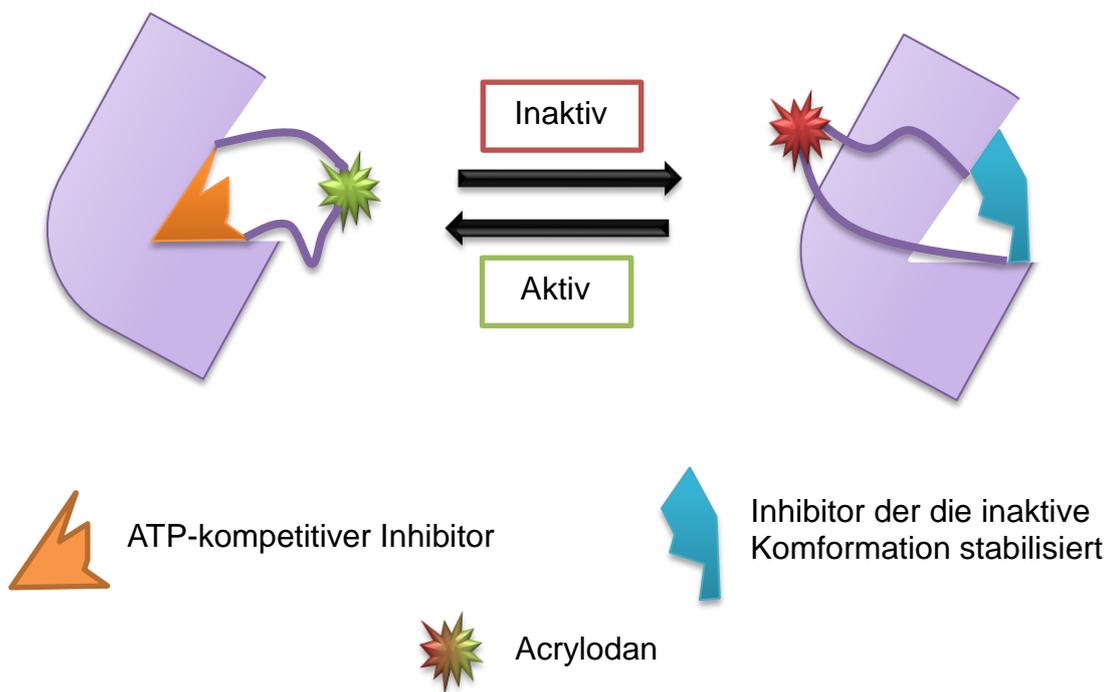


Abbildung 4.3.1: Schematische Darstellung des FLiK-Assay-Prinzips.

Da alle Fragmente in DMSO gelöst vorlagen, wurde zunächst der Einfluss unterschiedlicher DMSO-Konzentrationen auf das Kinaseverhalten im Assay überprüft (Abbildung 4.3.2). Bei dieser Untersuchung konnte bis zu einer DMSO-Konzentration von 3.3% (100 μ L auf 3 mL) kein negativer Effekt auf die Stabilität der Kinase beobachtet werden.

In weiteren Konzentrationsreihen wurde die Eigenfluoreszenz der Fragmente untersucht und es konnte beobachtet werden, dass der Naturstoff Naringenin (**2**) in Konzentrationen bis ungefähr 300 μ M vorgelegt in Test-Puffer zwar eine Emission bei ungefähr 430 nm aufweist, diese jedoch vergleichsweise konstant bleibt. Allerdings steigt die Eigenfluoreszenz ab einer Konzentration von 500 μ M drastisch an (Abbildung 4.3.2). Da die Auswertung des Assays auf einer Änderung des Quotienten der Emission-Intensitäten $\lambda_{512 \text{ nm}}/\lambda_{475 \text{ nm}}$ (a.u.) beruht, wird die Änderung der Emission des Acrylodans bei 475 nm durch die Eigenfluoreszenz von Naringenin (**2**) überlagert (Abbildung 4.3.3).

Benzylnikotinat (**4**) zeigte einen ähnlichen Effekt (Anhang 7.5). Diese Überlagerung lässt eine zuverlässige Auswertung der Spektren nicht zu.

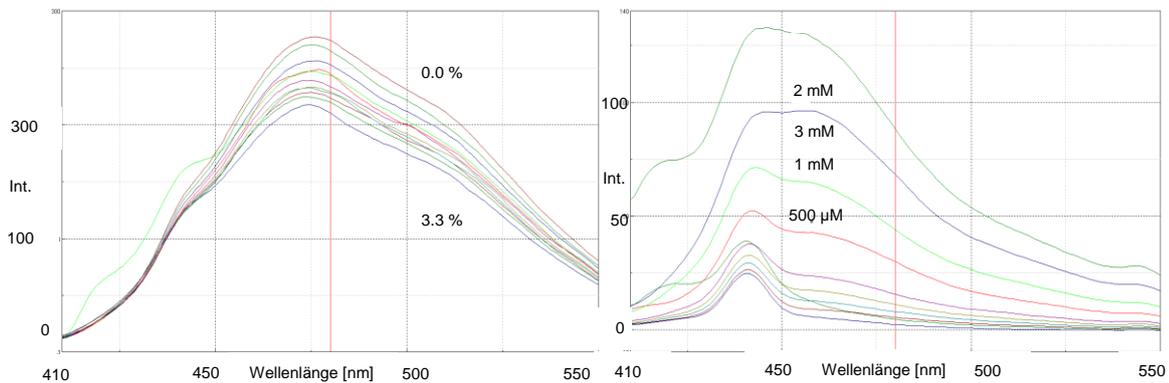


Abbildung 4.3.2: Einfluss der DMSO-Konzentration (0.03 – 3.3%) auf das Emissionsspektrum der mit Acrylodan markierten Kinase (links) und das Emissionsspektrum von Naringenin (**2**) in Puffer (rechts).

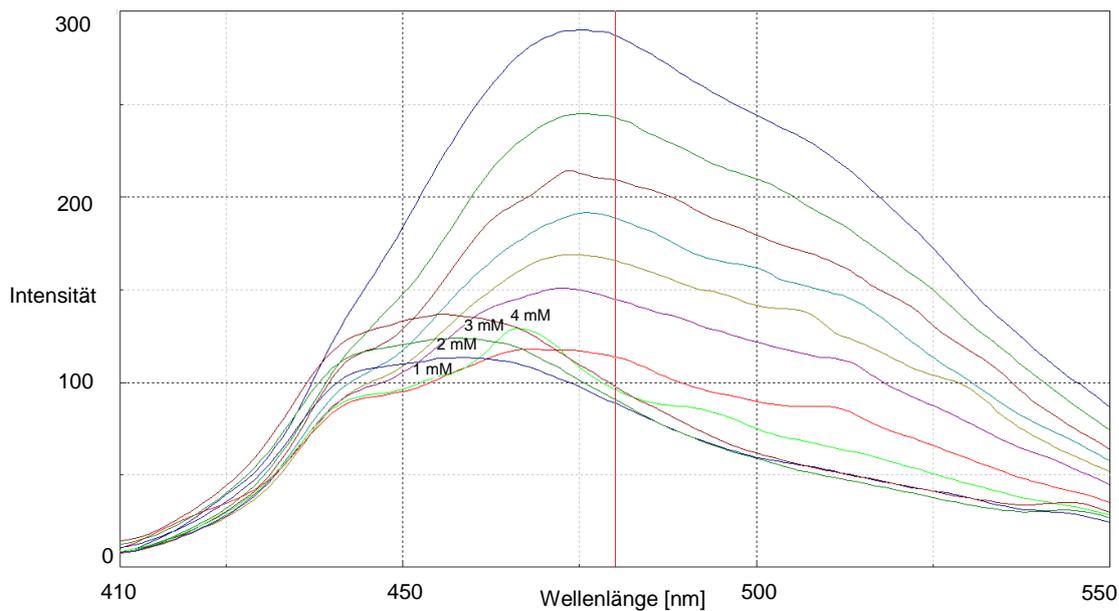


Abbildung 4.3.3: Emissionsspektrum von Naringenin (**2**) mit der markierten Kinase. Ab einer Konzentration von 500 µM überlagert die Eigenfluoreszenz des Naturstoffs das Emissionsspektrum von Acrylodan und verhindert eine zuverlässige Auswertung.

Ausgehend von diesen Beobachtungen wurde ein weiteres Assay-System untersucht, welches sich auf eine zeitverzögerte Messung der Fluoreszenz stützt und so eine Störung durch die Eigenfluoreszenz der Fragmente umgehen könnte (Kapitel 4.3.2).

4.3.2 HTRF-Assay

Der HTRF-Assay (*homogenous time resolved FRET*) wurde ausgewählt, da die Detektion des FRET-Signals zeitversetzt 60 μ s nach der Anregung erfolgt. Die Abkürzung FRET steht für Förster-Resonanzenergietransfer und beschreibt den strahlungsfreien Übergang von Energie eines angeregten Farbstoffs (Donor) zu einem Akzeptor. In der Literatur wurde gezeigt, dass diese verzögerte Messung dazu führt, dass die Eigenfluoreszenz der hochkonzentrierten Fragmente (bis zu 40 mM) die gemessene Emission des D2-Fluorophors nicht beeinflusst.^{33,148} Daher wurde der HTRF-Assay zur IC_{50} -Bestimmung verwendet. Das Assay-Prinzip ist in Abbildung 4.3.4 dargestellt.

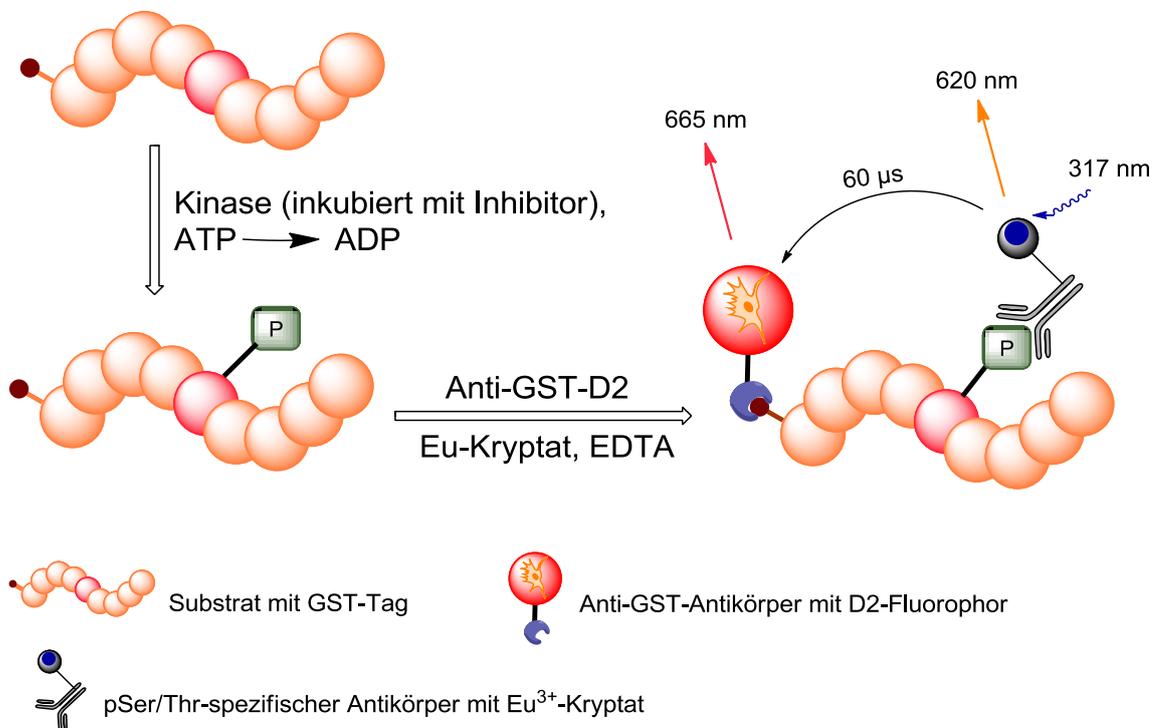


Abbildung 4.3.4: Prinzip des aktivitätsbasierten HTRF-Assay.

Die aktivierte Kinase wird mit dem jeweiligen Fragment in verschiedenen Konzentrationen inkubiert und anschließend die verbleibende Kinaseaktivität gemessen (Kapitel 6.4.2, Anhang 7.7). Abbildung 4.3.5 zeigt drei beispielhafte Messungen und die Kristallstruktur für das Naturstofffragment **3**.

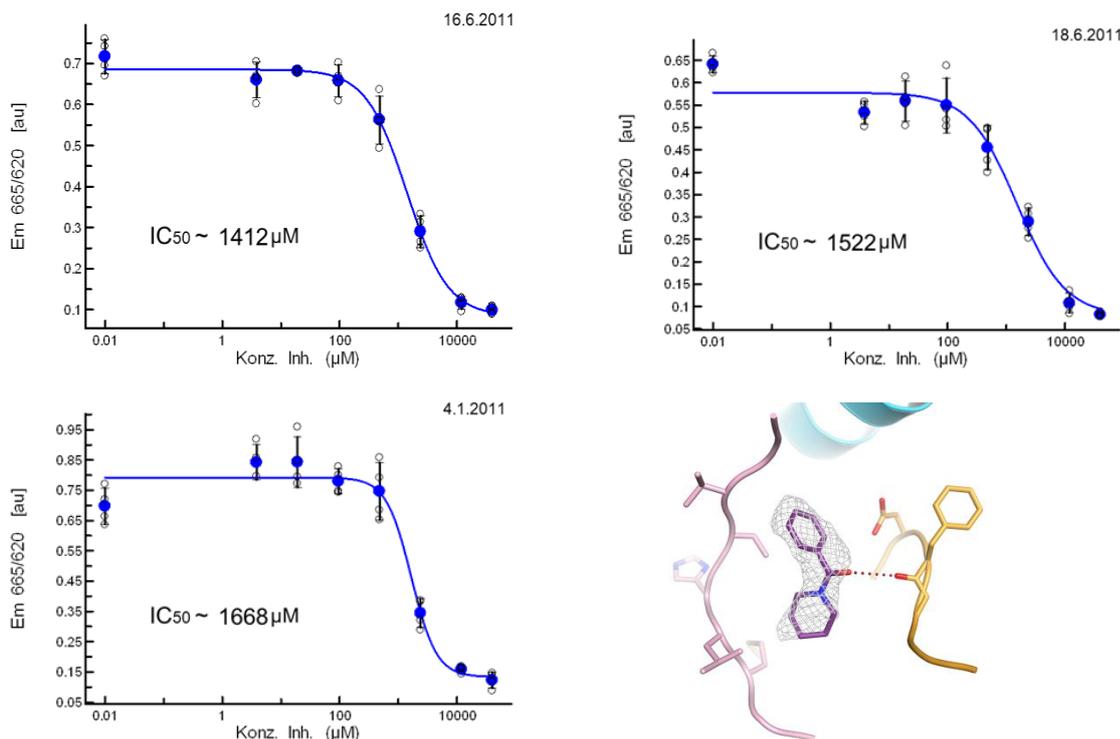
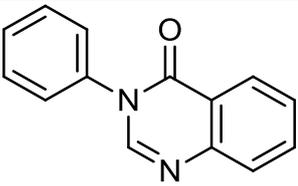
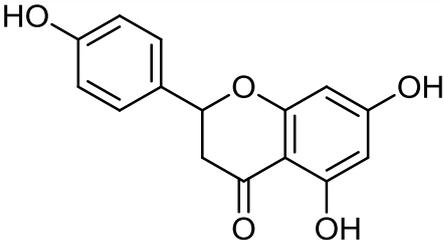
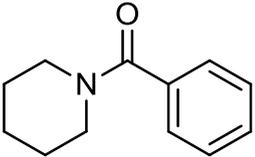
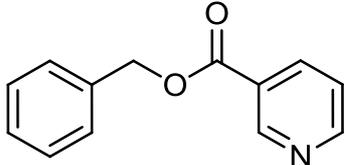
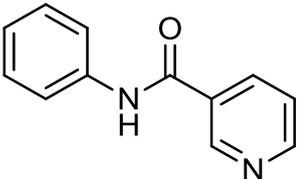
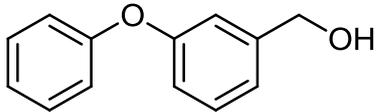
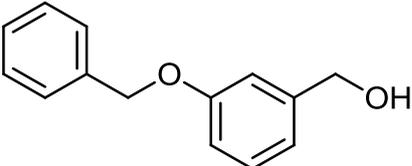


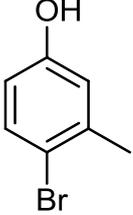
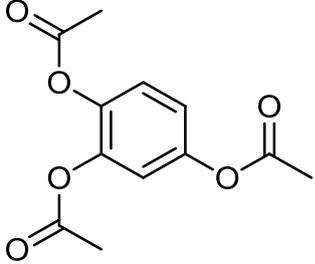
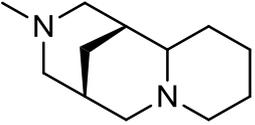
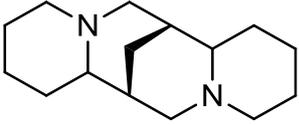
Abbildung 4.3.5: Beispiel für die dreimalige 3-Punkt-Messung eines an die Scharnierregion bindenden Naturstofffragments (**3**) mit zugehöriger Kristallstruktur (PDB-Eintrag: 4EH4).

Es wurden zunächst die IC_{50} -Werte der kristallisierten Fragmente bestimmt (**1-7**) und im Anschluss daran die gesamte Fragment-Bibliothek getestet (siehe Tabelle 4.3.1). Dabei konnten weitere Fragmente gefunden werden, die teilweise nicht eindeutige Elektronendichten in der Kristallstrukturbestimmung lieferten. Fragment **8** beispielsweise ist in der hydrophoben Tasche in der Nähe des Türsteherrestes lokalisiert, nimmt jedoch unterschiedliche Orientierungen ein.

Besonders hervorzuheben sind Fragment **10** und der Naturstoff Spartein (**11**), die beide mit Hilfe des Assays identifiziert wurden. Indem sie keine Doppelbindung aufweisen, stehen sie repräsentativ für die gewünschten sp^3 -reichen Strukturen. Zudem besitzen diese durch die verbrückten Ringe eine dreidimensionale Form und heben sich deutlich von den meist verwendeten, flachen aromatischen Fragmenten ab (siehe Kapitel 2.4).¹⁹

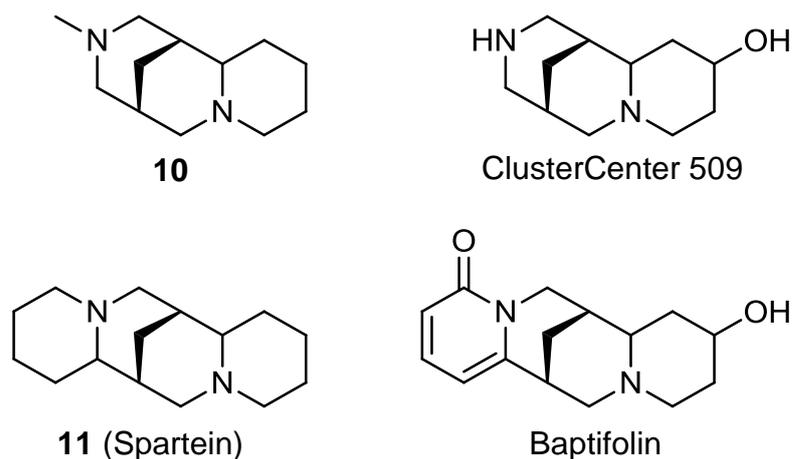
Tabelle 4.3.1: Übersicht über die gemessenen IC₅₀-Werte ausgewählter Fragmente und Berechnung der Ligandeneffizienz (LE). Zudem ist die Nummer des jeweiligen Clusters und die Anzahl der Clustermittglieder angegeben (siehe Übersicht der Clustercenter im Anhang).

Fragment	Struktur	Cluster	# Cluster-Mitglieder	IC ₅₀ [μM]	LE
1		1109	129	692 ± 252	0.24
2		1655	273	292 ± 54	0.23
3		70	173	1534 ± 128	0.27
4		687	95	818 ± 80	0.26
5		213	148	3471 ± 796	0.22
6		1168	183	520 ± 192	0.29
7		1777	219	6247 ± 358	0.18

8		710	47	1606 ± 237	0.42
9		940	203	1717 ± 539	0.21
10				1341 ± 215	0.28
11				2234 ± 445	0.21

4.4 Weiterführende Synthese, Strukturbiologie und Evaluierung

Das Fragment **10** ist ein Beispiel für eine verwendete Struktur, die selbst nicht von dem Fragmentierungsalgorithmus generiert wurde, aber strukturell sehr ähnlich ist zu einem Clustercenter und auch andere Naturstoffe repräsentiert (siehe Kapitel 4.1.5). In Schema 4.4.1 ist **10** gemeinsam mit dem Center des Clusters 509, sowie dem Naturstoff Baptifolin, der ein Cytisingrundgerüst enthält, dargestellt.

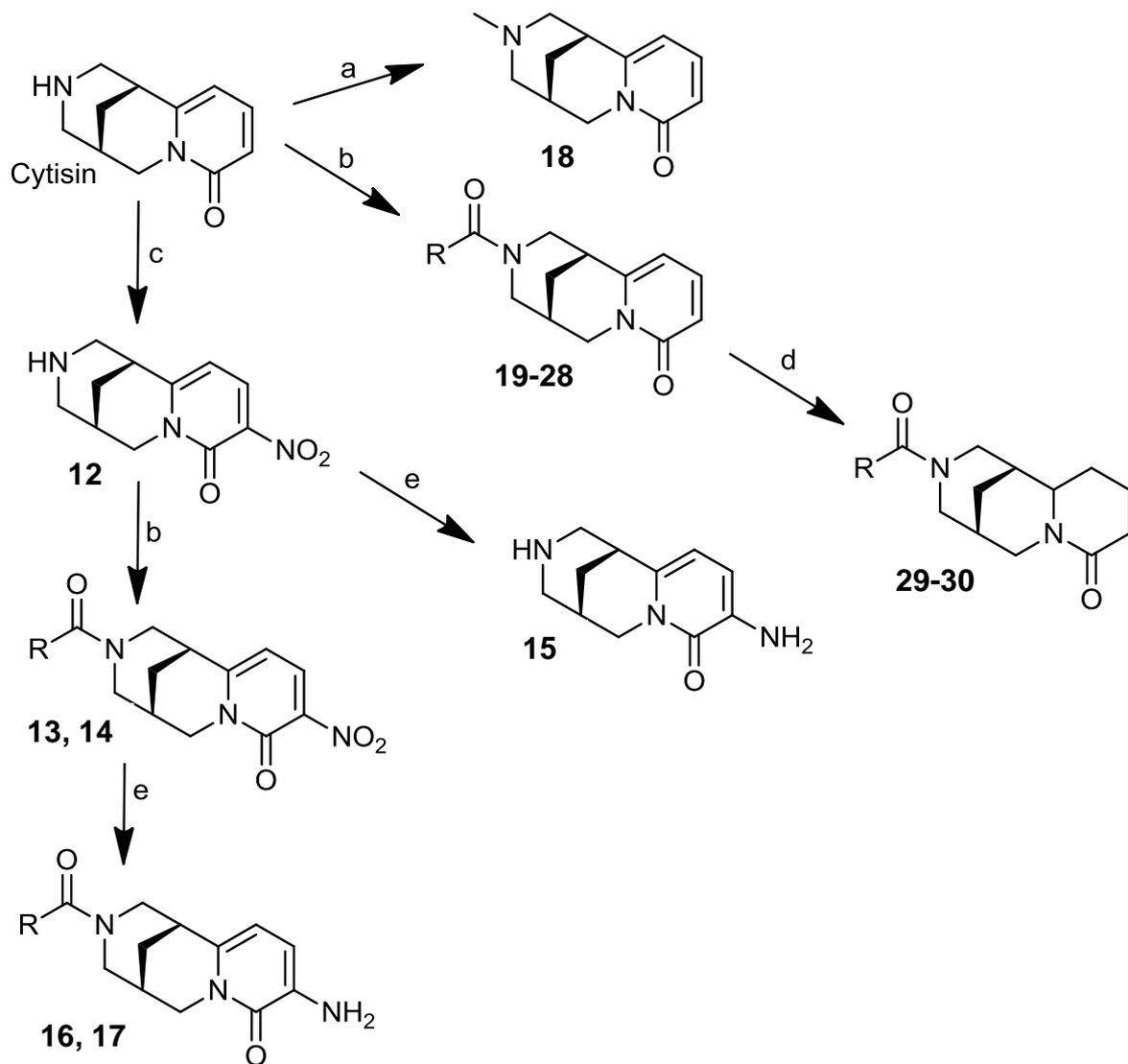


Schema 4.4.1: Strukturen des naturstoffabgeleiteten Fragment **10**, dem zugehörigen Clustercenter, sowie von zwei Naturstoffen, die **10** als Substruktur beinhalten.

4.4.1 Cytisinderivate

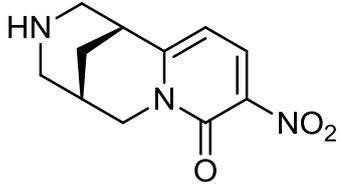
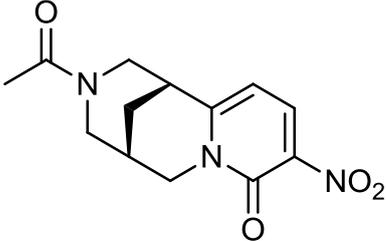
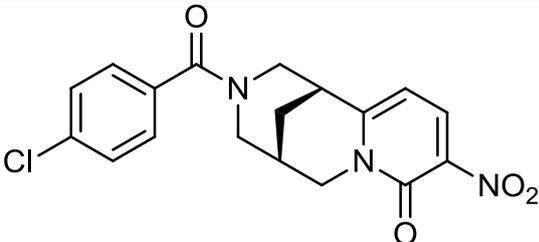
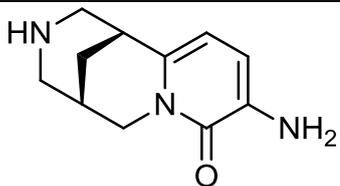
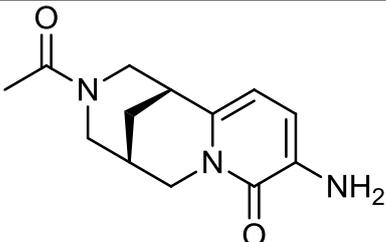
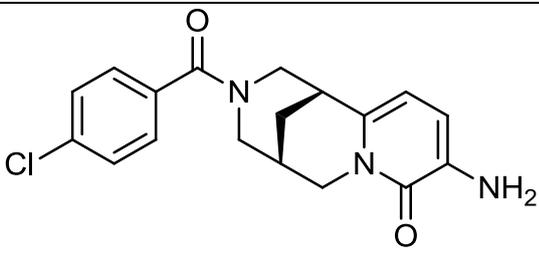
Aufgrund der vielversprechenden inhibitorischen Daten von **10** wurde eine kleine Bibliothek ausgehend von dem Naturstoff Cytisin synthetisiert (Schema 4.4.2).¹⁴⁹ Da im Gegensatz zu Fragment **10** von diversen Cytisinderivaten eine Kristallstrukturbestimmung gelang (siehe Abbildung 4.4.1 bis Abbildung 4.4.10) wurde die Synthese insbesondere auf diese Art von Molekülen fokussiert (Schema 4.4.2 und Tabelle 4.4.1).

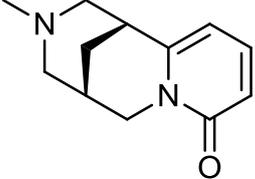
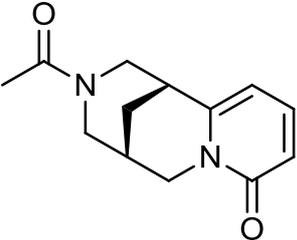
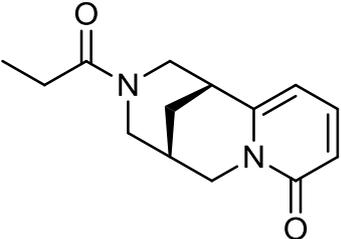
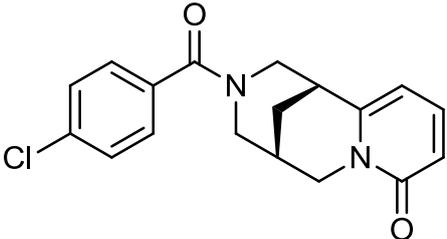
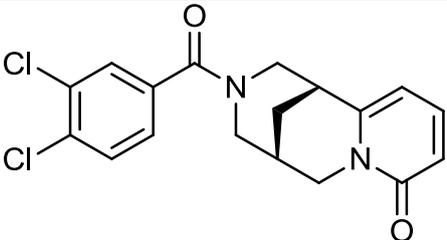
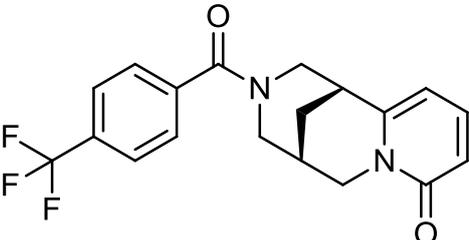
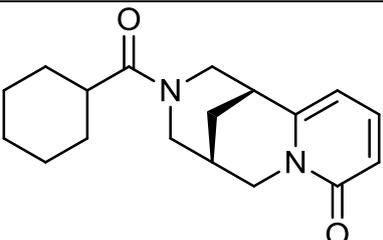
In Schema 4.1.11 und im Anhang (7.8) ist eine Übersicht über Mitglieder, der Cluster 29, 1846 und 509 zu finden, die von den synthetisierten Substanzen repräsentiert werden.

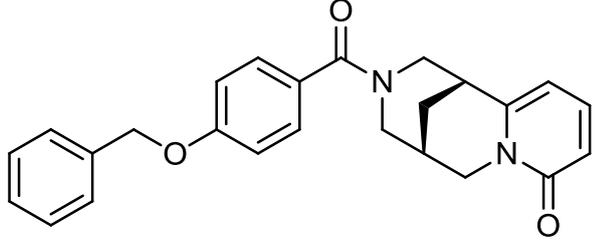
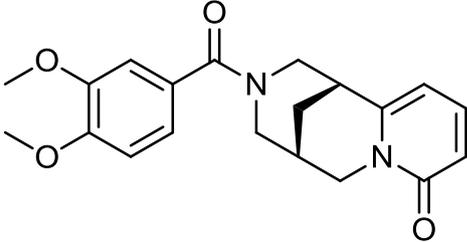
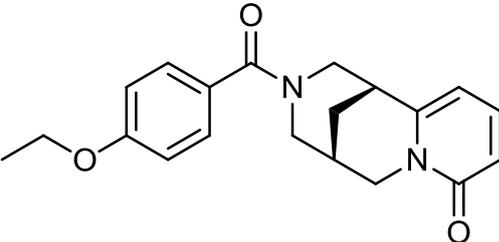
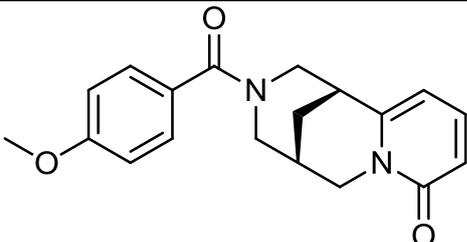
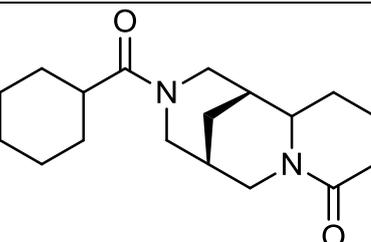
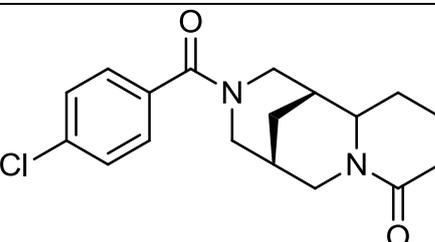


Schema 4.4.2: Allgemeine Vorgehensweise zur Synthese der Cytisinderivate; a) H_2CO , Zn-Pulver, AcOH, H_2O , $30\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h^{150} , b) $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$, RCOCl , CH_2Cl_2 , Raumtemperatur, 12 h^{149} , c) H_2SO_4 , HNO_3 , Raumtemperatur, 5 h^{151} , d) Pt-(IV)-oxid, H_2 , MeOH, Raumtemperatur 12 h^{149} , e) H_2 , Pd/C, MeOH, Raumtemperatur, 7 h^{152} ; die Strukturen der Reste (R) sind in Tabelle 4.4.1 angegeben.

Tabelle 4.4.1: Übersicht über die synthetisierten Cytisinderivate mit IC₅₀-Werten und Ligandeneffizienzen (LE). n.d. = nicht detektiert.

Cytisinderivat	Struktur	IC ₅₀ [μM]
12		n.d.
13		> 10,000
14		n.d.
15		> 10,000
16		> 10,000
17		435 ± 138

18		n.d.
19		3549 ± 168
20		4988 ± 51
21		5103 ± 544
22		3959 ± 988
23		5453 ± 513
24		3084 ± 274

25		> 10,000
26		> 10,000
27		1257 ± 632
28		4862 ± 901
29		> 10,000
30		~ 6083

Neben der Bestimmung von IC_{50} -Werten konnten auch mehrere Kristallstrukturen von Cytisin-Derivat-p38 α -Komplexen gelöst werden. Dazu wurden Kokristalle von p38 α und RL87 (stabilisierender Typ-IV-Inhibitor, Kapitel 6.3.2.1) mit der entsprechenden Fragmentlösung versetzt und nach einer mindestens zwölfstündigen Inkubationszeit für die Röntgenstrukturanalyse genutzt.

Die Kokristallstruktur mit der höchsten Auflösung von 1.6 Å, generiert an der SLS (Swiss Light Source, PSI Villigen, Schweiz), zeigt den neuartigen Bindungsmodus von Cytisinderivat **21** (PDB-Eintrag: 4EHV). In Abbildung 4.4.1 ist eindeutig die klar definierte Elektronendichte des Moleküls mit zwei verbrückten Ringsystemen zu erkennen. In diesem Bindungsmodus nimmt das DFG-Motiv des aktiven Zentrums eine sogenannten *in-between*-Position ein, die zwar in der Literatur beschrieben ist, aber in Kristallstrukturen selten gefunden wird.¹⁵³

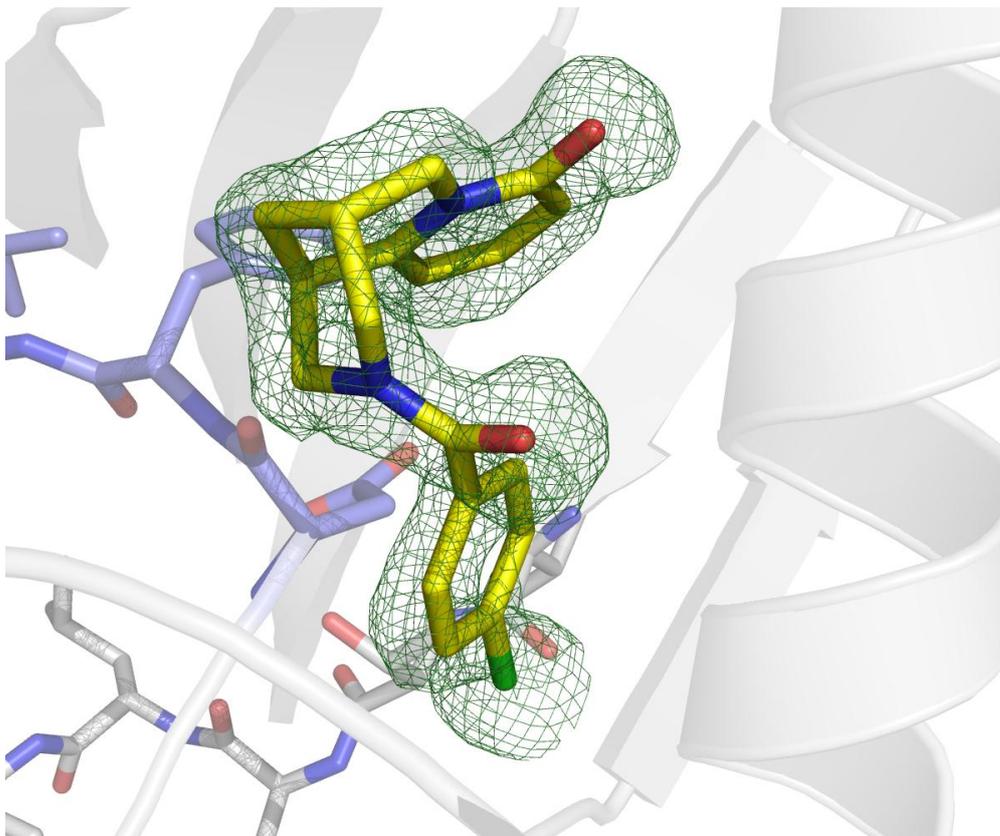


Abbildung 4.4.1: Elektronendichte ($2Fo-Fc$) von Cytisinderivat **21** konturiert bei 1σ (1.6 Å).

Die DFG-*in-between*-Position ist in Abbildung 4.4.2 etwas deutlicher dargestellt. Eine Überlagerung der Kokristallstrukturen von Naturstofffragment **1** (DFG-*in*), dem Typ-II-Inhibitor BIRB-796 (DFG-*out*) und dem Cytisinderivat **21** (DFG-*in-between*), zeigt die Flexibilität des DFG-Motivs, das auch im Proteinkristall flexibel ist, solange es nicht durch einen Inhibitor in einer bestimmten Position fixiert wird. Das führte unter anderem zu der Beobachtung, dass Protein-Ligand-Komplex-Kristalle ihre Diffraktionseigenschaften verlieren können wenn der Ligand, über einen Austausch des Puffers und der daraus resultierenden Diffusion des Liganden, aus der Bindetasche entfernt wird (vergleiche Kapitel 4.2.1).

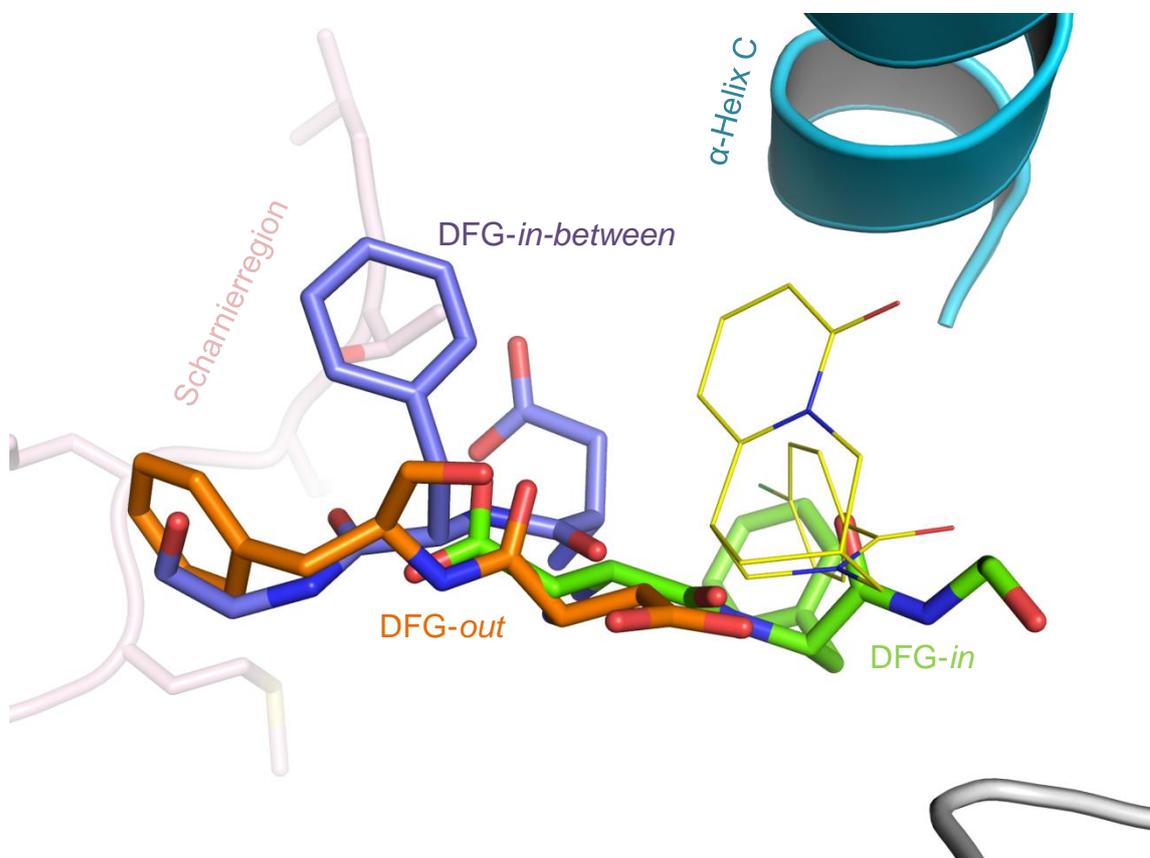


Abbildung 4.4.2 Überlagerung der DFG-*in*-Kokristallstruktur von **1** (grün), einer DFG-*out*-Kokristallstruktur von BIRB-796 (orange) und der DFG-*in-between*-Kristallstruktur von **21**. PDB-Einträge: 4EH2, 1KV2 und 4EHV.

Durch die Visualisierung der Proteinoberfläche ist zudem erkennbar, dass das Cytisinderivat **21** die allosterische Bindetasche nicht nur teilweise besetzt, sondern auch räumlich weitgehend ausfüllt (Abbildung 4.4.3).

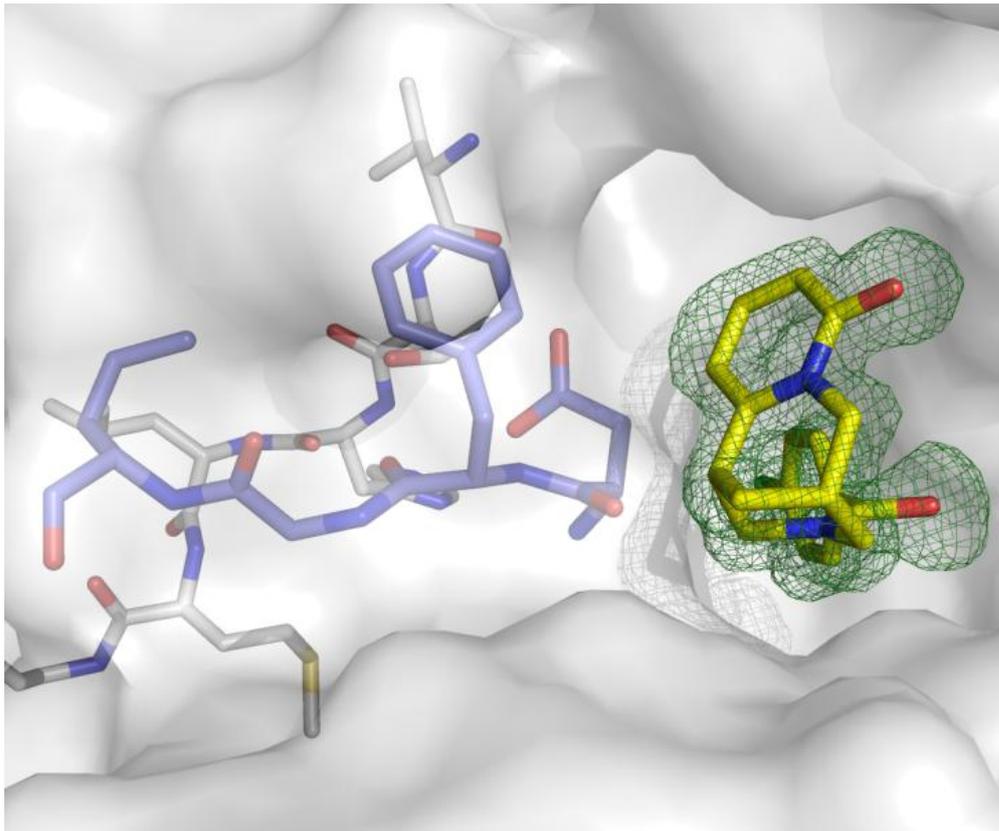


Abbildung 4.4.3: Das Cytisinderivat **21** (gelb) füllt die allosterischen Bindetasche von p38 α räumlich aus. Das DFG-Motiv (lila) befindet sich in der sogenannten in-between-Position. Die Scharnierregion der Kinase ist grau hervorgehoben. Die Elektronendichte (2Fo-Fc) ist bei 1 σ konturiert (1.6 Å). PDB-Eintrag: 4EHV.

Eine weitere Besonderheit der hier präsentierten Kristallstruktur von **21** in p38 α ist, dass an der Kristalloberfläche im Bereich der Myristoyl-Bindetasche zwei weitere Moleküle von **21** lokalisiert sind (Abbildung 4.4.4). Diese befinden sich an der Proteinoberfläche mit einer Besetzung von 100 %, bzw. 50 % (Abbildung 4.4.5). Dabei nimmt Trp196 eine Doppelkonfiguration ein, indem es einmal lösungsmittlexponiert zur Proteinoberfläche orientiert und zum anderen, wie üblich, an der Bildung der Myristoyl-Bindetasche beteiligt ist. RL87 als kokristallisierter Inhibitor wird teilweise verdrängt und findet sich nur noch mit einer 50 %igen Besetzung in der lipophilen Myristoyl-Bindetasche.

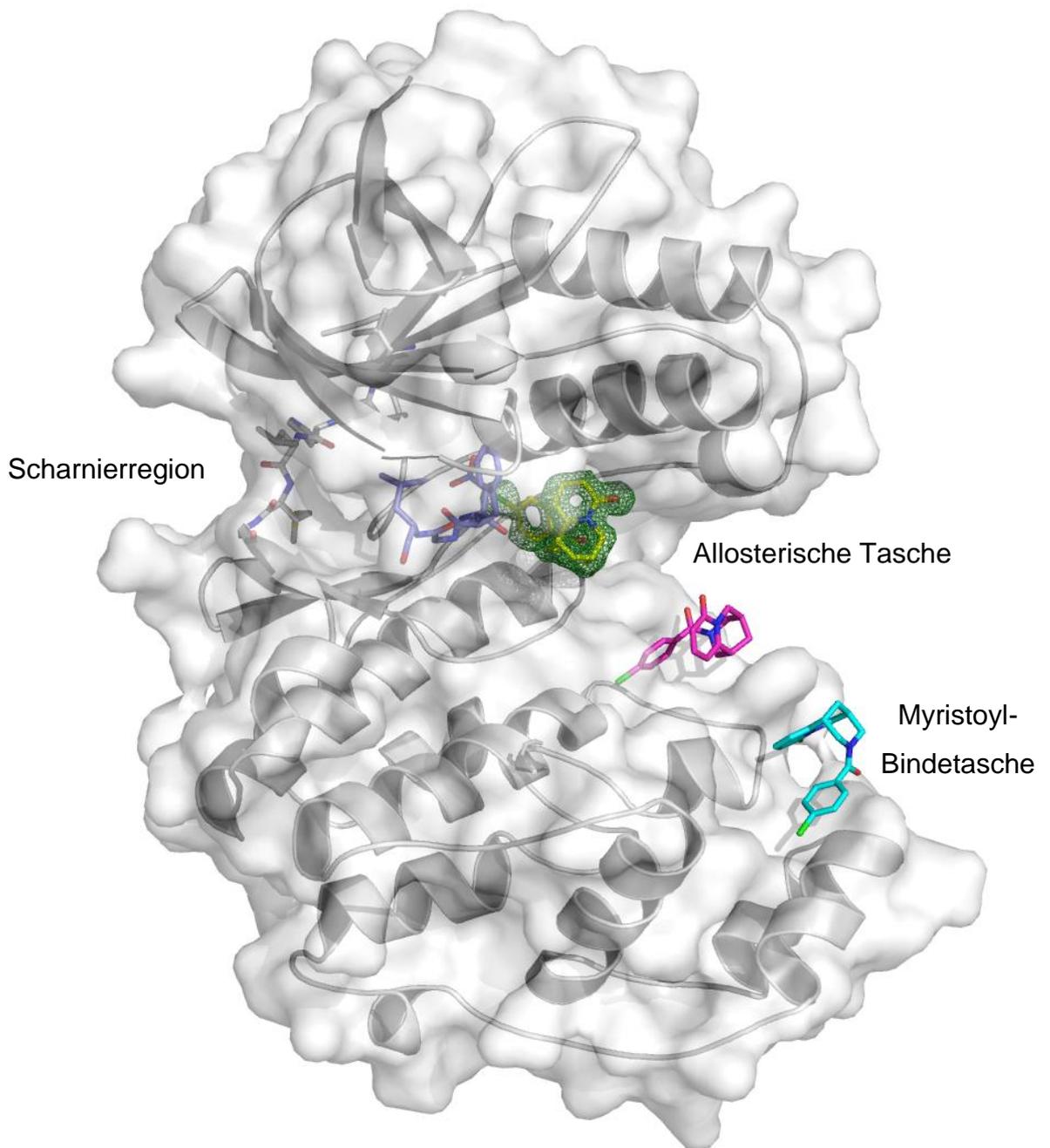


Abbildung 4.4.4: p38 α mit 3 gebundenen Molekülen von **21**. Ein Molekül befindet sich in der allosterischen Tasche und 2 weitere an der Proteinoberfläche im Bereich der Myristoyl-Bindetasche. Das DFG-Motiv ist in lila dargestellt und befindet sich in der sogenannten *in-between*-Position. Die ATP-Bindestelle der Kinase (Scharnierregion) ist grau hervorgehoben.

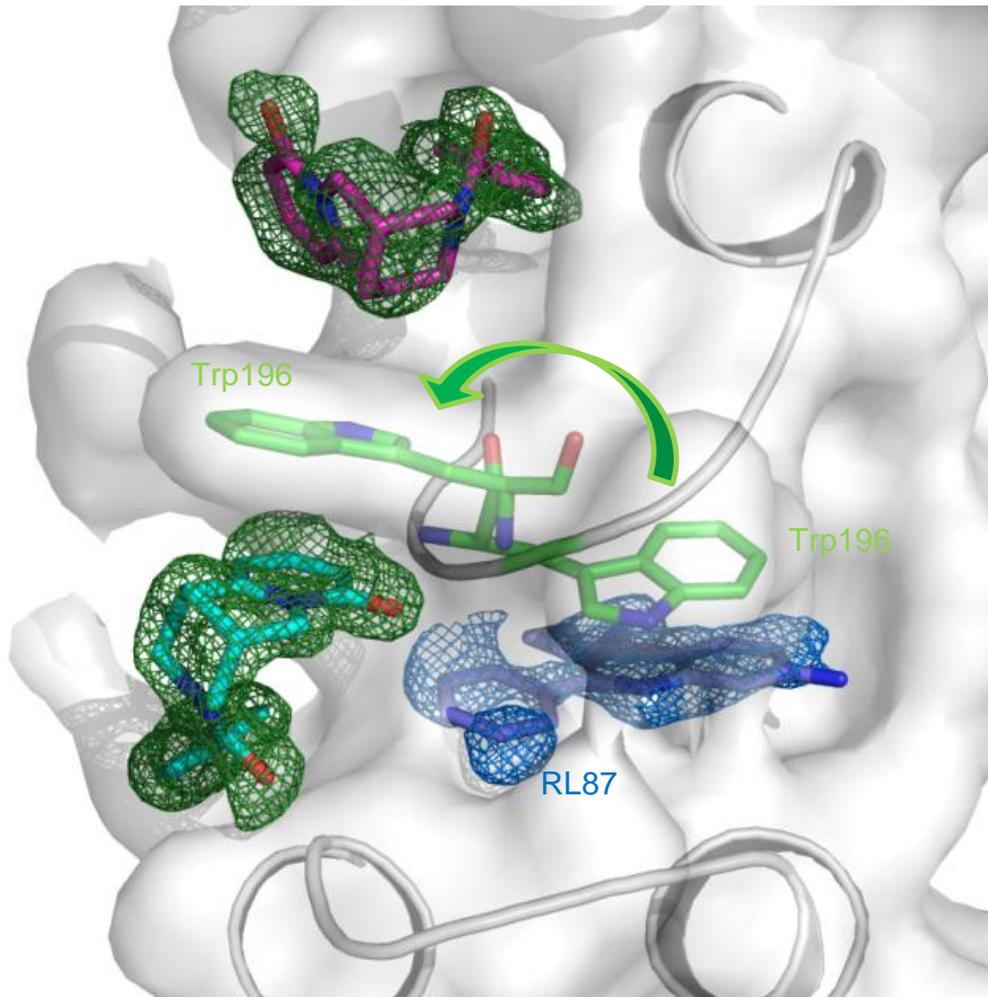


Abbildung 4.4.5: Kristallstruktur von p38 α mit 2 zusätzlichen Molekülen von **21** gebunden an die Proteinoberflächen mit einer Besetzung von 100 % (pink), bzw 50 % (cyan). Beide Moleküle kontaktieren Trp196 (grün, Doppelkonformation), welches anstatt wie üblich zur Ausbildung der Myristoyl-Bindetasche, besetzt durch **RL87** (50 % Besetzung, blau), beizutragen, lösungsmittel exponiert ist. Die Elektronendichte ($2Fo-Fc$) ist bei 1σ konturiert. PDB-Eintrag: 4EHV.

Die beiden an die Oberfläche gebundenen Moleküle von **21** sind zwar in der Elektronendichte eindeutig repräsentiert, deren Bindung könnte jedoch durch eine hohe Konzentration des Inhibitors beim *Soaking* der Kristalle begünstigt worden sein (siehe Kapitel 6.3.2.1). Die zusätzlichen Besetzungen der Proteinoberfläche sind in den Kristallstrukturen von **22**, **23** und **25** nicht zu erkennen, in welchen die jeweiligen Liganden ausschließlich in der allosterischen Bindetasche zu finden sind.

Bei Überlagerung der Kristallstrukturen von **21**, **22** und **23** wird deutlich, dass die Lage der Inhibitoren in der allosterischen Bindetasche übereinstimmt

(Abbildung 4.4.6) und das bei **22**, im Vergleich zu **21**, zusätzliche Chlor-Atom die allosterische Tasche weiter ausfüllt (Abbildung 4.4.7).

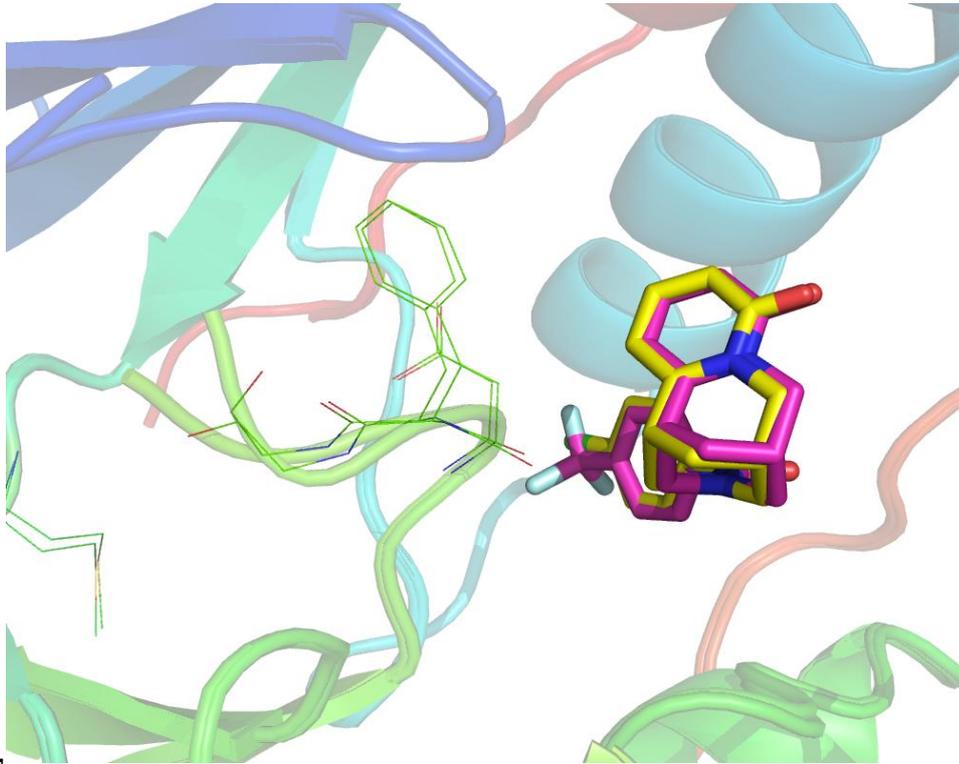


Abbildung 4.4.6: Überlagerung der Kristallstrukturen von **21** (gelb) und **23** (pink).

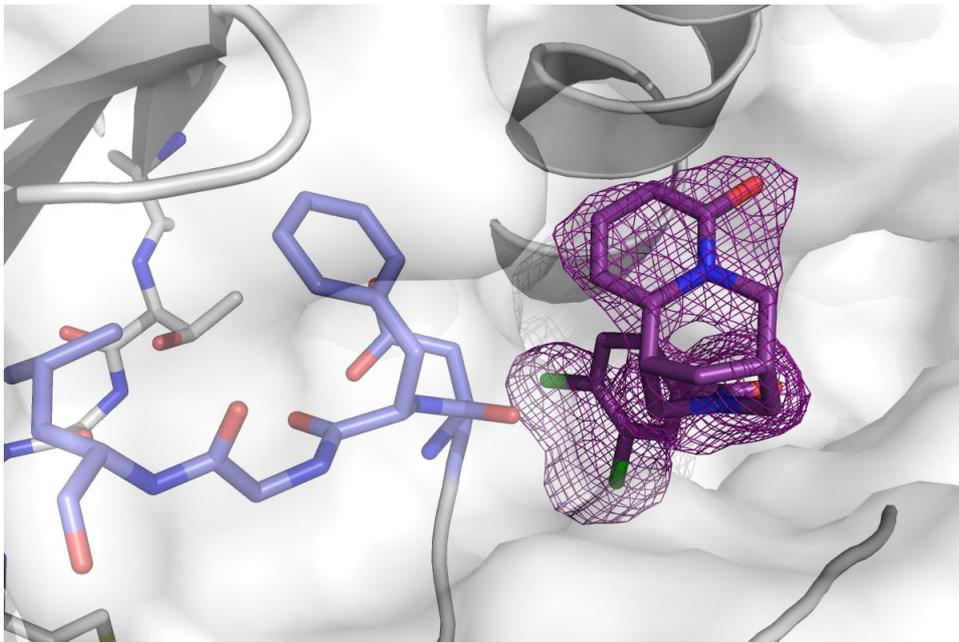


Abbildung 4.4.7: Kristallstruktur (2.1 Å) von **22** (violett) in der allosterischen Bindetasche von p38α. Das DFG-Motiv (lila) befindet sich in *in-between*-Position. Die Scharnierregion der Kinase ist grau hervorgehoben Die Elektronendichte (2Fo-Fc) ist bei 1 σ konturiert.

Beim Vergleich der IC_{50} -Werte von **21** und **17** fällt auf, dass die Bindung von **17** um eine Größenordnung stärker erscheint. Der Versuch eine Kristallstruktur von **17** zu generieren um diesen Potenzsprung mechanistisch erklären zu können, lieferte eine unvollständige Elektronendichte in der allosterischen Bindetasche, mit der sich allerdings der Bindungsmodus des Inhibitors vermuten lässt. Dabei bindet **17** in der gleichen Weise wie **21**, **22** und **23**, besitzt jedoch durch das zusätzliche Amin die Möglichkeit weitere polare Interaktionen einzugehen (Abbildung 4.4.8). Durch die *in-between*-Position des DFG-Motivs bildet Asp168 Wasserstoffbrücken zu Glu71 aus. Dieses ist dadurch in einer Position fixiert, die eine polare Interaktion mit der Amin-Gruppe des Inhibitors ermöglicht. Eine weitere Interaktion erfolgt mit dem Peptidrückgrat von Arg67. Des Weiteren sind die polaren Interaktionen präsent, die auch die allosterischen Inhibitoren **21**, **22** und **23** ausbilden.

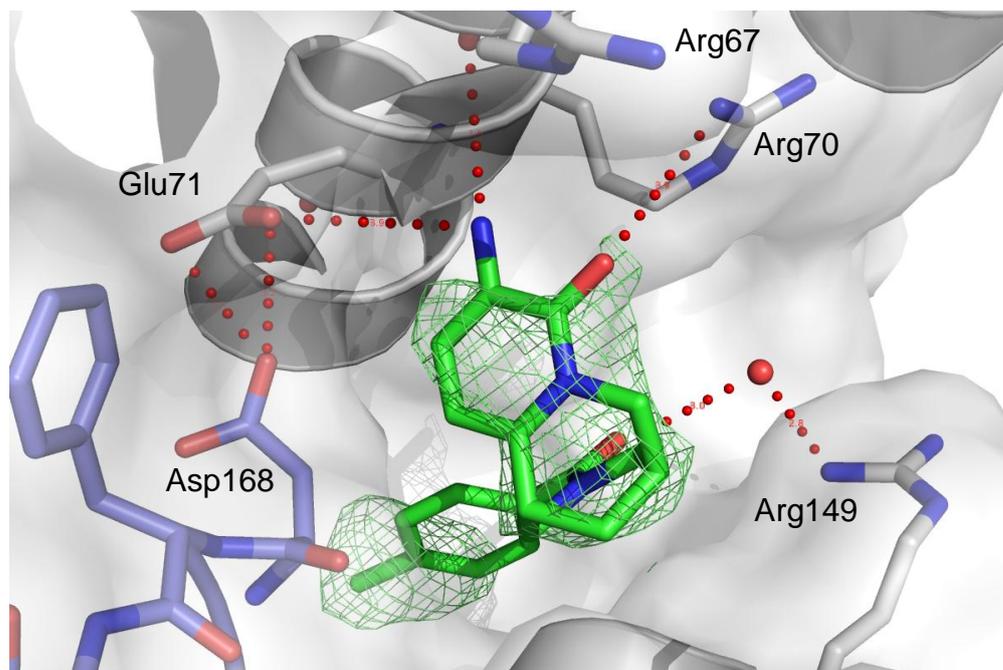


Abbildung 4.4.8: Kristallstruktur (2.4 Å) von **17** (grün) in der allosterischen Bindetasche von p38 α mit visualisierten polaren Interaktionen (rot). Das DFG-Motiv (lila) befindet sich in *in-between*-Position. Die Elektronendichte ($2Fo-Fc$) ist bei 0.8σ konturiert.

Aus Abbildung 4.4.8 wird deutlich, dass die Cytisinderivate durch ihre überbrückte Struktur die allosterische Tasche räumlich sehr gut ausfüllen, ohne viele polare Interaktionen ausbilden. Eine signifikante Rolle nehmen somit auch die hydrophoben Wechselwirkungen des aromatischen Ringes ein, der in einer

hydrophoben Subtasche verankert ist. Diese Argumentation wird durch den Bindungsmodus von **25** an p38 α bestärkt (Abbildung 4.4.9).

Die Synthese von **25** erfolgte als rationaler Ansatz den Inhibitor von der allosterischen Tasche aus in Richtung der Scharnierregion zu einem Typ-II zu erweitern (*fragment growing*). Anders als vermutet ist der zusätzliche aromatische Ring nicht in der hydrophoben Tasche in der Nähe des Türsteherrestes platziert, sondern besetzt den hydrophoben Anteil der allosterischen Tasche, wodurch das Cytisingrundgerüst an das Ende des allosterischen Tunnels translatiert wird und es eine polare Interaktion mit Arg149 ausbildet.

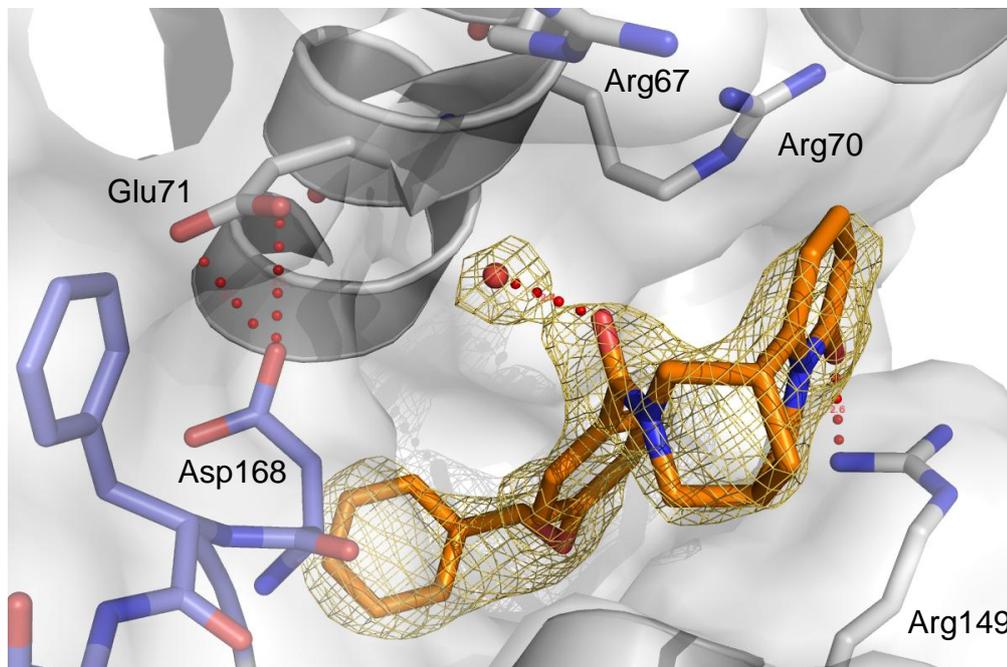


Abbildung 4.4.9: Kristallstruktur (2.1 Å) von **25** (orange) in der allosterischen Bindetasche von p38 α mit visualisierten polaren Interaktionen (rot). Die Elektronendichte ($2F_o - F_c$) ist bei 1σ konturiert.

Einen Überblick über die Besonderheiten des Bindungsmodus der Cytisinderivate gibt Abbildung 4.4.10, eine Überlagerung des p38 α -**23**-Komplexes, mit den p38 α Komplexstrukturen von BIRB-796 (PDB-Eintrag: 1KV2) und einem typischen Typ-III-Inhibitor (PDB-Eintrag: 3NNW).^{154,155}

Der Morpholin-Rest des Typ-II-Inhibitors BIRB-796¹⁵⁴ bindet an die Scharnierregion der Kinase. Das Pyrazolharnstoff-Motiv der beiden Typ-II, bzw. Typ-III-Inhibitoren bildet Wasserstoffbrückenbindungen zu Glu71 der α -Helix C und zum DFG-Motiv aus. Während die Naphtyl-Seitenkette von BIRB-796 und der halogenierte Arylring des Typ-III-Inhibitors jeweils die hydrophobe Subtasche in der Nähe des Türsteherrestes besetzt, ist der neuartige, sp^3 -konfigurierte Typ-III-Inhibitor **23** sowie auch seine Derivate alleinig in der allosterischen Bindetasche lokalisiert. Diese stellen eine völlig neue Art von Typ-III-Inhibitoren dar, auch weil der überwiegende Teil der derzeit bekannten Typ-III-Inhibitoren von der Struktur des BIRB-796 abgeleitet wurde.^{147,153,156-158}

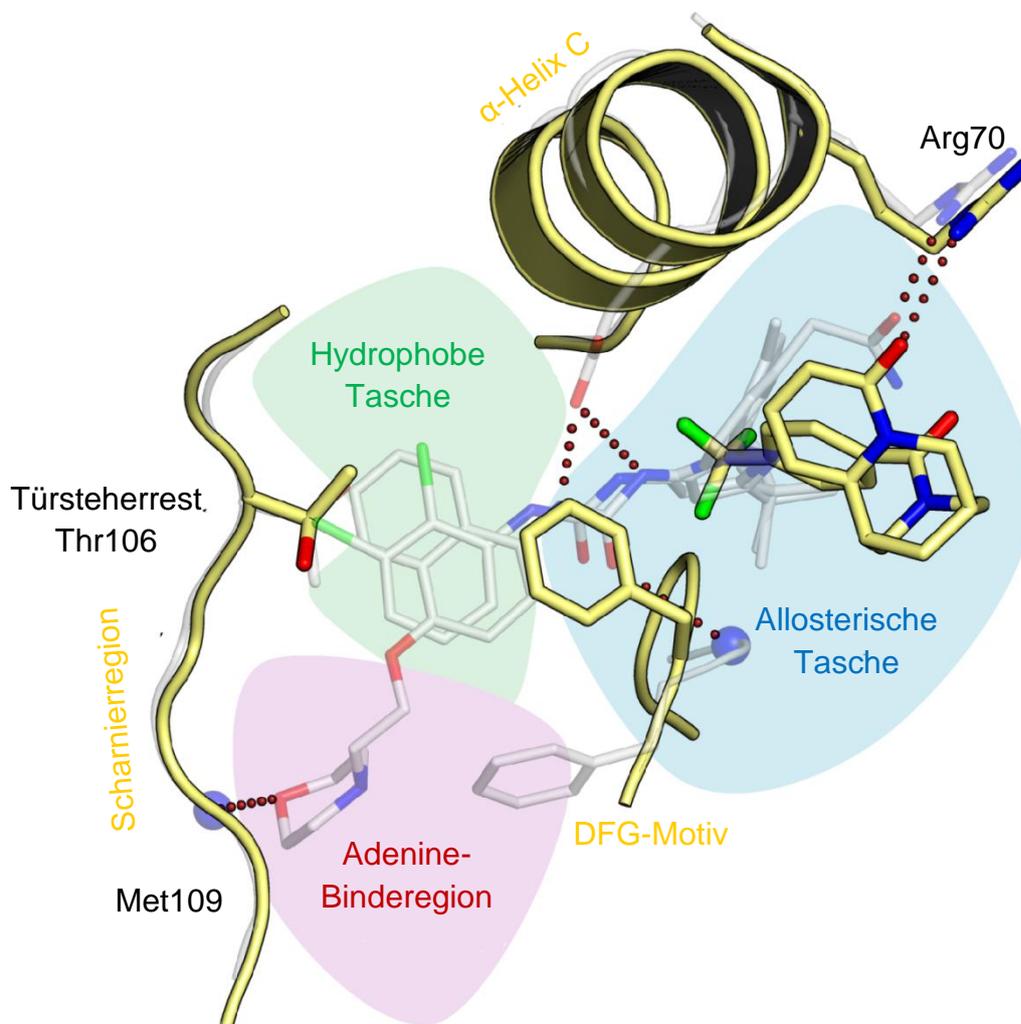


Abbildung 4.4.10: Überlagerung des p38 α -**23**-Komplexes (gelb), mit den p38 α Komplexstrukturen von BIRB-796 (PDB-Eintrag: 1KV2) und eines typischen Typ-III-Inhibitors (PDB-Eintrag: 3NNW, grau). Während BIRB-796 und der Typ-III-Inhibitor jeweils auch die hydrophobe Subtasche in der Nähe des Türsteherrestes besetzen, ist der neuartige sp^3 -reiche Typ-III-Inhibitor **23**, sowie seine Derivate alleinig in der allosterischen Bindetasche lokalisiert.

4.4.2 Fragment-Verknüpfung

Wie in den bisherigen Kapiteln beschrieben war es gelungen sowohl Fragmente zu finden, die in der Scharnierregion binden, als auch neuartige allosterische Inhibitoren zu identifizieren. Daher lag die Überlegung nahe zwei dieser unterschiedlichen Fragmenttypen zu verknüpfen, um potente Typ-II-Inhibitoren zu erzeugen.

Zu diesem Zweck wurden die Kristallstrukturen des Scharnierregion-bindenden Benzylnikotinats **4** und des Cytisinderivats **21** mit verschiedenen Typ-II-Inhibitoren überlagert, um ein geeignetes fragmentverbrückendes Linkersegment zu identifizieren. Dabei erfolgte auch eine Überlagerung mit dem Typ-II-Inhibitor Sorafenib (Abbildung 4.4.11), bei der zu erkennen war, dass der allosterische substituierte Benzylring von Sorafenib die gleiche Position einnimmt wie der korrespondierende Teil von **21**. Zudem zeigt sich die Flexibilität der Scharnierregion, die in der Sorafenib-Struktur die Bindetasche verkleinert und die Möglichkeit der Anpassung an einen hoch affin bindenden Inhibitor, der in der allosterischen Tasche fixiert ist, illustriert. Auf dieser Grundlage wurde eine Synthesestrategie entwickelt, die eine Metasubstitution des Cytisinrings und eine geeignete Kettenlänge vorsieht.

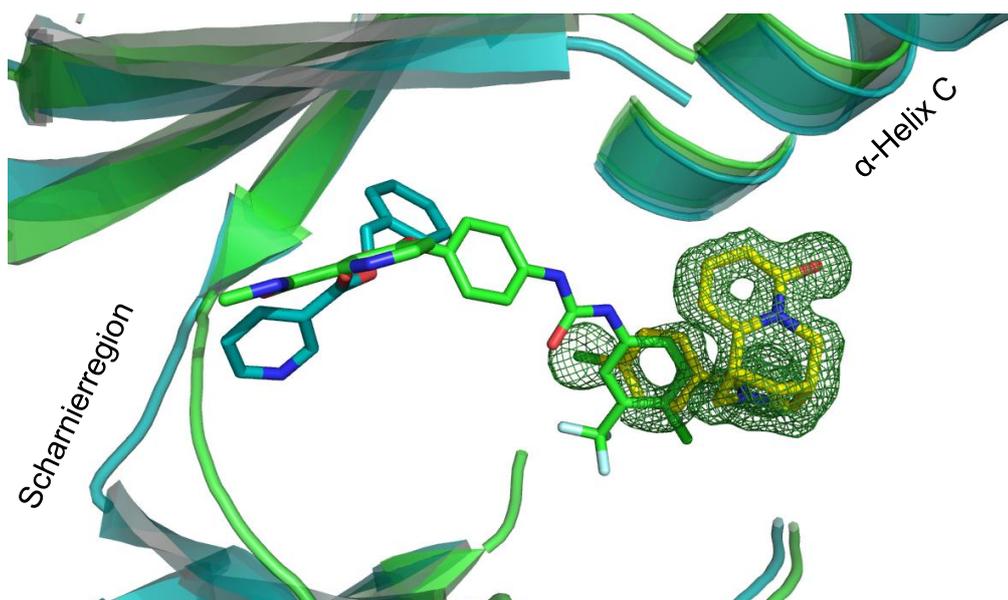
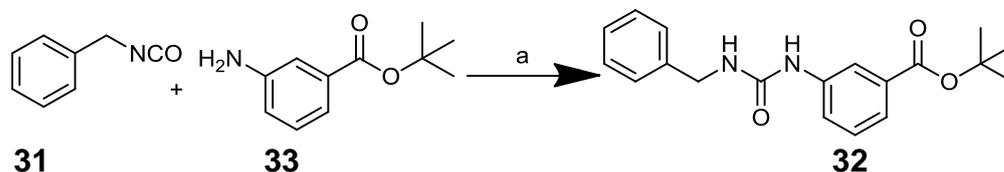


Abbildung 4.4.11: Überlagerung der p38 α -Ligand-Komplexstrukturen der Fragmente **4** (cyan) und **21** (gelb) und dem Typ-II-Inhibitor Sorafenib (grün). Die Elektronendichte von **21** ($2F_o-F_c$) ist bei 1σ dargestellt. (PDB-Einträge: 4EH5, 4EHV und 3GCS).

Zunächst wurde eine Testsubstanz zur Untersuchung einer generellen Methode für den Aufbau und zur Abschätzung der Länge der verbindenden Harnstoffkette synthetisiert (Schema 4.4.3).



Schema 4.4.3: Synthese der Testverbindung zur Ermittlung der möglichen Kettenlänge, a) CH_2Cl_2 , RT, 16 h.

Für Verbindung **32** konnte kein IC_{50} -Wert bestimmt werden, da die Bindungsstärke scheinbar außerhalb des messbaren Bereichs liegt, jedoch wurde eine Kristallstruktur erhalten, die zeigt, dass Verbindung **32** erwartungsgemäß mit dem Harnstoffanteil die gleichen Aminosäuren adressiert wie Sorafenib (Abbildung 4.4.12). Entgegen der Erwartung war allerdings die vorliegende Orientierung, da der für die Cytisinanknüpfung vorgesehene *tert*-Butylester in Richtung der Scharnierregion orientiert ist. Dennoch wurde die geplante Syntheseroute für die Testverbindungen weitergeführt und Verbindung **32** mit Cytisin verknüpft (Schema 4.4.4).

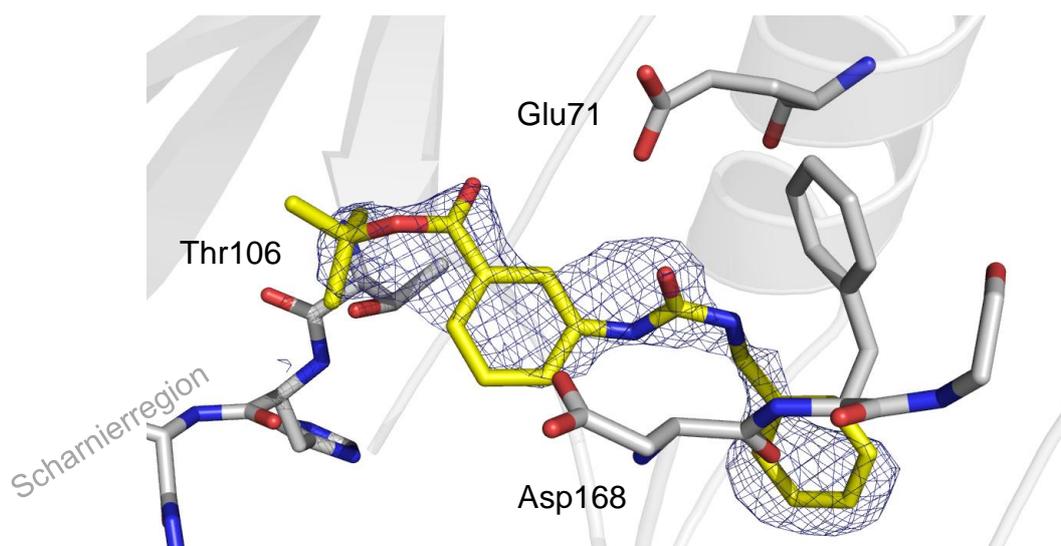
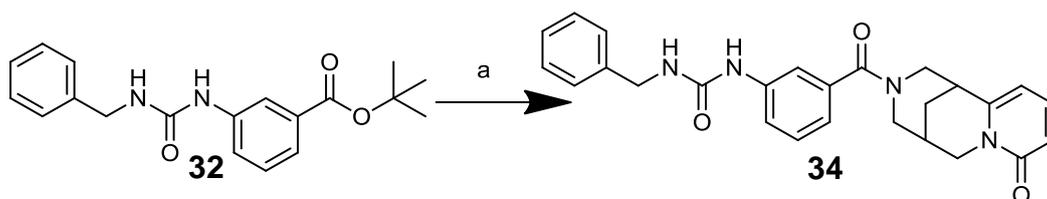


Abbildung 4.4.12 Kokristallstruktur von Verbindung **32** in p38 α . Die Elektronendichte ($2\text{Fo}-\text{Fc}$) ist bei 1σ konturiert.

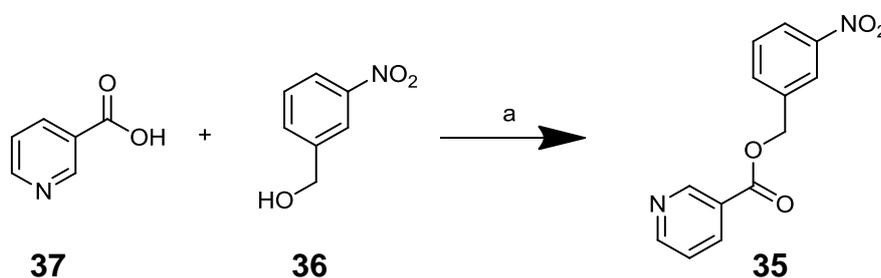


Schema 4.4.4: Synthese von Testverbindung **34**, a) 1. TFA, 2. Oxalylchlorid, DMF (katalytisch), 3. Cytisin.

Für Verbindung **34** konnte keine Kokristallstruktur generiert werden, jedoch wurde ein IC_{50} -Wert bestimmt ($\sim 2\text{mM}$). Dieser zeigt, dass eine Erweiterung von Cytisin in Richtung der Scharnierregion mit einer Verbesserung der Bindung an p38 α einhergeht.

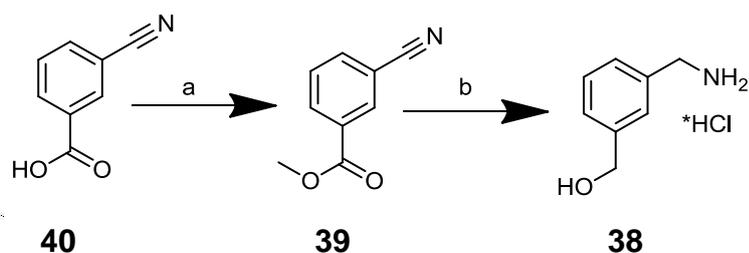
Im nächsten Schritt sollte der gesamte Inhibitor synthetisiert werden, der beide Fragmente miteinander verknüpft (Schema 4.4.9).

Ausgehend von Nikotinsäure **37** wurden Möglichkeiten zum Aufbau des Nikotinsäureesters gesucht, wobei die besten Ausbeuten (86 %) eine, in der Literatur beschriebene, Kupplung in Anwesenheit von Di-*tert*-Butyl-Dikarbonat (Boc_2O) lieferte.¹⁵⁹



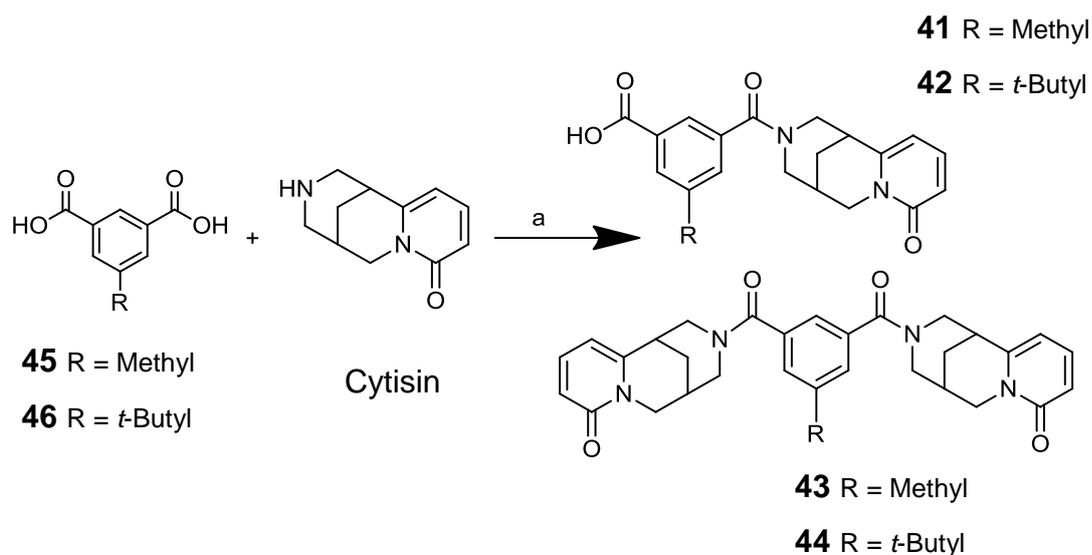
Schema 4.4.5: Synthese des Scharnierregion-bindenden Inhibitoranteils. a) DMAP (0.1 Äq), Boc_2O , DMF (trocken), 50 °C, 16 h.¹⁵⁹

Die anschließend geplante Hydrierung der Nitrogruppe scheiterte allerdings, da keine Bedingung gefunden wurde, bei der die Esterverknüpfung erhalten blieb. Daher wurde beschlossen diese Esterbindung im letzten Syntheseschritt einzuführen. Zudem stellte sich heraus, dass die Harnstoffverbindungen schwer löslich sind und aus diesem Grund wurde diese durch eine Amidbindung ersetzt. Dazu musste zunächst die Ausgangsverbindung **38** synthetisiert werden (Schema 4.4.6).



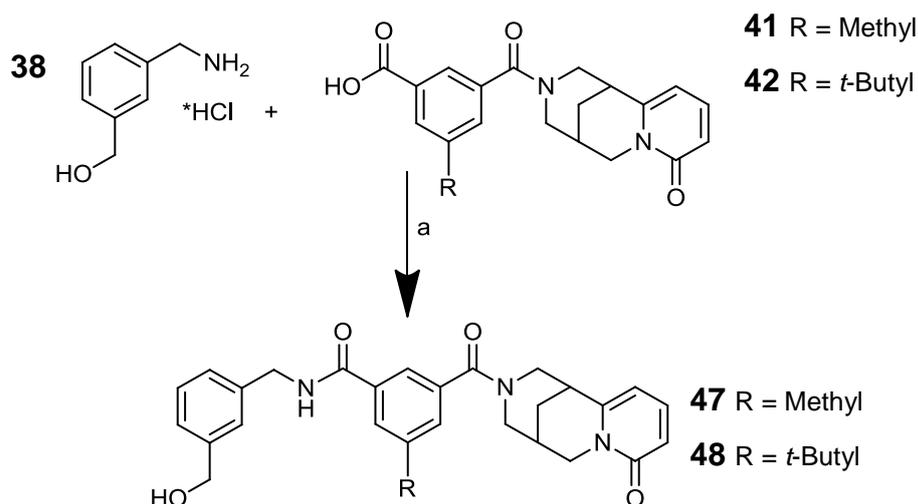
Schema 4.4.6: Die ersten 2 Stufen der Inhibitorsynthese, a) 96 %ige H_2SO_4 , MeOH, Rückfluss, 3 h,¹⁶⁰ b) 1. LiAlH_4 , THF, Rückfluss, 14 h, 2. HCl in Dioxan.¹⁶⁰

Der allosterische Anteil des geplanten Inhibitors wurde nach Optimierung der Synthese- und Aufarbeitungsbedingungen ohne Schutzgruppen mit einem siebenfachen Überschuss an Isophthalsäure-Derivaten (**45**, **46**), mit einem sehr geringen Anteil an gut abtrennbarem Nebenprodukt (**43**, **44**), synthetisiert.



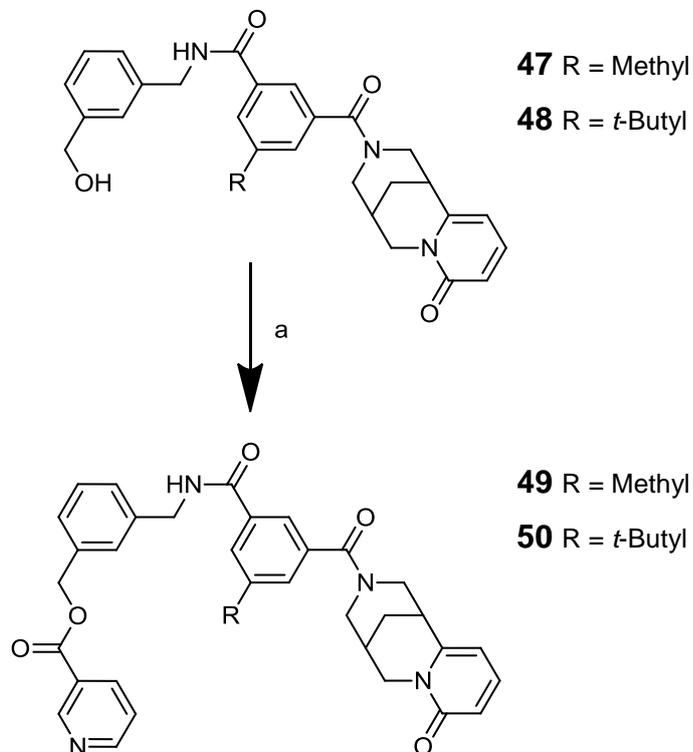
Schema 4.4.7: Synthese des allosterischen Anteils des geplanten Inhibitors. a) EDC, DMF, 14 h, RT.

Anschließend wurden die beiden Vorstufen **38** und **41** bzw. **42** unter Kondensation zum Amid gekuppelt (Schema 4.4.8).



Schema 4.4.8: Synthese des überbrückten Parts des geplanten Inhibitors. a) 1. **41** oder **42**, EDC, PyBop, 0 °C, 40 min, 2. **38**, DIPEA, RT, 12 h.¹⁶¹

Abschließend erfolgte der Aufbau des erwarteten Scharnierregion-bindenden Anteils der Fragment-Verknüpfung durch den Aufbau der Esterbindung (Schema 4.4.9).



Schema 4.4.9: Finale Stufe der fragmentkuppelnden Inhibitorsynthese. a) Nikotinsäure, DMAP (0.1 Äq), Boc₂O, DMF (trocken), 50 °C, 16 h

Bei der folgenden Bestimmung der IC_{50} -Werte im HTRF-Assay konnte gezeigt werden, dass die Bindung an p38 α mit steigender räumlicher Ausdehnung des Inhibitors zunimmt (**21** ~5.1 mM, **41** ~2.8 mM, **47**~2.2 mM, **49** ~1.6 mM). Von den finalen Inhibitoren konnte trotz zahlreicher Soaking- und Kokristallisationsbemühungen keine Komplexstruktur mit p38 α MAP Kinase bestimmt werden.

Da die Potenzsteigerung bei der Verknüpfung der Fragmente nicht den Erwartungen entsprechend signifikant war, wurden nach diesem ersten Versuch der Verknüpfung, im Rahmen dieser Arbeit, keine weiteren Modifikationen der Synthesestrategie und Untersuchungen zur Herstellung weiterer Derivate unternommen (Diskussion 1.2).

4.5 Phosphatase-Inhibitoren

Protein-Phosphatasen sind die physiologischen Gegenspieler von Protein-Kinasen wie p38 α , indem sie in der Lage sind Phosphatgruppen von Aminosäuren hydrolytisch abzuspalten. Daher spielen sie eine wichtige Rolle in einer Vielzahl von regulativen Prozessen innerhalb einer Zelle und diese gewichtige Aufgabe führte bereits zu zahlreichen Versuchen die Funktionalität der Phosphatasen zu beeinflussen. Allerdings gestaltet sich die Inhibitorentwicklung bisher zumeist schwierig und obwohl vereinzelt Phosphataseinhibitoren die klinische Forschung erreichten, wurde bisher noch kein entsprechendes Medikament zugelassen. Die größten Hürden auf diesem Weg sind vor allem der hohe Konservierungsgrad der aktiven Bindestelle der Phosphatasen und die daraus resultierende geringe Selektivität der Inhibitoren. Daher werden neue Möglichkeiten erforscht, die eine höhere Erfolgsrate versprechen. Wichtig in diesem Zusammenhang sind vor allem die Entwicklungen allosterischer Binder und von Modulatoren (Stabilisatoren / Inhibitoren) von Protein-Protein-Interaktionen.^{35-39,162}

Eine neue Chance für die Entwicklung spezifischer Phosphataseinhibitoren liegt auch in der Nutzung von Fragmenten. Wie in diverse Studien gezeigt wurde, können Fragmente identifiziert werden, die eine inhibitorische Wirkung gegenüber Phosphatase zeigen.^{82,163,164} In einer von *AstraZeneca* veröffentlichten Untersuchung wurden Fragmente eingesetzt um die Möglichkeiten ein bestimmtes Zielprotein beeinflussen zu können untersucht (*Druggability*). Dabei wurde gezeigt, dass auch Phosphatasen, für die bisher noch kein erfolgreiches *HTS-Screening*, geschweige denn eine *Hit-to-Lead*-Entwicklung erreicht werden konnte, durch Fragmente modulierbar sind.¹⁶⁵

4.5.1 Auswertung interner Datenbanken

Dank konsequenter Speicherung und Verifizierung bisheriger, innerhalb des Max Planck Instituts für Molekulare Physiologie durchgeführter Bestimmungen der biologischen Eigenschaften einer vorhandenen Bibliothek, konnte auf die Daten von 181,308 getesteten Substanzen zurückgegriffen werden. Aufgrund der jahrelangen Erfahrung mit BIOS-Ansätzen sind in dieser internen Bibliothek

auch viele Zwischenstufen von erfolgreichen Naturstoff- oder Naturstoffderivatsynthesen enthalten, die oftmals den virtuell generierten Naturstofffragmenten entsprechen oder diesen strukturell ähneln.^{1,11,40} Wie in Kapitel 4.1.5 beschrieben besteht die Möglichkeit nicht verfügbare Clustercenter durch strukturverwandte Clustermitglieder, oder durch Derivate der Clustercenter zu ersetzen.

Daher wurden die bisher erhobenen Daten erneut unter diesem Blickwinkel untersucht um potentiell Phosphatase-bindende Fragmente zu identifizieren, die bisher nicht weiterverfolgt wurden. Dabei konnte anhand von beispielhaft gewählten Fragmenten gezeigt werden, dass Naturstofffragmente identifiziert werden können, deren Potenz für einen HTS-Hit als zu gering eingestuft wurde. Bei Betrachtung der Ligandeneffizienz (LE)⁷⁷⁻⁷⁹, die die Bindungsstärke mit der Größe einer Verbindung in Relation setzt, zeigte sich, dass viele dieser Naturstofffragmente eine sehr hohe Bindungsstärke im Vergleich zu ihrer Größe aufweisen.

Zunächst wurden die Naturstofffragmente (Clustercenter und Clustermitglieder) mit der Datenbank abgeglichen und festgestellt, dass 14 Clustermitglieder einen IC_{50} -Wert $< 100 \mu M$ (Detektionsgrenze der eingesetzten Assays) gegen mindestens eine der untersuchten Phosphatasen aufweisen (Tabelle 4.5.1).

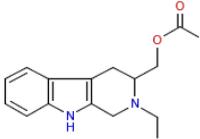
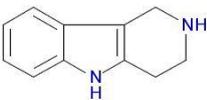
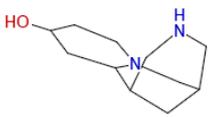
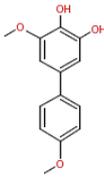
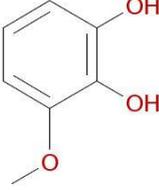
Im nächsten Schritt wurden diejenigen Fragmente aus der Datenbank gefiltert, die das gleiche Murcko-Scaffold tragen wie eines der 2,000 Clustercenter und mit einem IC_{50} -Wert annotiert sind. Aus den erhaltenen 229 Fragmenten wurden 38 Fragmente per visueller Analyse ausgewählt, die eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zu einem Clustercenter aufweisen (Tabelle 4.5.2).

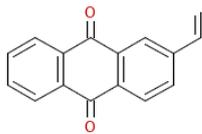
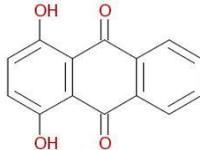
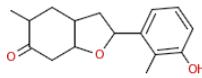
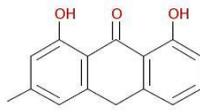
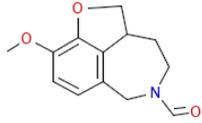
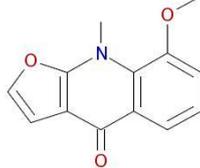
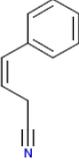
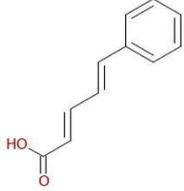
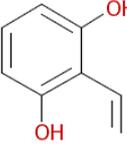
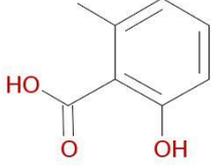
Insgesamt wurde 52 Clustermitglieder und strukturell ähnliche Naturstofffragmente, mit IC_{50} -Werten $< 100 \mu M$ ausgewählt. Diese sind mit IC_{50} -Wert und LE angegebenen (Tabelle 4.5.1 und Tabelle 4.5.2). In der Literatur gilt eine Ligandeneffizienz > 0.3 als sehr potent und die gezeigten Fragmente liegen im Durchschnitt über diesem Wert (0.36) mit einer maximalen LE von 0.66.

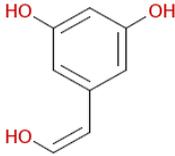
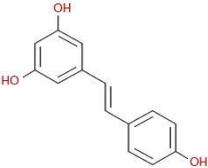
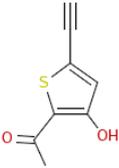
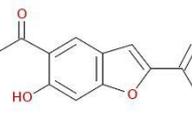
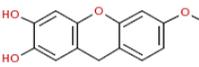
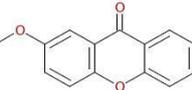
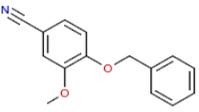
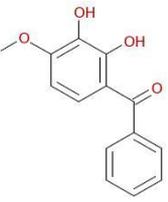
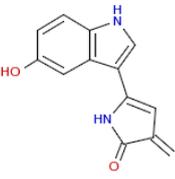
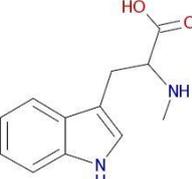
Diese Ergebnisse zeigen, dass Naturstofffragmente neuartige chemische Strukturen aufweisen, die sich für alle untersuchten Phosphatasen von den bisher beschriebenen Phosphataseinhibitoren unterscheiden.³⁸

Die untersuchten Phosphatasen waren *Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase A/B* (MtpA, MtpB), *vascular endothelial protein tyrosine phosphatase* (VEPTP), *cell division cycle 25 homolog A* (CDC25A), *VH1-related phosphatase* (VHR), *SH2 domain containing phosphatase* (SHP2) und *protein tyrosine phosphatase 1B* (Ptp1B).

Tabelle 4.5.1: Ausgewählte Clustermitglieder mit deren korrespondierende Clustercentern und Bezugsquelle, sowie das Zielprotein und die IC₅₀- und LE-Werte.

#	Clustercenter	Clustermitglied	Bezugsquelle	Zielprotein	IC ₅₀ [μM] (± Stddev)	LE
51	 Cluster: 215, Members: 449, Rings: 3		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁶⁶	VEPTP	16.2 ± 3.5	0.49
52	 Cluster: 509, Members: 85, Rings: 3		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁶⁷	VHR	68.2 ± 23.2	0.56
53	 Cluster: 191, Members: 171, Rings: 2		Microsource	CDC25A	10.7 ± 0.8	0.66

<p>54</p>	 <p>Cluster: 6, Members: 129, Rings: 3</p>		<p>Greenpharma</p>	<p>MPTPB</p>	<p>73.9 ± 11.7</p>	<p>0.31</p>
<p>55</p>	 <p>Cluster: 544, Members: 191, Rings: 3</p>		<p>Microsource</p>	<p>VEPTP MPTPB</p>	<p>45.1 ± 12.2 92.1 ± 3.1</p>	<p>0.32 0.30</p>
<p>56</p>	 <p>Cluster: 730, Members: 204, Rings: 3</p>		<p>Greenpharma</p>	<p>MPTPB</p>	<p>18.2 ± 1.1</p>	<p>0.37</p>
<p>57</p>	 <p>Cluster: 756, Members: 83, Rings: 1</p>		<p>Microsource</p>	<p>MPTPB</p>	<p>85.2 ± 6.5</p>	<p>0.42</p>
<p>58</p>	 <p>Cluster: 857, Members: 259, Rings: 1</p>		<p>TimTec</p>	<p>MPTPB</p>	<p>72.6 ± 1.6</p>	<p>0.50</p>

<p>59</p> <p>Cluster: 959, Members: 68, Rings: 1</p>			<p>Microsource Lopac Prestwick</p>	<p>CDC25A MPTPB</p>	<p>71.1 ± 4.8 41.0 ± 7.7</p>	<p>0.33</p>
<p>60</p> <p>Cluster: 1052, Members: 76, Rings: 1</p>			<p>Greenpharma Microsource</p>	<p>VEPTP</p>	<p>78.7 ± 11.3</p>	<p>0.34</p>
<p>61</p> <p>Cluster: 1574, Members: 249, Rings: 3</p>			<p>Microsource</p>	<p>VEPTP</p>	<p>73.4 ± 19.5</p>	<p>0.33</p>
<p>62</p> <p>Cluster: 1777, Members: 219, Rings: 2</p>			<p>Microsource</p>	<p>CDC25A</p>	<p>48.3 ± 4.5</p>	<p>0.32</p>
<p>63</p> <p>Cluster: 1851, Members: 129, Rings: 3</p>			<p>Microsource</p>	<p>VEPTP</p>	<p>100.0 ± 0.4</p>	<p>0.34</p>

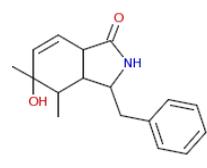
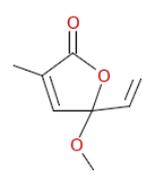
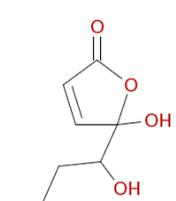
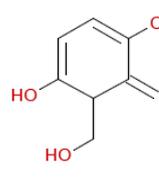
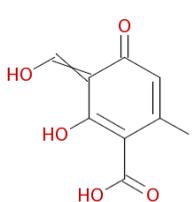
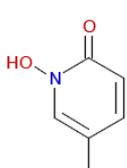
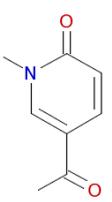
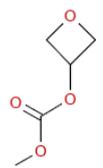
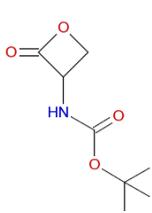
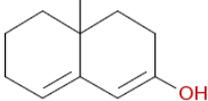
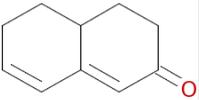
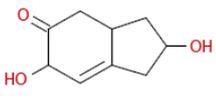
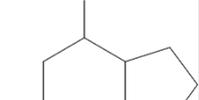
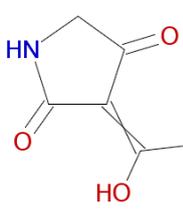
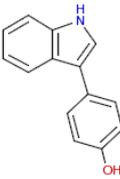
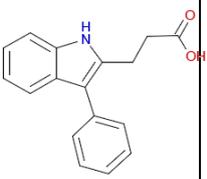
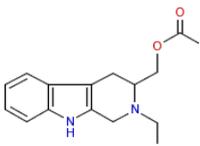
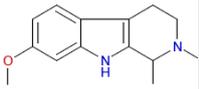
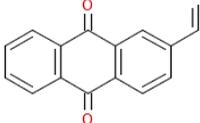
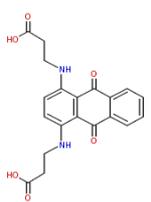
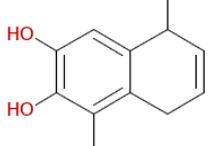
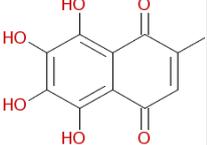
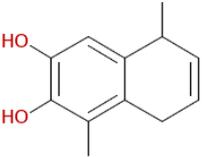
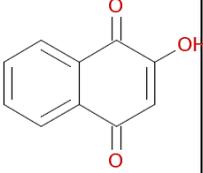
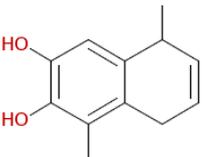
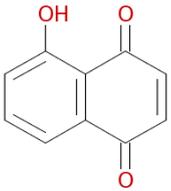
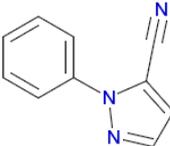
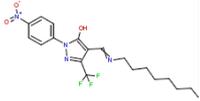
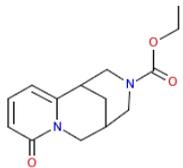
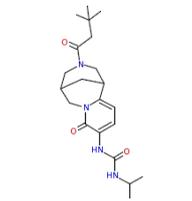
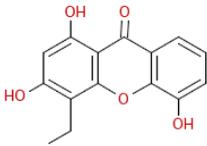
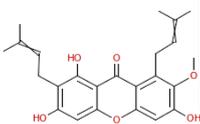
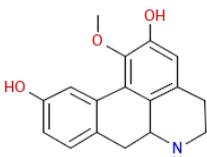
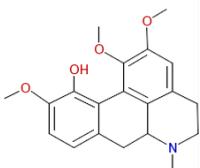
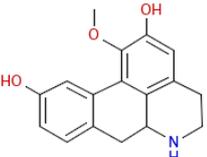
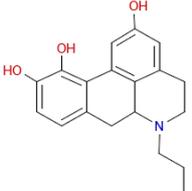
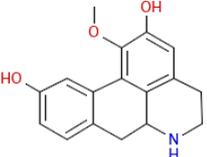
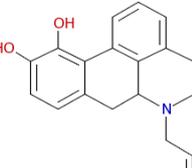
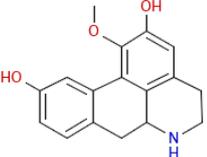
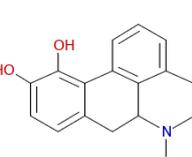
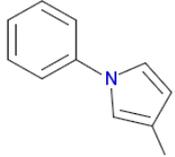
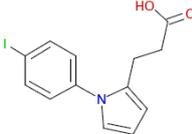
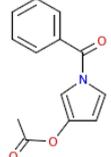
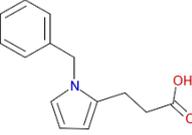
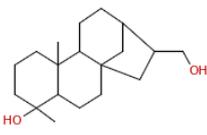
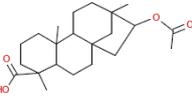
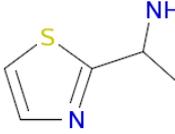
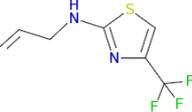
64	 <p>Cluster: 1916, Members: 168, Rings: 3</p>		Kollaborationspartner der AG Waldmann ¹⁶⁸	MPTPB	85.5 ± 7.5	0.39
-----------	--	---	--	-------	------------	------

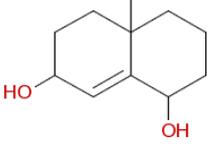
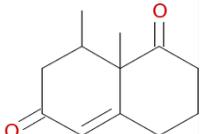
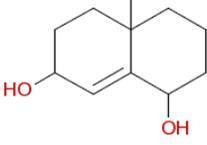
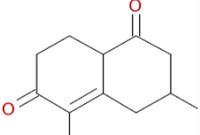
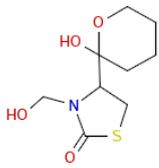
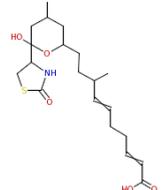
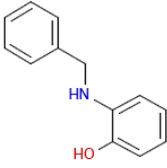
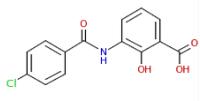
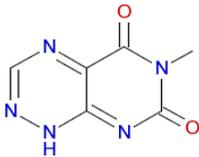
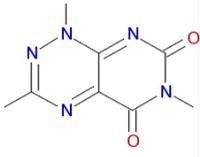
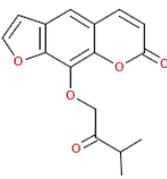
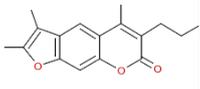
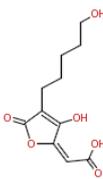
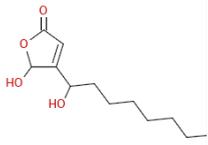
Tabelle 4.5.2: Ausgewählte Derivate von Clustercentern mit den entsprechenden Clustercentern und Bezugsquellen, sowie das Zielprotein und die IC₅₀- und LE-Werte.

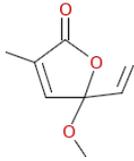
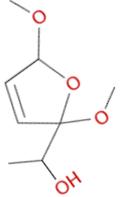
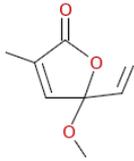
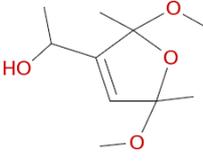
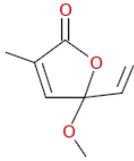
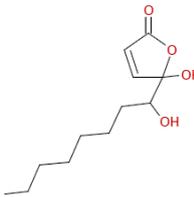
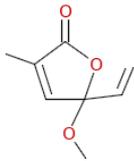
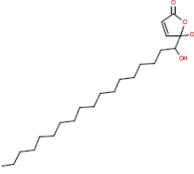
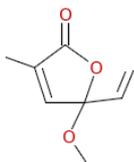
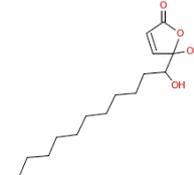
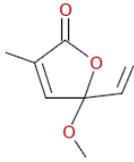
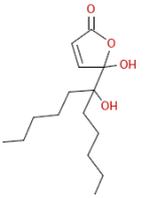
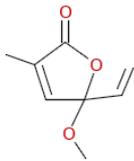
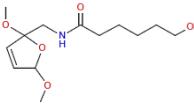
#	Clustercenter	Derivat	Bezugsquelle	Zielprotein	IC ₅₀ [μM] (± Stddev)	LE
65	 <p>Cluster: 611, Members: 61, Rings: 1</p>		AG Waldmann, MPI Dortmund ⁴²	MPTPB	80.8 ± 9.4	0.45
66	 <p>Cluster: 317, Members: 3, Rings: 1</p>		Microsource	VEPTP SHP2	25.5 ± 5.2 52.0 ± 2.9	0.44 0.41
67	 <p>Cluster: 536, Members: 33, Rings: 1</p>		Kollaborationspartner der AG Waldmann ¹⁶⁹	SHP2	71.1 ± 10.6	0.51
68	 <p>Cluster: 728, Members: 12, Rings: 1</p>		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷⁰	PTP1B	20.9 ± 7.7	0.48

69	 <p>Cluster: 1370, Members: 18, Rings: 2</p>		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷¹	CDC25A	86.0 ± 7.1	0.50
70	 <p>Cluster: 1713, Members: 107, Rings: 2</p>		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷¹	VEPTP	91.5 ± 5.2	0.49
71	 <p>Cluster: 1063, Members: 8, Rings: 1</p>		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷²	VEPTP	78.0 ± 3.5	0.55
72	 <p>Cluster: 100, Members: 76, Rings: 3</p>		Kollaborations- partner der AG Waldmann ¹⁷³	MPTPB	20.1 ± 6.9	0.31
73	 <p>Cluster: 215, Members: 449, Rings: 3</p>		Analyticon	MPTPB	60.9 ± 13.2	0.33
74	 <p>Cluster: 6, Members: 129, Rings: 3</p>		ChemDiv-JVK	VHR MPTPB	79.3 ± 6.3 36.0 ± 6.3	0.20 0.21
75	 <p>Cluster: 766, Members: 37, Rings: 2</p>		Greenpharma	VHR PTP1B VEPTP CDC25A MPTPA	39.0 ± 25.5 61.2 ± 0.9 19.4 ± 3.2 62.4 ± 2.9 40.1 ± 10.7	0.34 0.33 0.37 0.33 0.35

				MPTPB	48.4 ± 5.1	0.34
76	 Cluster: 766, Members: 37, Rings: 2		Microsource	VEPTP	49.0 ± 5.0	0.44
77	 Cluster: 766, Members: 37, Rings: 2		Microsource	VHR PTP1B SHP2 CDC25A MPTPA MPTPB	39.7 ± 14.7 3.2 ± 0.5 36.8 ± 4.7 77.5 ± 16.6 42.5 ± 8.2 7.1 ± 2.7	0.45 0.56 0.46 0.42 0.45 0.53
78	 Cluster: 28, Members: 7, Rings: 2		ChemDiv-JVK	MPTPB	67.4 ± 4.3	0.19
79	 Cluster: 29, Members: 57, Rings: 3		Analyticon	CDC25A	99.1 ± 1.4	0.19
80	 Cluster: 160, Members: 419, Rings: 3		Microsource	MPTPB	44.6 ± 16.3	0.21
81	 Cluster: 1565, Members: 126, Rings: 4		Microsource	CDC25A	63.2 ± 12.0	0.23

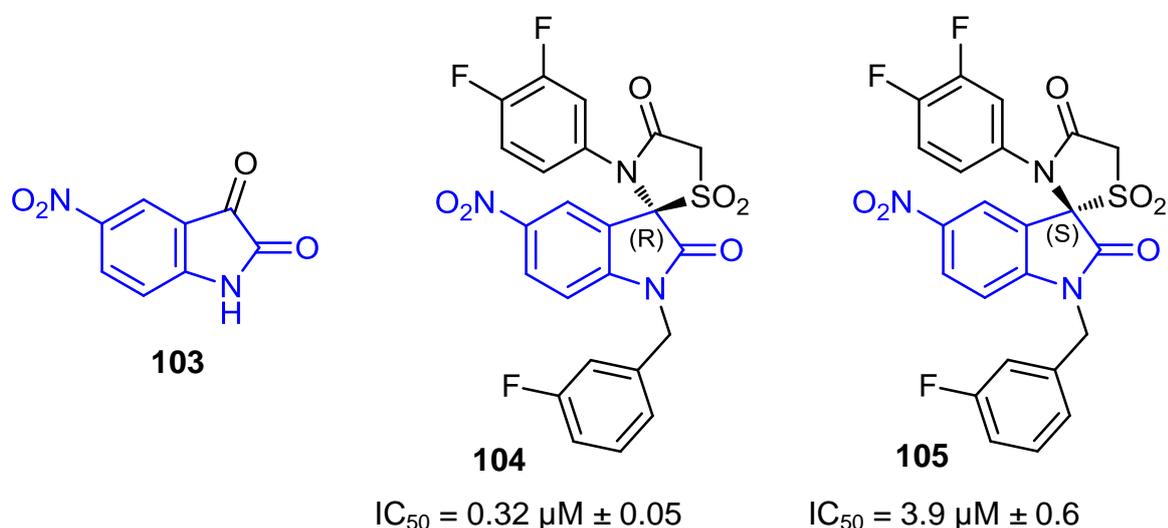
82			Analyticon	VEPTP	59.5 ± 17.4	0.25
	Cluster: 1565, Members: 126, Rings: 4			SHP2	71.8 ± 11.7	0.24
				CDC25A	50.9 ± 4.6	0.25
				MPTPA	75.9 ± 9.4	0.24
				MPTPB	63.5 ± 15.9	0.24
83			Analyticon	VEPTP	91.1 ± 5.0	0.25
	Cluster: 1565, Members: 126, Rings: 4			MPTPB	71.6 ± 1.7	0.25
84					Analyticon	SHP2
	Cluster: 1565, Members: 126, Rings: 4		MPTPB	85.1 ± 5.6		0.27
85					AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷⁴	CDC25A
	Cluster: 273, Members: 14, Rings: 2		MPTPB	12.2 ± 3.3		0.39
86					AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷⁴	MPTPB
	Cluster: 391, Members: 74, Rings: 2					
87					ChemDiv-JVK	MPTPB
	Cluster: 543, Members: 67, Rings: 4					
88					Kollaborations- partner der AG Waldmann	VHR
	Cluster: 547, Members: 23, Rings: 1					

89	 <p>Cluster: 921, Members: 137, Rings: 2</p>		AG Waldmann, MPI Dortmund ^{175,176}	CDC25A	40.9 ± 11.9	0.42
90	 <p>Cluster: 921, Members: 137, Rings: 2</p>		AG Waldmann, MPI Dortmund ^{62,63}	VEPTP	20.6 ± 17.8	0.45
91	 <p>Cluster: 1113, Members: 8, Rings: 2</p>		Kollaborations- partner der AG Waldmann	MPTPB	2.5 ± 0.6	0.28
92	 <p>Cluster: 1416, Members: 65, Rings: 2</p>		ChemDiv-JVK	VEPTP	98.1 ± 1.5	0.27
93	 <p>Cluster: 1437, Members: 4, Rings: 2</p>		Interbioscreen	HPTPβ	4.0 ± 0.4	0.48
94	 <p>Cluster: 1888, Members: 329, Rings: 3</p>		ChemDiv-JVK	MPTPB	83.3 ± 10.2	0.27
95	 <p>Cluster: 602, Members: 42, Rings: 1</p>		AG Waldmann, MPI Dortmund ⁴²	MPTPB	53.4 ± 9.7	0.35

96	 Cluster: 611, Members: 61, Rings: 1		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷⁴	VEPTP CDC25A	62.5 ± 15.1 67.0 ± 12.0	0.47 0.46
97	 Cluster: 611, Members: 61, Rings: 1		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷⁴	VEPTP CDC25A	94.6 ± 4.5 21.0 ± 10.4	0.38 0.44
98	 Cluster: 611, Members: 61, Rings: 1		AG Waldmann, MPI Dortmund ⁴²	MPTPB	78.3 ± 16.1	0.34
99	 Cluster: 611, Members: 61, Rings: 1		AG Waldmann, MPI Dortmund ⁴²	VEPTP MPTPA MPTPB	57.5 ± 17.1 74.7 ± 5.6 2.6 ± 1.3	0.22 0.22 0.29
100	 Cluster: 611, Members: 61, Rings: 1		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷⁷	VHR PTP1B SHP2 CDC25A MPTPB	70.9 ± 15.8 9.8 ± 1.7 80.5 ± 5.5 81.0 ± 0.3 5.1 ± 2.8	0.28 0.34 0.27 0.27 0.35
101	 Cluster: 611, Members: 61, Rings: 1		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷⁷	CDC25A MPTPB	95.5 ± 3.2 12.6 ± 4.4	0.28 0.35
102	 Cluster: 611, Members: 61, Rings: 1		AG Waldmann, MPI Dortmund ¹⁷⁴	VEPTP CDC25A	79.0 ± 7.7 56.8 ± 7.2	0.29 0.30

4.5.2 Selektive MtpB-Inhibitoren

Bei der Analyse der Phosphatase-Inhibitionsdaten wurden auch Fragmente identifiziert, die im Rahmen eines sehr umfangreichen Syntheseprojekts als Vorstufen für selektive MtpB-Inhibitoren hergestellt wurden (**103**, Schema 4.5.1).³⁹ Aus diesen Vorstufen wurden sehr selektive nanomolare Inhibitoren entwickelt, die zeigen, welche Chancen die synthetische Weiterentwicklung und Optimierung von Naturstofffragmenten bietet. Auffällig war in diesem Zusammenhang das die (*R*)-(-)-Form (**104**) des stärksten Inhibitors einen IC_{50} -Wert aufweist, der um eine Größenordnung geringer ist als die korrespondierende (*S*)-(+)-Form (**105**, Schema 4.5.1).

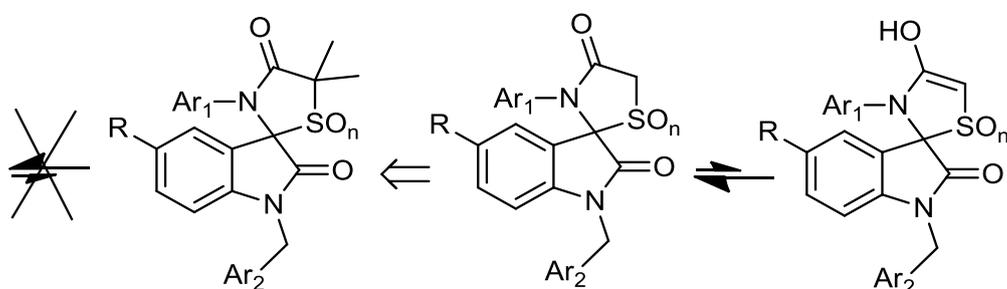


Schema 4.5.1: Selektive MtpB-Inhibitoren. Blau eingefärbt sind die Strukturelemente, die mit den identifizierten potenten Fragmenten übereinstimmen.

Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass Verbindungen die an α -Position zur Sulfon-Gruppe zwei Methylreste tragen nicht aktiv sind. Daher wurde postuliert, dass die Enolform der Inhibitoren eine entscheidende Rolle spielt (Schema 4.5.2) und anhand von *Docking*-Studien sollte diese Hypothese untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurden die Inhibitoren **104** und **105** jeweils in ihrer Carbonyl- und Enolform unter vergleichender Anwendung der *Docking*-Programme GOLD und GLIDE analysiert. Dabei wurden beide Inhibitoren in eine starre Form des Proteins positioniert und auch ein *Docking* unternommen, das den Seitenketten

der Aminosäuren des Proteins eine Flexibilität zusprach um sich im Laufe des *Dockings* anzupassen (*induced fit*). Sämtliche Varianten wurden mit Hilfe zweier MptpB-Kristallstrukturen durchgeführt (PDB-Einträge: 1YWF, 2OZ5). Zusätzlich wurde der Einfluss von 2 in der Bindetasche konservierten Wassern untersucht.



Schema 4.5.2: Tautomerisierung von spiro-verbundenen Indol-2-on-thiazolidinonen.

Die anschaulichsten Ergebnisse bei dieser Analyse lieferte ein *rigid Docking* mit Hilfe von GLIDE unter Berücksichtigung beider konservierten Wassermoleküle in die Bindetasche der MptpB-OMTS-Komplexstruktur (2OZ5) und anschließender Überlagerung mit der Apo-Kristallstruktur von MptpB (1YWF).

Dabei zeigt sich, dass die (*R*)-(-)-Form (**104**) aufgrund ihrer Stereochemie in der Lage ist, sehr tief in die Bindetasche einzudringen (Abbildung 4.5.1a). Bei Überlagerung des Dockingergebnisses mit der Apo-Kristallstruktur wird zudem deutlich, dass die Sulfongruppe von **104** dort positioniert ist, wo in der Apo-Struktur ein Phosphat zu finden ist. Die Hydroxylgruppe der Enolform des Inhibitors bildet Wasserstoffbrückenbindungen zu Asp165 aus und die Nitrogruppe adressiert die konservierten Wassermoleküle.

Eine Überlagerung der gedockten Form von **104** mit der Kristallstruktur des bekannten Inhibitors OMTS zeigt, dass die Nitrogruppe, die in der SAR als essentiell beschrieben wurde, die gleiche Position einnimmt wie das OMTS-Sulfonamid (Abbildung 4.5.2).

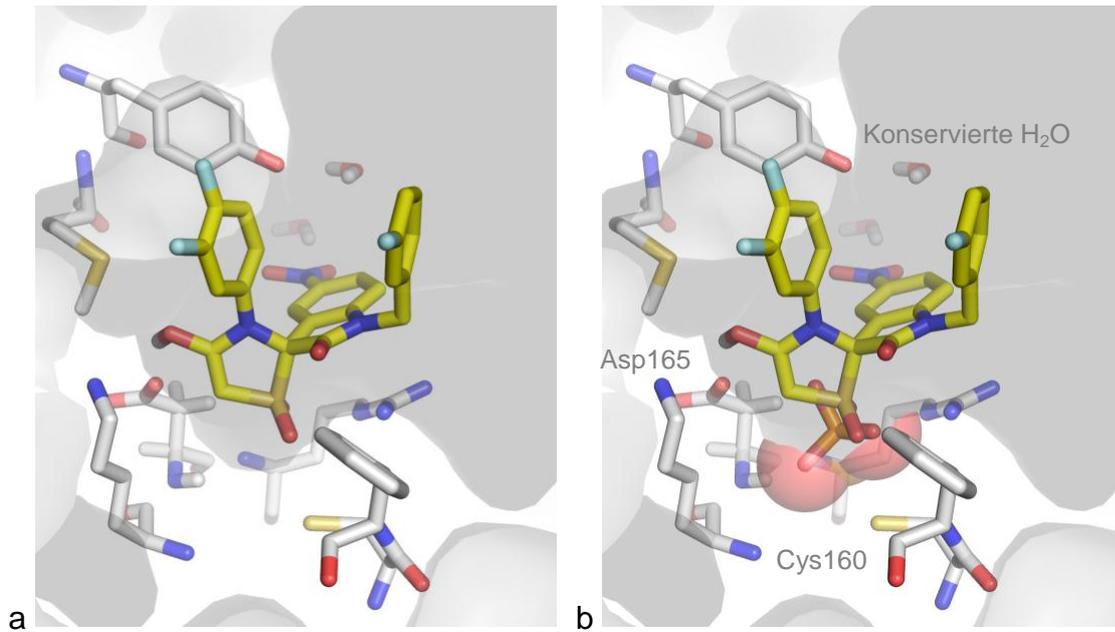


Abbildung 4.5.1: Ergebnisse des *Dockings* von **104** (gelb) in die Bindetasche von MptpB. a) Die Oberfläche des Proteins (weiß) und die Struktur von **104** zeigen eine ausgeprägte Formkomplementarität. b) Überlagerung des gedockten **104** und der Apo-Kristallstruktur (1YWF). Die Sulfongruppe des Inhibitors ist an der Position des Phosphats der Apo-Struktur (orange), in der Nähe von Cys160 positioniert. Das Enol adressiert Asp165. Die Nitrogruppe interagiert mit den konservierten Wassermolekülen.

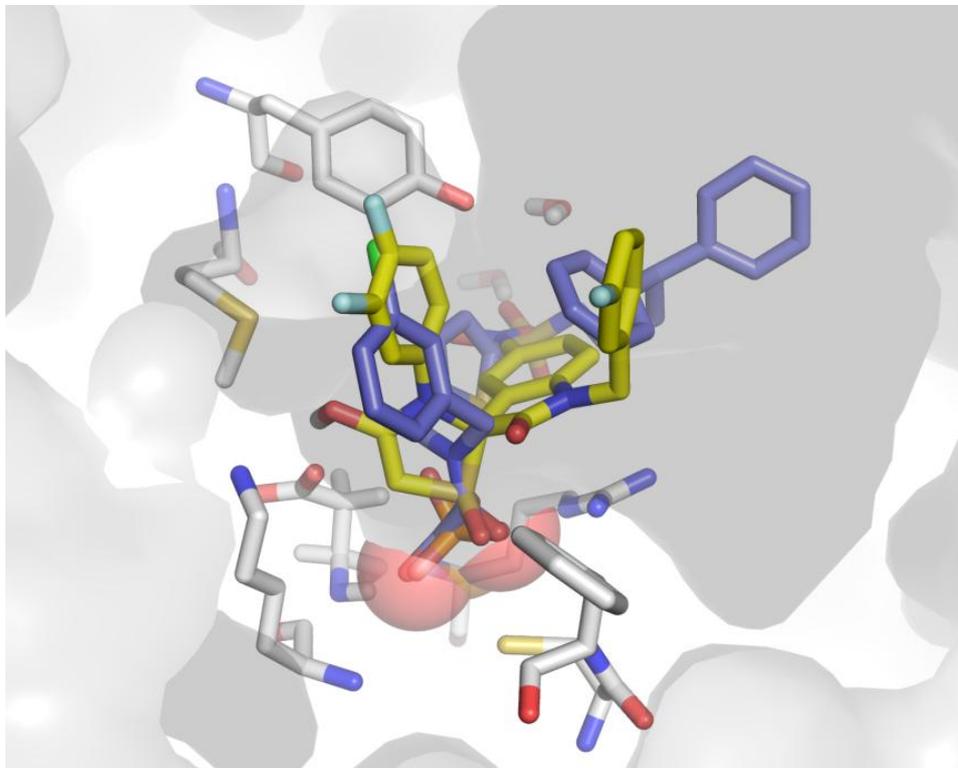


Abbildung 4.5.2: Überlagerung des Dockingergebnisses von **104** (gelb) und der Komplexstruktur von OMTS (blau, PDB-Eintrag: 2OZ5).

Die Betrachtung des Dockingergebnisses der (S)-(+)-Form (**105**) zeigt, dass dieses zwar auch in der Bindetasche von MptpB bindet, aber aus sterischen Gründen nicht in der Lage ist die Phosphat-Position zu erreichen (Abbildung 4.5.3a). Eine Überlagerung mit der OMTS-MptpB-Komplexstruktur zeigt, dass **105** an der gleichen Position innerhalb der Bindetasche positioniert ist wie ein zweites OMTS-Molekül, das gemeinsam mit dem Phosphatregion-bindenden OMTS in der Kristallstruktur zu finden ist (Abbildung 4.5.3b). Somit bindet auch **105** an eine Ligandenbindestelle innerhalb des aktiven Zentrums, auch wenn es nicht in der Lage ist das Phosphat zu verdrängen.

Diese Dockingergebnisse erklären den deutlichen Unterschied von einer Größenordnung in der Bindungsstärke und zeigen darüber hinaus, warum die (S)-(+)-Form (**105**) zwar einen größeren IC_{50} -Wert aufweist als die (R)-(-)-Form (**104**), aber dieser immer noch im einstelligen mikromolaren Bereich liegt.

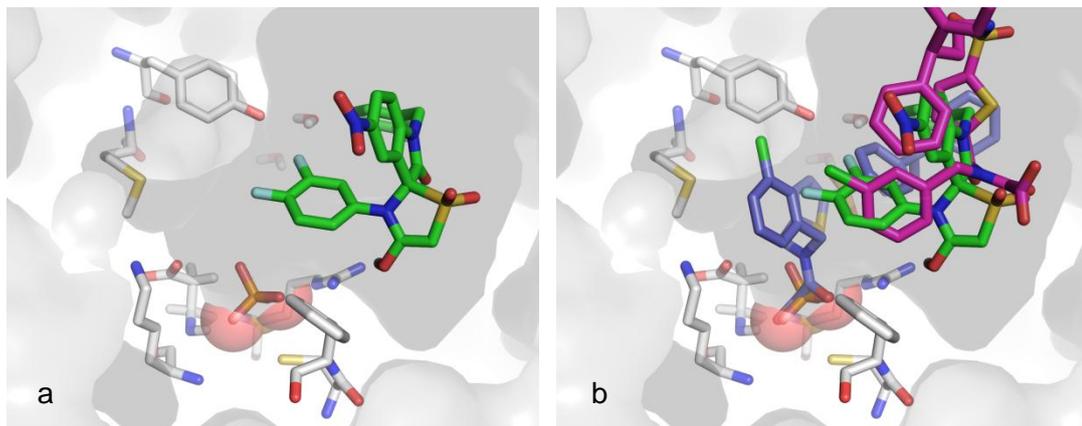


Abbildung 4.5.3: Dockingergebnisse von **105**. a) **105** ist im Außenbereich der Bindetasche lokalisiert, b) Überlagerung mit der OMTS-Komplexstruktur (2OZ5). **105** nimmt den gleichen Raum ein wie ein zusätzliches OMTS-Molekül.

Ausblick

5 Ausblick

5.1 Neue Chemotypen

Wie die Analysen zeigen, repräsentieren die Naturstofffragmente in hohem Maße den chemischen Strukturraum der Naturstoffe. Mit diesen ist es dadurch möglich neue Startpunkte für die Inhibitorentwicklung, auch für bislang schwierig zu adressierende Zielproteine, zu finden. Unabhängige Untersuchungen haben ergeben, dass mit Hilfe von Fragmenten die Möglichkeiten ein bestimmtes Zielprotein beeinflussen zu können untersucht werden können.^{105,165,178} So wurde beispielsweise gezeigt, dass Fragmente als Inhibitoren von Phosphatasen gefunden werden konnten, für die bisher noch kein (im Hochdurchsatzverfahren ermittelter) Inhibitor beschrieben ist. In dieser Arbeit wiederum konnte Naturstofffragmente identifiziert werden, die einen anderen Chemotyp repräsentieren als die bekannten Phosphataseinhibitoren. Zudem konnte demonstriert werden, dass es mit Hilfe der Naturstofffragmente möglich ist auch bei sehr etablierten Zielproteinen wie p38 α MAP Kinase neuartige Chemotypen mit neuem Bindungsmodus zu finden (Abbildung 1.2.1). Durch die hier analysierten Naturstofffragmente können eventuell auch bis dato nicht adressierbare andere Zielproteine reguliert werden, die mit den bisher verwendeten Fragmenten nicht adressierbar waren.

Die Kernaussage dieser Arbeit bleibt jedoch weiterhin, dass obwohl viele Naturstofffragmente, oder deren Derivate, kommerziell verfügbar sind (siehe Anhang), so sind derzeit für die Hälfte der Cluster noch keine Vertreter käuflich zu erwerben. Dass sich die Bemühungen lohnen, die bestehenden Bibliotheken durch konsequente Synthese zu erweitern, ist im Rahmen dieses Projekts aufgezeigt worden. Somit sollten die 2,000 Clustercenter genügend Inspiration bieten um mehr Syntheseprogramme wie das *3D fragment consortium* zu initiieren (siehe Zusammenfassung). Bisher waren solche Syntheseprogramme noch sehr selten. Ein Blick auf die Publikationsliste unter dem Thema „3D“ und „*Fragment-based*“ (Abbildung 5.1.1) zeigt, dass dreidimensionale Fragmente erst seit 2007 wirklich diskutiert wurden. Zunächst waren diese Überlegungen allerdings theoretischer Natur und die ersten Veröffentlichungen kamen allesamt aus dem Umfeld der Chemoinformatik und beschäftigte sich vor allem

mit 3D-Fingerprints von Fragmenten und der Suche nach Möglichkeiten neuartige *Docking* und *Modeling*-Programme zu entwickeln, die an die Eigenschaften von Fragmenten angepasst sind. Erst 2011 wurden die ersten Publikationen veröffentlicht, die sich wirklich mit der Synthese von mehr dreidimensionalen Fragmenten beschäftigte (Abbildung 5.1.2).

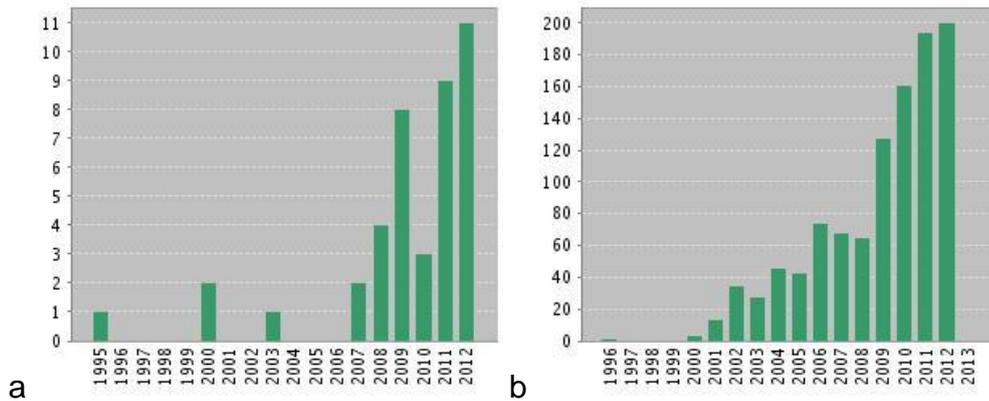


Abbildung 5.1.1: *Web of Knowledge*-Suche mit den Schlagworten; Topic=((3d AND fragment-based AND ligand) OR (3d AND fragment-based AND drug)), a) Publikationen, b) Zitierungen

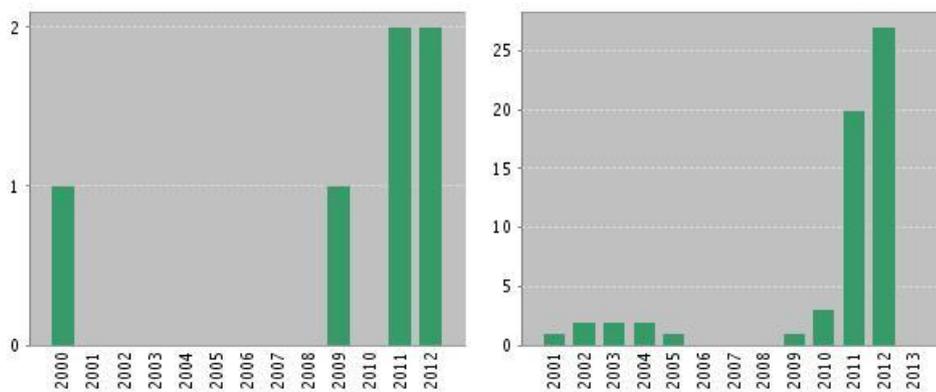


Abbildung 5.1.2 *Web of Knowledge*-Suche mit den Schlagworten: Topic=((3d AND fragment-based AND ligand AND synthesis) OR (3d AND fragment-based AND drug AND synthesis)), a) Publikationen, b) Zitierungen

5.2 Neue Anwendungsmöglichkeiten

Proteinoberflächen sind selten flache Täler. Dies ist eine der Begründungen warum bisherige Versuche Protein-Protein-Interaktionen (PPI) mit Hilfe von Fragmenten zu beeinflussen nur bedingt erfolgreich waren. Mit mehr

dreidimensionalen Fragmenten wiederum besteht die Hoffnung, dass genau diese schwierig zu adressierenden Proteinoberflächen besetzt werden können, was wiederum eine Interaktion mit einem anderen Protein unterbindet. Alternativ könnte ein solches Fragmente, wie im Falle von 14-3-3, eine PPI stabilisieren.

Generell waren in der Vergangenheit fragmentbasierte Ansätze bei einigen Zielproteinklassen wie Kinasen, BACE, Hsp90 usw sehr erfolgreich, jedoch enthalten die meisten dieser Proteine einen lipophilen *Hotspot*, der die Bindung eines aromatischen Rings, oder anderer lipophiler Substituenten begünstigt. Die Naturstofffragmente könnten genau die Zielproteine adressieren, die eben nicht über solche *Hotspots* verfügen. Möglich ist, dass 3D-Fragmente schließlich in mehr Enthalpie-getriebenen Inhibitoren münden. Generell bietet die Dreidimensionalität auch einen größeren Vektorraum für die strukturbasierte Inhibitoroptimierung. Zudem besitzen diese Fragmente erwiesenermaßen eine bessere Löslichkeit, was wie beschrieben (Kapitel 2.5) ein zunehmend wichtigeres Kriterium bei der Erstellung von Fragment-Bibliotheken ist.

Die hier gezeigte Erschließung eines neuen chemischen Strukturraums bietet die Chance neue Ansatzpunkte für die Inhibitorentwicklung zu entdecken. Derzeit wird viel über das Für und Wider der 3D-Fragmente diskutiert. Es werden viele Hoffnungen und Erwartungen formuliert.¹⁷⁹ Ob die oftmals dreidimensionalen Naturstofffragmente wirklich besser / sinnvoller sind kann zum jetzigen Zeitpunkt noch niemand erfassen. Aber was wir demonstrieren konnten ist, dass diese Fragmente anders sind und sich daraus ganz neue Möglichkeiten ergeben.

Experienteller Teil

6 Experimenteller Teil

6.1 Abkürzungen

Ac	Acetyl
ADMET	<i>Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicology</i>
ADP	Adenosindiphosphat
AlogP	Atombasiert berechneter Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient
ATF2	<i>Activating transcription factor 2</i>
ATP	Adenosintriphosphat
Boc ₂ O	Di-tert-butylidicarbonat
BOG	<i>n-Octyl-β-D-glucoside</i>
CDC25A	<i>Cell division cycle 25 homolog A</i>
CDK	<i>Chemical Development Kit</i>
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DTE	1,4-dithio- <i>D,L</i> -threitol
DTT	Dithiothreitol
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FBDD	<i>Fragment-based drug design</i>
FRET	Förster-Resonanzenergietransfer
GST-Tag	<i>Glutathion-S-Transferase-Tag</i>
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
HTRF	<i>Homogenous Time Resolved FRET</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IPTG	Isopropyl-β-D-thiogalactopyranosid
LB-Medium	<i>lysogeny Broth</i> -Medium
LE	Ligandeneffizienz
Me	Methyl
MES	2-(<i>N</i> -Morpholino)ethansulfonsäure
MKK6	<i>Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 6</i>
MOPS	3-(<i>N</i> -Morpholino)propansulfonsäure

Mptp	<i>Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase</i>
NMR	Kernspinresonanz-Messung (<i>nuclear magnet resonance</i>)
NP	Naturstoff (<i>natural product</i>)
OMTS	<i>[(3-Chlorobenzyl)(5-[(3,3-diphenylpropyl)sulfamoyl]thiophen-2-yl-methyl)amino](oxo)acetic acid</i>
PCA	Hauptkomponentenanalyse (<i>principal component analysis</i>)
pK _a	Negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante K _a
ppm	<i>parts per million</i>
Ptp1B	<i>Protein tyrosine phosphatase 1B</i>
PyBop	(Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat
rpm	Umdrehungen pro Minute (<i>revolutions per minute</i>)
SDS-PAGE	Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese
SHP2	<i>SH2 domain containing phosphatase</i>
TB-Medium	<i>Terrific Broth-Medium</i>
TEV	<i>Tobacco Etch Virus</i>
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
VHR	<i>VH1-related phosphatase</i>
VPTP	<i>Vascular endothelial protein tyrosine phosphatase</i>

6.2 Material, Messmethoden und Hilfsmittel

Sämtliche **Zahlenwerte** sind in der amerikanischen Schreibweise wiedergegeben mit PUNKT als Dezimaltrennung und KOMMA als Tausenderkennzeichnung. Beispiel: 1,000.00 entspricht der Zahl Eintausend.

Die **synthetisierten Substanzen** wurden mit Hilfe der Software *ChemBioDraw Ultra 12.0* benannt. Die systematischen Namen sind daher in der englischsprachigen Benennung angegeben.

Alle **Fragmente, Reagenzien und Lösungsmittel** wurden von Arcros Organics, Alfa Aesar, Fisher Scientific, Fluka, Sigma Aldrich, Chembridge, Merck, oder von den im Text angegebenen Anbietern bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle Reaktionen in denen kein Wasser Bestandteil des Reaktionsgemisches war, wurden unter einer Inert-Atmosphäre aus Argon durchgeführt. Glasgeräte wurden vor dem Einsatz im Hochvakuum ausgeheizt und nach dem Abkühlen mit Argon gespült.

Es wurden **Kristallisationsplatten** (Easy X-tal, 24 well) der Firma Quiagen GmbH verwendet.

Der **HTRF[®]-Assay** wurde mit Reagenzien von Cisbio Bioassays und New England Biolabs auf weißen 384-Mikrotiterplatten (Greiner Bio-One GmbH) mit einem Kavitätvolumen von 25 μL ausgeführt.

¹H-NMR und ¹³C-NMR-Spektren wurde an einem *Bruker DRX400* (400 MHz), *Bruker DRX500* (500 MHz) oder *INOVA500* (500 MHz) aufgenommen, wobei die Proben in CDCl_3 , D_2O oder CD_2Cl_2 gelöst waren. Die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen (δ) beziehen sich auf das jeweilige Restsignal des nicht deuterierten Lösungsmittels oder des im deuterierten Lösungsmittel als Standard enthaltenen Tetramethylsilan (TMS); Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: br s (breites Singulett), s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeltes Dublett), t (Triplet), dt (Doppeltes Triplet), q (Quartett), m (Multiplet); Kopplungs-konstanten (J) sind in Hertz (Hz) angegeben.

Schmelzpunkte wurden an einer *Schmelzpunktapparat B-540* der Firma Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

Hochaufgelöste Massenspektren wurden mit Hilfe eines *LTQ Orbitrap Acceka HPLC*-Systems aufgenommen (HPLC-Säule: *Hypersyl GOLD*, 50 mm x 1 mm, Partikel-Größe 1.9 µm, Ionisierungsmethode: ESI (Elektrosprayionisierung)).

Für die Aufreinigung per **MS-gekoppelter präparative HPLC** wurde ein *Agilent 1100 System*, verbunden mit einem *Agilent MSD VL Massenspektrometer* und einem Fraktionssammler verwendet. Es wurde jeweils ein Gradient von Wasser versetzt mit 0.1% TFA und Acetonitril verwendet, angepasst an das Elutionsverhalten des jeweiligen Syntheseprodukts.

Optische Drehwerte wurden an einem *Schmidt & Haensch Polartronic HH8* Polarimeter ermittelt und sind auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie (589 nm) bezogen. Die Konzentration in g/100 mL und das verwendete Lösungsmittel sind jeweils angegeben.

Für die **präparative Säulenchromatographie** wurde Kieselgel der Firma Acros mit der Korngröße 35-70 µm verwendet.

Mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumplatten der Firma Merck dienen der **Dünnschichtchromatographie (DC)**. Laufmittel und Retentionswerte (R_f) sind für die jeweilige Substanz angegeben.

6.3 Kristallographie

6.3.1 Expression und Aufreinigung von p38 α MAP Kinase

P38 α MAP Kinase wurde in BL21 (DE3) Rosetta *E. coli* nach einer publizierten Vorschrift exprimiert.¹⁸⁰ Zusammenfassend erfolgte die Aufreinigung des Proteins zunächst mit Hilfe einer Ni-NTA-Säule. Anschließend wurde durch Zusatz von Thrombin der His-Tag abgetrennt. Nach Dialyse, Ionenaustausch und einer abschließenden Größenausschlusschromatographie (Gelfiltration, FPLC-System ÄKTApurifier™, GE Healthcare) wurde das Protein zu ~13 mg/mL konzentriert (Millipore Centricon®) und bei -80°C aufbewahrt.

Puffer

Ni-Säule: Puffer-A (50 mM Tris, 500 mM NaCl, 25 mM Imidazol, 5 % (v/v) Glycerol, pH = 8.0)

Puffer-B (Puffer-A + 500 mM Imidazol)

Dialyse: Dialyse-Puffer (25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 5 % (v/v) Glycerol, pH = 7.0)

Ionenaustausch: Puffer-QA (25 mM HEPES, 1 mM DTT, 5 % (v/v) Glycerol, pH = 7.0)

Puffer-QB (Puffer-QA + 1 M NaCl, pH = 7.0)

Gelfiltration: Gelfiltrationspuffer (20 mM HEPES, 50 mM NaCl, 10 mM DTT, 100 mg/L Methionin, 5 % (v/v) Glycerol, pH = 7.1)

Für die Expression wurde zunächst mit einer Pipettenspitze ein Teil des Glycerolstocks 1103 in 20 mL LB-Medium (inkl. Ampicillin) überführt und bei 37 °C für 24 Stunden geschüttelt. Diese Vorkultur wurde in 2 L LB-Medium überführt und in regelmäßigen Abständen die optische Dichte ermittelt bis diese einen Wert von 0.5 erreichte. Anschließend wurde die Expression durch

Zugabe von 1 mM Isopropyl- β -D-thiogalactopyranosid (IPTG) induziert und der Kolben bei 18 °C für 16 Stunden geschüttelt.

Die Zellen wurden anschließend mit einer *Avanti J-26 XP*-Zentrifuge bei 5500 rpm und 4 °C für 45 Minuten sedimentiert. Das Bakterien-Pellet wurde in Zentrifugenröhren (Falcon[®]) überführt, mit 15 mL Lysepuffer vermischt und bei -80 °C eingefroren.

Die Pellets wurden aufgetaut und mit Lysepuffer auf 25 mL verdünnt. Nach Zugabe von 15 μ L Benzonase und 2.5 mL Lysozymlösung (10 mg/mL) wurde die Mischung für 15 Minuten bei 0 °C inkubiert und im Anschluss mit Hilfe eines *Ultraturrax* und eines *Microfluidizer* lysiert. Danach wurden die festen Bestandteile für 45 Minuten bei 20,000 rpm in der *Avanti J 25* (JA 25.50) sedimentiert.

Für den ersten Aufreinigungsschritt wurde das mit einem His-Tag versehene Protein zunächst auf eine Ni-NTA-Säule geladen (Puffer A) und eluiert (Puffer B, Gradient über 30 Minuten, Flußrate 1.5 mL/min).

Anschließend wurde das Proteingemisch durch eine Dialyse umgepuffert (Dialyseschlauch, 3-mal bei 4 °C) und über Nacht bei 4 °C mit 8 mg Thrombin (0.2 U/mg) versetzt, um den His-Tag zu entfernen.

Nachdem die Lösung zunächst zentrifugiert und dann eingeeengt wurde (Centricon[®], 4,200 rpm, 4 °C, 20 min), erfolgte eine Ionenaustauschchromatographie über eine *HiTr30Q*-Säule. Die Proteinlösung wurde erneut eingeeengt und im Anschluss mit Gelfiltrationspuffer verdünnt.

Die Größenausschlusschromatographie erfolgte mit einer Flussrate von 2 mL/min über eine *Superdex[®] 75 10/300 GL*-Gelfiltrationssäule (GE Healthcare). Abschließend wurde das Protein auf 13.8 mg/mL konzentriert.

6.3.2 Kristallisation von p38 α MAP Kinase

6.3.2.1 Finale Soakingexperimente

Der überwiegende Teil der präsentierten Kristallstrukturen entstand durch *soaken* der Fragmente in stabile p38 α -Kristalle. Die Kristalle wurden durch Kokristallisation von p38 α mit einem Typ-IV-Inhibitor (RL87)¹³⁵ als Stabilisator anstelle des häufig verwendeten BOG erzeugt. Dazu wurden 100 μ L des isolierten Proteins (13 mg/mL) mit 1 μ L einer 100 mM Stocklösung von RL87 für eine Stunde auf Eis inkubiert. Die Kristallisation erfolgte mit Hilfe der *hanging drop*-Dampfdiffusionsmethode. Dazu wurden 1 μ L der Reservoirlösung (100 mM MES, pH 6.3-6.6, 19-24 % PEG 4000) mit 3 μ L der Protein-Inhibitor-Mischung vereinigt. Die Bildung von großen Kristallen mit hoher Quantität und großer Qualität erfolgte spontan. Beispielhafte Kristalle sind in Abbildung 4.2.2 abgebildet.

Die so erhaltenen Kristalle wurden im nächsten Schritt in einen frischen 1.5 μ L-Tropfen der Reservoirlösung überführt und mit 0.1 μ L (300 mM – 1 M in DMSO) einer Fragmetlösung für mindestens 12 Stunden inkubiert.

6.3.3 Expression und Kristallisation von DAPK3

Das Plasmid mit dem DAPK3-Expressionsvektor wurde vom *Structural Genomics Consortium* (SGC) in Oxford bezogen.

Die Sequenz und eine englischsprachige Zusammenfassung der im Folgenden beschriebenen Expressions- und Aufreinigungsbedingungen (inklusive Pufferzusammensetzungen) sind im Anhang (7.5) zu finden.

Zunächst erfolgte eine Plasmidpräparation (Minipräparation), um das erhaltene Plasmid zu vervielfältigen. Zur Transfektion der Plasmid-DNA wurden dazu XL10-Zellen auf Eis aufgetaut (~ 250 μ L) und das Plasmid mit 10 μ L ddH₂O verdünnt und durch Zentrifugation sedimentiert. Anschließend wurden 2.5 μ L des Plasmids zu den Zellen gegeben, die Mischung für 30 Minuten bei 0 °C inkubiert und dann für 60 Sekunden bei 42 °C im Wasserbad erhitzt. Im

Anschluss wurde es wieder für 5 Minuten auf Eis gelagert, bevor 100 µL Soc-Medium zugegeben und bei 37 °C inkubiert wurde.

Dann wurden die Zellen auf 2 Agar-Platten mit LB-Medium (inklusive 50 mg/L Kanamycin) gegeben und über Nacht bei 37 °C gelagert.

Am nächsten Tag wurde von jeder Platte ein Klon in 15 mL TB-Medium überführt und dieses über Nacht bei 37 °C geschüttelt.

Am nächsten Morgen wurden die Zellen bei 4500 rpm für 10 Minuten sedimentiert und in drei Eppendorf-Röhrchen aufgeteilt. Die Minipräparation erfolgte nach der Anleitung der Firma Quiagen (*QIAprep Spin Miniprep Kit*). Auf diese Weise konnten 18.6 µg der Plasmid-DNA gewonnen werden. Die Plasmid-Sequenz wurde (von der Firma *GATC Biotech*) analysiert und stimmt mit der vom SGC Oxford angegebenen Sequenz überein.

Zur Expression von DAPK3 wurden 50 µL BL21 (DE3)-Zellen auf die oben beschriebene Art transformiert (2.5 µL Plasmid-DNA, 50 µL Soc-Medium) und von 4 Klonen eine Vorkultur angesetzt. Aus diesen wurden 4 Glycerolstocks hergestellt (1109-1112, AG Rauh).

Für eine Testexpression wurden je 2 mL der Vorkultur in 50 mL TB-Medium überführt. Da die Zellen mit dem DAPK3-Plasmid langsam wachsen, wurden sie über Nacht bei 37 °C geschüttelt.

Die Zellen wurden anschließend mit einer *Avanti J-26 XP*-Zentrifuge bei 5500 rpm und 4 °C für 45 Minuten sedimentiert. Das Bakterien-Pellet wurde in Zentrifugenröhren (Falcon[®]) überführt, mit Lysepuffer vermischt und bei -80 °C über Nacht eingefroren.

Das Bakterien-Pellet wurde in 4.5 mL Lysepuffer resuspendiert und nach Zugabe von 500 µL Lysozym-Lösung (10 mg/mL) und 5 µL Benzoase für 30 Minuten auf Eis inkubiert. Im Anschluss wurden die Zellen mit Hilfe eines *Ultraturrax* und eines *Microfluidizer* lysiert. Danach wurden die festen Bestandteile für 20 Minuten bei 4,500 g sedimentiert. Der Überstand wurde auf eine Ni-NTA-Säule gegeben und das Protein mit 1.5 mL Elutionspuffer von der Säule eluiert. Die Analyse der Testexpression erfolgte durch eine

Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE, Abbildung 6.3.1).

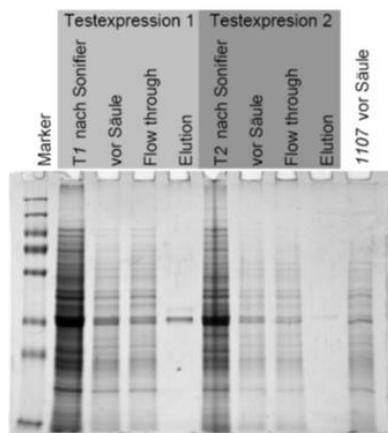


Abbildung 6.3.1: SDS-PAGE-Analyse der DAPK3-Testexpression. Testexpression 1 zeigt eine hohe Expressionsrate des gewünschten Proteins, bei Testexpression 2 hingegen ist die Expressionsrate niedrig.

Nach erfolgreicher Testexpression wurden von drei Vorkulturen jeweils 23 mL in 2 L TB-Medium (inklusive 50 mg/L Kanamycin) überführt. Nach 6.5 bis 11 Stunden zeigten die Kulturen eine optische Dichte (OD) von ~2 und es erfolgte die Zugabe von 0.5 mM IPTG. Danach wurden die Kulturen über Nacht bei 25 °C geschüttelt. Die Zellen wurden anschließend mit einer *Avanti J-26 XP*-Zentrifuge bei 5500 rpm und 4 °C für 45 Minuten sedimentiert. Das Bakterien-Pellet wurde in Zentrifugenröhren überführt, mit Lysepuffer vermischt und bei -80 °C über Nacht eingefroren.

Die Bakterien-Pellets wurden aufgetaut, vereint, in 30 mL Puffer A resuspendiert und nach Zugabe von 15 µL Benzoase für 15 Minuten auf Eis inkubiert. Im Anschluss wurden die Zellen mit Hilfe eines *Ultraturrax* und eines *Microfluidizer* lysiert.

Der erste Aufreinigungsschritt erfolgte mittels einer Ni-NTA-Säule, gefolgt von einer Dialyse unter Zugabe von 500 µL *Tobacco Etch Virus* (TEV)-Protease (3 mg/mL) über Nacht bei Raumtemperatur. Die Proteinlösung wurde erneut über eine Ni-NTA-Säule aufgereinigt, wobei diesmal der Durchfluss fraktioniert wurde.

Die Größenausschlusschromatographie erfolgte mit einer Flussrate von 2 mL/min über eine *Superdex*[®] 75 10/300 GL-Gelfiltrationssäule (GE Healthcare). Abschließend wurde das Protein auf 12 mg/mL konzentriert, ein Teil für die Ermittlung von Kristallisationsbedingungen verwendet und der Rest mit 15 % Glycerol versetzt und bei -80 °C gelagert.

Für die Kristallisationsexperimente wurden je 140 µL isoliertes Protein (12 mg/mL) entweder ohne Inhibitor (apo), oder mit 1.2 µL Staurosporin (100 mM) bzw. 1.8 µL (100 mM) Sunitinib auf Eis inkubiert. Anschließend wurde dieses Protein mit Hilfe eines *Phoenix*-Pipettierroboters auf je 10 Platten mit 96 x 3 Kavitäten verteilt, mit entsprechenden Pufferlösungen (*Quiagen* Core I-IV, Cryo suite) vereint und bei 4 °C beziehungsweise 20 °C in einem *Rock Imager* überwacht.

Für das Apo-Protein und den DAPK3-Staurosporin-Komplex konnte keine Kristallbildung beobachtet werden. Für den DAPK3-Sunitinib-Komplex allerdings erfolgte eine Kristallbildung bei fünf der getesteten Bedingungen.

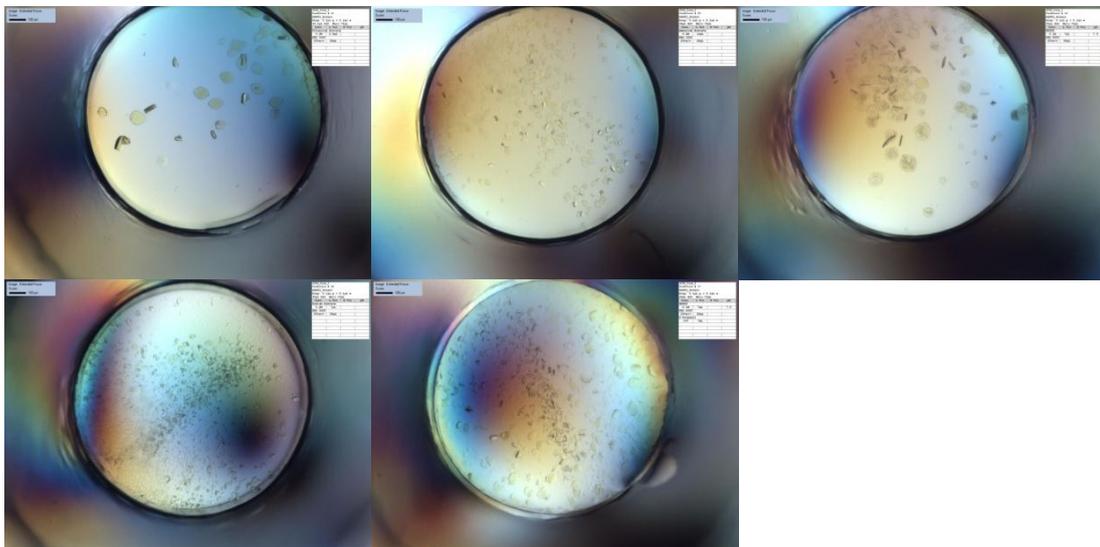


Abbildung 6.3.2: 5 Erfolgversprechende Kristallisationsbedingungen für DAPK3-Sunitinib-Komplexkristalle.

Die Bedingung unter der die größten Kristalle wuchsen wurde ausgewählt und in einem verfeinerten Screening konnte DAPK3 gemeinsam mit Sunitinib kristallisiert werden. Für die genauen Bedingungen und die Ergebnisse siehe die Kapitel 4.2.5 und 7.5.

6.3.4 Strukturbestimmung

Um die jeweiligen Kristalle vor der mechanischen „Zerstörung“ während des Einfrierens zu schützen, wurden sie vorher für zwei bis drei Sekunden in eine Mischung aus Reservoirlösung mit 20 % Glycerol getaucht.

Die Kristalle wurden an der PX10SA-Einheit der *Swiss Light Source* (SLS, Paul-Scherer Institut Villigen, Schweiz) vermessen und aus den generierten Diffraktionsbildern die Elektronendichten berechnet. Prozessierung und Skalierung erfolgten mit XDS und XSCALE.¹⁸¹ Ein Molekularer Ersatz konnte mit Hilfe der PHASER-Software und einer publizierten p38 α -Struktur (PDB-Eintrag: 1ZYJ) als Templat durchgeführt werden.¹⁴⁴ Für den visuellen Abgleich der Elektronendichte mit der Proteinstruktur und deren manuelle Überlagerung konnte das Programm COOT genutzt werden.^{182,183} Die finale Verfeinerung der Struktur erfolgte mit REFMAC.¹⁸⁴ Der Dundee-PRODRG2-Server diente zur Berechnung der Oberflächentopologie der Liganden.¹⁸⁵ Abschließend wurden die Strukturen mit PROCHECK validiert.¹⁸⁶ Sämtliche Abbildungen wurden mit COOT¹⁸³, MOE¹⁸⁷ oder PyMol¹³² erstellt. Die Statistiken zur Lösung der Kristallstrukturen sind im Anhang zu finden (Tabelle 7.9.1 und Tabelle 7.9.2).

6.4 Biochemische Evaluierung

6.4.1 Aktivierung von p38 α MAP Kinase **

Die Aktivierung erfolgte nach einem Protokoll von Sullivan *et al*^{188,189}, mit Hilfe der MAP Kinase Kinase 6 (MKK6).^{55,56} Zu diesem Zweck wurden zu 100 μ L p38 α (14.4 mg/mL), 41.6 μ L MKK6 (1.4 mg/mL) und 858.5 μ L Aktivierungspuffer (50 mM Tris-Puffer [pH = 7.4], 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.001 % Tween 20, 1 mM ATP) gegeben und für 90 Minuten bei 37 °C in einem Thermozyklers geschüttelt. Zur Entfernung des ATPs aus dem Reaktionsansatz wurde über Nacht eine Dialyse durchgeführt (25 mM Tris-Puffer [pH = 8.0],

** Die Aktivierung wurde von Martin Termathe im Rahmen seiner Masterarbeit durchgeführt (siehe Referenz)

150 mM NaCl und 10 % (v/v) Glycerol). Anschließend wurde das aktivierte Protein auf 200 ng/ μ L konzentriert und bei -80 °C gelagert.

6.4.2 Aktivitätsbasierte IC₅₀-Bestimmung mit p38 α MAP Kinase

Die Inkubation des aktivierten Proteins in HTRF-Puffer (4 ng/Kavität), mit dem zu untersuchenden Fragment erfolgte für 90 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe des Substrats (200 ng/well ATF2 mit GST-Tag, *Activating transcription factor 2* mit *Glutathion-S-Transferase-Tag*, New England Biolabs GmbH) gestartet und nach 15 Minuten durch die Zugabe eines EDTA-haltigen Puffers mit einem Europium-Kryptat markierten Antiphosphotyrosin-Antikörpers (4 ng/L) und 12.5 nM eines Anti-GST-Antikörper, markiert mit dem Fluorophor D2, gestoppt. Um die Phosphorylierung des Substrats zu bestimmen, wurde der FRET (Förster-Resonanzenergietransfer) zwischen Europium-Kryptat und D2 gemessen. Dazu wurde die Fluoreszenz der Proben bei einer Wellenlänge von 620 nm (Europium-Antikörper) und 665 nm (D2-Antikörper) 60 μ s nach Anregung (317 nm) mit Hilfe eines *Tecan infinite M1000* gemessen.¹⁵⁶ Die IC₅₀-Werte der Inhibitoren wurden durch Annäherung der Quotienten der Emissionen (620 nm/665 nm), bei 8 verschiedenen Inhibitorkonzentrationen, an eine 4-Parameter-Hill-Gleichung mit XLfit bestimmt. Jeder IC₅₀-Wert wurde durch 3-fach oder 4-fach-Bestimmung ermittelt. Ein Beispiel für eine Mikrotiterplatte mit Angaben der Verdünnungsreihen ist in Abbildung 7.7.1 dargestellt. Abbildung 4.3.5 zeigt 3 beispielhafte Messungen und die Kristallstruktur für das Naturstofffragment **3**.

6.4.3 IC₅₀-Bestimmung in biochemischen Phosphatase-Assays^{††}

Die Assays wurden wie in der Literatur beschrieben unter Verwendung eines automatisiertem Systems bestehend aus einem *ZyMark SciClone ALH 500* in

^{††} Die Assays wurden im Rahmen früherer Untersuchungen von Waldmann *et al* durchgeführt und die Werte aus der internen Datenbank übernommen.

Verbindung mit einem *Twister II* und eines *Bio-Tek Power Plattenleser 420* durchgeführt.^{36,42,175,190} Das Reaktionsvolumen betrug 10 μL . Nach einer 10 bis 15-minütigen Präinkubation wurde die Katalysereaktion durch Zugabe von 5 μL *p*-Nitrophenylphosphat zu 5 μL einer Lösung des entsprechenden Enzyms gestartet. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde aus der Steigung der Absorptionsänderung (405 nm) bestimmt und auf die Kontrollwerte ohne Inhibitor bezogen. IC_{50} -Werte wurden aus 3 linearen Extrapolationen der Reaktionsgeschwindigkeit als Funktion des Logarithmus der Konzentration bestimmt. Alle gepufferten Lösungen enthielten 2 mM DTE (1,4-dithio-*D,L*-threitol) und 0.03 % (v/v) des Detergenzes NP-40. Die Pufferzusammensetzungen waren: 50 mM Tris, 50 mM NaCl, 0.1 mM EDTA im Fall von Cdc25A, oder 30 mM HEPES, 50 mM NaCl, 2.5 mM EDTA im Fall von Ptp1b, MptpA und MptpB, oder 30 mM MOPS, 5 mM EDTA im Fall von VHR. Die Konzentrationen des Enzyms waren 50 nM im Fall von Cdc25A und 1 nM für alle anderen Phosphatasen. Alle Werte wurden in 4-fach Messungen bestimmt (*Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatases A/B (MptpA, MptpB), vascular endothelial protein tyrosine phosphatase (V-PTP), cell division cycle 25 homolog A (CDC25A), VH1-related phosphatase (VHR), SH2 domain containing phosphatase (SHP2), protein tyrosine phosphatase 1B (Ptp1B)).

6.5 Synthese

6.5.1 Cytisinderivate

Allgemeine Vorschrift 1: N-Acylierung von Cytisin¹⁴⁹ (b)

Eine Lösung des entsprechende Säurechlorids (1.1 Äquivalente) in Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur tropfenweise in ein Gemisch aus Cytisin (1 Äquivalent) in Dichlormethan und 10 % (w/v) Natriumhydroxid in Wasser (5 Äquivalente) gegeben.¹⁴⁹ Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und anschließend Wasser hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Die finale Aufreinigung erfolgte entweder mit Hilfe einer Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1), oder per präparativer HPLC.

Allgemeine Vorschrift 2: Hydrierung der Nitrogruppe zu einem primärem Amin¹⁵¹ (e)

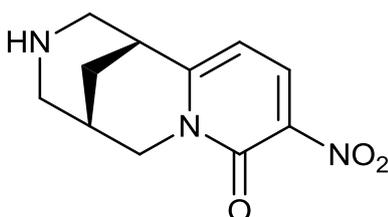
Eine Lösung von 9-Nitrocytisin und Palladium auf Kohle (Pd/C, 10 %) wurden in entgastem, trockenen Methanol gelöst und unter Wasserstoffatmosphäre für 7 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Pd/C-Gemisch durch Abfiltrieren durch eine Schicht Kieselgur (Celite[®]) entfernt und mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und die finale Aufreinigung des Produkts erfolgte mit Hilfe der präparativen HPLC.

Allgemeine Vorschrift 3: Hydrierung des Ringsystems¹⁴⁹ (d)

Ein Gemisch des Cytisinderivats und Platin(IV)dioxid (PtO₂, 0.2 Äquivalente) in entgastem, trockenen Methanol wurde unter Wasserstoffatmosphäre für 12 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Platindioxid durch Abfiltrieren durch eine Schicht Kieselgur (Celite[®]) entfernt und mit CH₂Cl₂ und Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und die

finale Aufreinigung des Produkts erfolgte per Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

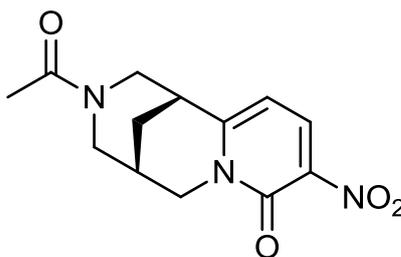
***N*-(1*R*,5*S*)-1,2,3,4,5,6-Hexahydro-1,5-methano-8*H*-pyrido[1,2*a*][1,5]diazocin-8-one-4-(trifluoromethyl) benzamide (12)**



Einer publizierten Vorschrift folgend¹⁵² wurden in eine gekühlte Lösung von 500 mg Cytisin in 0.75 mL konzentrierter Schwefelsäure 0.6 mL (9.5 mmol) konzentrierte Salpetersäure (HNO₃) getropft und für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Ammoniumhydroxid (NH₄OH) gestoppt und auf einen pH-Wert von 9-10 eingestellt. Anschließend wurde die Lösung mit Dichlormethan (CH₂Cl₂) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat (Na₂SO₄) getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 1.5 mL konzentrierter Salzsäure (HCl) gelöst und für 15 Minuten unter Rückfluss gekocht und anschließend mit wässrigem konzentriertem Ammoniak (NH_{3(aq)}) neutralisiert. Die nach Extraktion mit CH₂Cl₂ erhaltene Mischung aus 9- und 11-Nitrocytisin wurde säulenchromatographisch getrennt (konz. NH_{3(aq)}/MeOH/CH₂Cl₂; 1:10:89). Die Ausbeuten für 9-Nitrocytisin und 11-Nitrocytisin betragen 69 % und 4 %. Die analytischen Daten der Substanzen waren in Übereinstimmung mit den publizierten Daten.¹⁵²

DC: (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.33 HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₁H₁₄N₃O₃: 236.10297, gefunden: 236.10326.

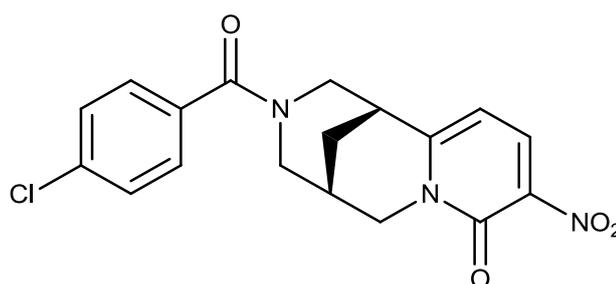
(1*R*,5*S*)-3-Acetyl-9-nitro-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (13)



Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt in einer Ausbeute von 83 % als gelbliches Pulver erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.38; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 21.1, 13.5 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 18.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, *J* = 26.7, 12.3 Hz, 2H), 3.39 (dd, *J* = 30.4, 13.1 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.80 (dd, *J* = 36.7, 13.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.98 (d, *J* = 16.6 Hz, 4H), 1.72 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) Gemisch von Rotameren δ 170.04, 157.56, 138.38, 137.86, 103.94, 102.74, 52.93, 52.51, 50.50, 50.35, 47.86, 47.56, 36.04, 35.45, 31.34, 27.49, 27.10, 25.59, 21.59, 21.20, HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₃H₁₆N₃O₄: 278.11353, gefunden: 278.11396.

***N*-(1*R*,5*S*)-9-Nitro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-8*H*-pyrido[1,2*a*][1,5]diazocin-8-one-4-chloro benzamide (14)**

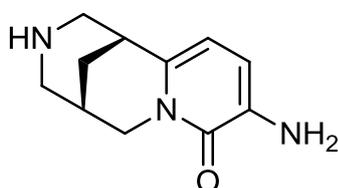


Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde dieses Produkt nach Aufreinigung mit Hilfe der präparativen HPLC in einer Ausbeute von 64 % als weißes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 286.7 °C, DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.64, Drehwert: [α]_D²⁰ = -247° (c = 1.0 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) breite Signale aufgrund von Rotameren δ 8.33 (bs, 1H), 7.40 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 7.04 (bs,

2H), 6.23 (bs, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.92 (bs, 2H), 3.16 (m, 3H), 2.59 (bs, 1H), 2.10 (q, $J = 13.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2) Gemisch von Rotameren δ 170.29, 157.91, 155.18, 138.11, 136.26, 135.69, 133.71, 129.20, 129.00, 128.69, 103.79, 54.40, 54.13, 53.86, 53.59, 53.32, 50.37, 48.72, 36.12, 27.80, 25.77; HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 374.09021, gefunden: 374.09011.

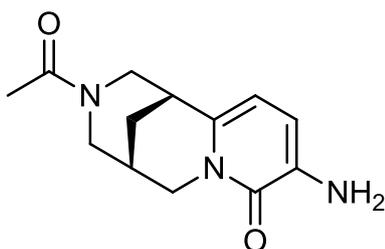
(1*R*,5*S*)-9-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (15)



Der allgemeinen Vorschrift 2 folgend wurde das Produkt in einer Ausbeute von 99 % als rötlicher amorpher Feststoff erhalten.

DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, v/v): $R_f = 0.11$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.80 (dd, $J = 134.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 3.37 (dd, $J = 13.0, 2.7$ Hz, 2H), 3.30 (dd, $J = 13.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.03 (q, $J = 13.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 159.67, 148.02, 133.91, 119.28, 117.93, 115.04, 107.63, 49.49, 49.26, 48.38, 31.66, 24.72, 22.65; HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$: 206.12879, gefunden: 206.12881.

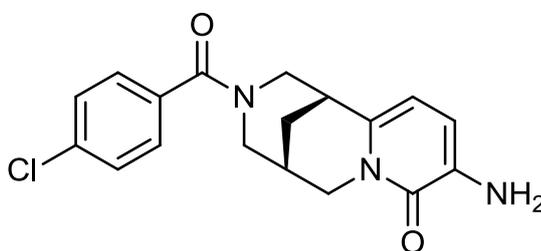
(1*R*,5*S*)-3-Acetyl-9-amino-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (16)



Der allgemeinen Vorschrift 2 folgend wurde das Produkt in einer Ausbeute von 98 % als rotes Öl erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.46; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) Gemisch von Rotameren δ 7.86 (ddd, *J* = 23.4, 22.8, 7.7 Hz, 1H), 6.55 (ddd, *J* = 11.6, 7.8, 3.3 Hz, 1H), 4.67 (ddd, *J* = 22.2, 15.5, 10.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 72.0, 14.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 15.5, 9.5 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 24.4, 13.8 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 24.2, 13.3 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 14.7, 13.3, 3.9 Hz, 3H), 2.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) Gemisch von Rotameren δ 190.10, 189.46, 173.22, 172.88, 163.03, 162.67, 159.29, 151.17, 150.91, 134.28, 134.13, 117.85, 114.95, 107.04, 106.84, 53.69, 52.45, 50.17, 49.93, 48.94, 47.83, 34.97, 34.83, 34.55, 27.32, 27.08, 24.72, 24.66, 20.39, 19.94; HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₁₃H₁₇N₃O₂: 248.13935, gefunden: 248.13952.

***N*-(1*R*,5*S*)-9-Amino-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-8*H*-pyrido[1,2*a*][1,5]diazocin -8-one-4-chloro benzamide (17)**

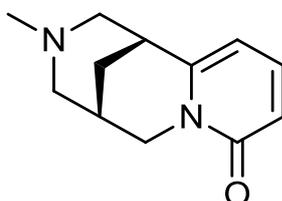


Der allgemeinen Vorschrift 2 folgend wurde das Produkt in einer Ausbeute von 95 % als weißes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt.: 74.6°C; DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.56; Drehwert: [α]_D²⁰ = -114° (c = 1.2 in H₂O); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 2:3 Gemisch von Rotameren δ 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.4H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.6H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.8H), 7.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1.2H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.8H), 6.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.2H), 6.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.4H), 6.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.6H), 4.45 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.4H), 4.20 (d, *J* = 15.4 Hz, 0.6H), 3.92 – 3.33 (m, 4H), 3.17 (dd, *J* = 28.4, 13.5 Hz, 2H), 2.62 (bs, 0.6H), 2.37 (bs, 0.4H), 2.06 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H); ¹³C NMR Gemisch von Rotameren (101

MHz, D₂O) δ 172.53, 172.19, 159.49, 159.30, 150.85, 150.50, 136.20, 134.22, 133.79, 132.69, 132.39, 129.51, 128.97, 128.17, 127.91, 118.55, 118.22, 118.07, 115.17, 107.48, 107.08, 55.09, 53.99, 50.35, 49.92, 49.72, 48.52, 35.15, 34.90, 27.76, 27.42, 24.89, 24.81; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₁₈O₂N₃Cl: 344.11603, gefunden: 344.11712.

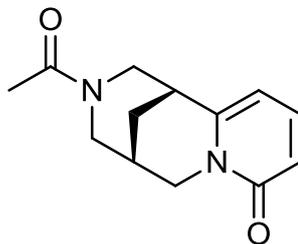
Methylcytisin / (1*R*,5*S*)-3-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido [1,2-*a*] [1,5] diazocin-8(2*H*)-one (18)



Ein Gemisch aus Cytisin (100 mg), Formaldehyd (1.5 Äq), Zink-Pulver (2 Äq), und Essigsäure (4 Äq) in Wasser wurden für 4 Stunden bei 30 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch durch die Zugabe von Ammoniak (NH₃, aq) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (CH₂Cl₂) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat (Na₂SO₄) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und die finale Aufreinigung erfolgte per präparativer HPLC. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 48 % als weises Pulver erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.36; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.09 (m, 2H), 6.36 (tdd, *J* = 9.1, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 5.96 – 5.48 (m, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (dddd, *J* = 24.8, 15.2, 6.7, 2.3 Hz, 2H), 2.89 – 2.72 (m, 2H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.58 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.86, 163.68, 151.69, 151.54, 138.81, 116.85, 116.45, 105.14, 104.85, 79.91, 62.70, 62.37, 58.87, 57.94, 50.18, 46.37, 35.63, 35.00, 28.14, 28.09, 26.46, 25.60; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₂H₁₇N₂O: 205.13354, gefunden: 205.1335.

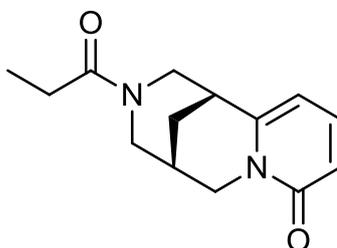
(1*R*,5*S*)-3-Acetyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (19)



Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt in einer Ausbeute von 93 % als gelblicher Feststoff erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.40; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, *J* = 15.5, 8.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 51.5, 13.1 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.90 – 3.72 (m, 2H), 3.35 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.76 (dd, *J* = 20.1, 13.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 4H), 1.66 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) Gemisch von Rotameren δ 169.87, 169.77, 163.57, 163.39, 148.78, 148.71, 139.29, 138.70, 117.88, 117.43, 109.99, 106.09, 105.11, 53.90, 52.70, 49.09, 49.07, 48.64, 47.66, 35.18, 34.53, 27.79, 27.59, 26.26, 26.15, 21.54, 20.98; HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₁₃H₁₇N₂O₂: 233.12845 gefunden. 233.12871.

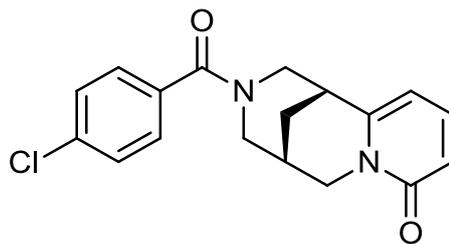
(1*R*,5*S*)-3-Propionyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (20)



Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt nach säulenchromatischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 90 % als weißer Feststoff erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.40; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 18.4, 6.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 44.5, 12.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 19.3, 16.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 26.6, 21.9 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.28 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.76 (dd, *J* = 19.8, 13.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 0.89 (dt, *J* = 52.0, 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) Gemisch von Rotameren δ 173.30, 163.58, 163.44, 148.87, 148.80, 139.38, 138.74, 117.88, 117.37, 106.14, 105.20, 52.95, 51.71, 49.13, 48.87, 47.88, 35.19, 34.60, 29.84, 27.76, 27.58, 26.34, 26.05, 9.39; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₄H₁₈O₂N₂: 247.14410, gefunden: 247.14429

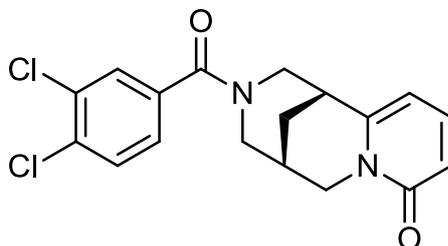
***N*-(1*R*,5*S*)-1,2,3,4,5,6-Hexahydro-1,5-methano-8*H*-pyrido[1,2*a*][1,5]diazocin-8-one-4-chloro benzamide (21)**



Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt in 92 % Ausbeute als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.67; Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -180^\circ$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2:3 Gemisch von Rotameren δ 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.3H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.7H), 7.30 – 7.12 (m, 1H), 6.80 (bs, 2H), 6.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.89 (bs, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.13 (bs, 1H), 3.77 (bs, 2H), 3.07 (d, *J* = 79.7 Hz, 3H), 2.46 (bs, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.18 (bs, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) Gemisch von Rotameren δ 169.68, 163.21, 148.04, 138.79, 131.97, 131.71, 131.45, 131.19, 127.02, 126.87, 125.36, 124.70, 122.54, 120.37, 117.91, 105.31, 54.27, 48.85, 34.79, 27.61, 26.27; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₁₈ClN₂O₂: 329.10513; gefunden: 329.10573.

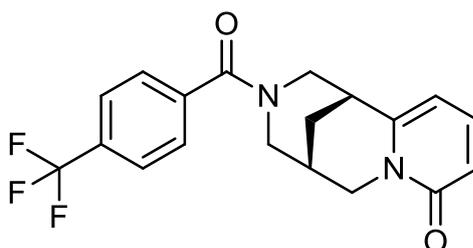
**(1*R*,5*S*)-3-(3,4-Dichlorobenzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5 methanopyrido
[1,2-*a*] [1,5]diazocin-8(2*H*)-one (22)**



Unter Anwendung der allgemeinen Vorschrift 1 wurde das Produkt in 92 % Ausbeute als gelblicher Feststoff erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.51; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.71 (bs, 2H), 6.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.86 (bs, 1H), 4.69 (bs, 1H), 4.13 (bs, 1H), 3.67 (d, J = 66.5 Hz, 2H), 3.23 (bs, 1H), 2.96 (bs, 2H), 2.53 (d, J = 30.7 Hz, 1H), 1.97 (bs, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.82, 163.33, 148.34, 139.14, 135.20, 134.00, 132.76, 130.70, 128.76, 126.22, 117.84, 105.74, 77.71, 54.63, 49.02, 34.92, 27.73, 26.29; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₁₇N₂O₂Cl₂: 363.06616, gefunden: 363.06724.

***N*-(1*R*,5*S*)-1,2,3,4,5,6-Hexahydro-1,5-methano-8*H*-pyrido[1,2*a*][1,5] diazocin
-8-one-4-(trifluoromethyl) benzamide (23)**

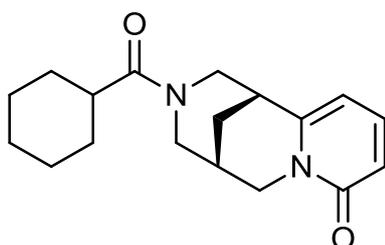


Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt in 92 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt.: 177.8°C; DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.62; Drehwert: [α]_D²⁰ = -142° (c = 1.2 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1:1 Gemisch von Rotameren δ 7.24 (bs, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.80 (bs, 2H), 4.37 – 2.13 (m, 8H), 2.09 – 1.94 (m, 2H); ¹³C NMR

(126 MHz, CDCl₃) Gemisch von Rotameren δ 169.68, 163.21, 148.04, 138.79, 131.97, 131.71, 131.45, 131.19, 127.02, 126.87, 125.36, 124.70, 122.54, 120.37, 117.91, 105.31, 54.27, 48.85, 34.79, 27.61, 26.27; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₉H₁₈N₂O₂F₃: 363.13149, gefunden: 363.13233.

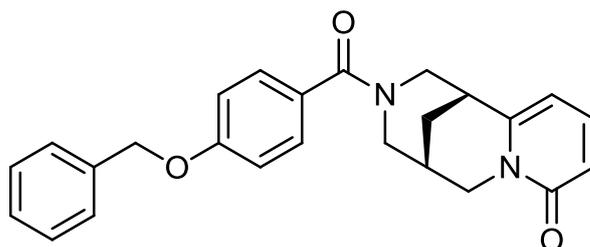
(1*R*,5*S*)-3-(Cyclohexanecarbonyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido [1,2-*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (24)



Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt in 68 % Ausbeute als gelblicher Feststoff erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.39; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (dd, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 42.3 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 41.5 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.95 (s, *J* = 20.1 Hz, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.11 (dd, *J* = 113.8, 81.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.77, 163.44, 148.90, 139.40, 138.48, 118.01, 117.40, 106.05, 105.08, 52.84, 51.61, 49.09, 48.04, 40.18, 35.37, 34.79, 29.27, 27.78, 26.57, 25.88; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₂₅N₂O₂: 301.19105, gefunden: 301.19141.

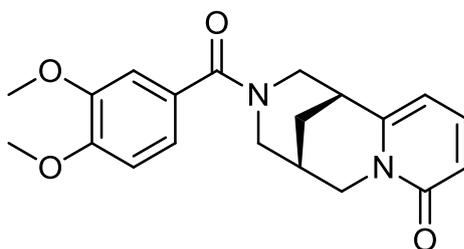
(1*R*,5*S*)-3-(4-(Benzyloxy)benzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido [1,2-*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (25)



Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt in 78 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.50; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.16 (m, 7H), 6.88 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.44 (dd, *J* = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 15.6, 6.2 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.90 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.57, 168.39, 163.61, 162.54, 160.03, 148.73, 139.14, 136.67, 132.15, 128.88, 128.82, 128.34, 128.30, 127.76, 127.67, 123.77, 117.73, 114.79, 114.54, 106.09, 70.21, 49.11, 35.07, 27.88, 26.47; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₂₅H₂₄N₂O₃: 401.18597, gefunden: 401.18516.

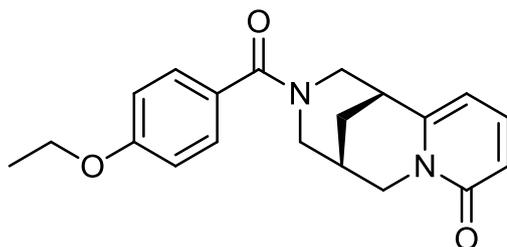
(1*R*,5*S*)-3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido [1,2-*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (26)



Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt in 98 % Ausbeute als farbloser amorpher Feststoff erhalten (glasartig).

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.51; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 21.3, 8.5 Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.20 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 11.6, 5.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.00 (s, *J* = 12.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.16, 163.30, 150.12, 148.97, 148.80, 139.02, 127.74, 119.59, 117.33, 110.63, 110.29, 105.72, 56.10, 56.04, 48.93, 34.96, 27.72, 26.32; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₂₀H₂₃N₂O₄: 355.16523, gefunden: 355.16571.

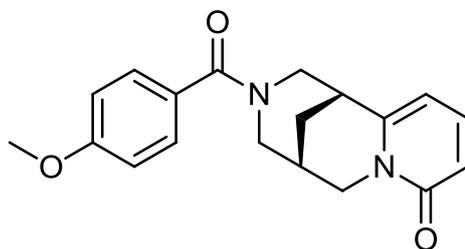
**(1*R*,5*S*)-3-(4-Ethoxybenzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido
[1,2-*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (27)**



Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt in 97 % Ausbeute als farbloser amorpher Feststoff erhalten (glasartig).

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.53; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (dd, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 6.88 (s, *J* = 20.3 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (dd, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.72, 163.40, 160.36, 148.92, 139.48, 132.55, 131.86, 128.94, 127.19, 117.54, 114.42, 109.99, 63.76, 57.03, 49.38, 35.13, 30.06, 27.89, 26.53, 14.92; HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₀H₂₂O₃N₂: 339.17032, gefunden: 339.17056

**(1*R*,5*S*)-3-(4-Methoxybenzoyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-1,5-methanopyrido
[1,2-*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (28)**

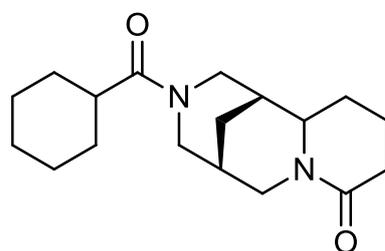


Der allgemeinen Vorschrift 1 folgend wurde das Produkt in 98 % Ausbeute als farbloser amorpher Feststoff erhalten (glasartig).

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.62; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz,

1H), 6.03 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.15 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 15.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, $J = 3.2$ Hz, 3H), 3.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.31, 163.37, 160.65, 148.80, 139.00, 128.65, 127.47, 117.37, 113.68, 105.84, 55.42, 48.97, 34.90, 27.72, 26.25; HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2$: 325.15467, gefunden: 325.15484

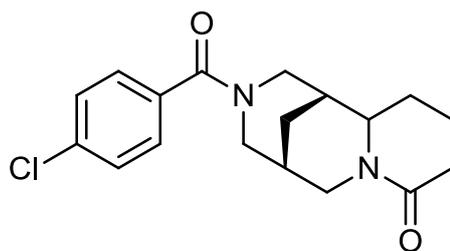
**(1*R*,5*S*)-3-(Cyclohexanecarbonyl)octahydro-1*H*-1,5-methanopyrido
[1,2*a*][1,5]diazocin-8(2*H*)-one (29)**



Der allgemeinen Vorschrift 3 folgend wurde das Produkt in 84 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten.

DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1, v/v): $R_f = 0.49$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 28.3, 13.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 17.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.24 (dt, $J = 13.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.42 – 1.34 (m, 17H), 1.28 – 1.10 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) Gemisch von Rotameren/Konformeren δ 175.71, 175.18, 172.82, 170.14, 169.93, 59.54, 59.51, 50.44, 46.08, 46.04, 42.25, 42.19, 40.38, 33.76, 33.65, 33.17, 33.04, 32.91, 32.80, 29.60, 29.17, 28.33, 28.16, 28.01, 27.90, 26.43, 26.14, 26.07, 25.82, 20.16, 20.04, 9.51; HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2$: 305.22235, gefunden: 305.22261

**(1*R*,5*S*)-3-(4-Chlorobenzoyl)octahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]
diazocin-8(2*H*)-one (30)**

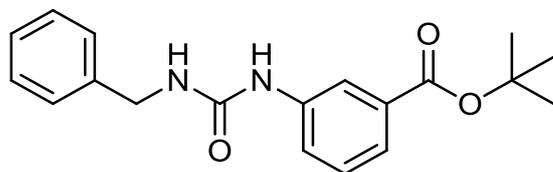


Der allgemeinen Vorschrift 3 folgend wurde das Produkt in 87 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten.

DC (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, v/v): R_f = 0.67; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (dd, *J* = 33.3, 8.1 Hz, 4H), 5.06 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 35.0, 14.3 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 16.6 Hz, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 1.97 – 1.73 (m, 5H), 1.59 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.19 (dd, *J* = 3.0, 2.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) Gemisch von Rotameren/Konformeren δ 170.41, 170.14, 136.21, 135.59, 134.54, 131.51, 129.51, 129.07, 128.85, 128.58, 127.40, 77.58, 77.26, 76.94, 59.80, 59.59, 53.23, 45.95, 45.85, 42.61, 33.46, 33.17, 33.14, 33.06, 28.47, 28.22, 28.11, 20.37, 20.25; HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₂₂O₂N₂Cl: 333.13643, gefunden: 333.13694

6.5.2 Fragment-Verknüpfung

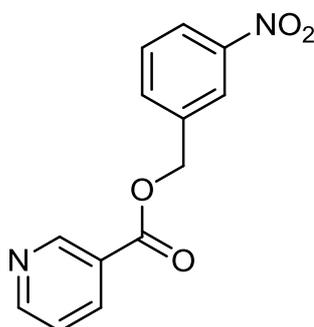
Tert-butyl 3-(3-benzylureido)benzoate (32)



Ein Gemisch von 200 mg des Amins (1 mmol, 1 Äq) und 140 µL Isocyanat wurde über Nacht in 10 mL CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die finale Aufreinigung erfolgte mit Hilfe einer Säulenchromatographie (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1) und ergab das Produkt als weißen Feststoff in 93 %iger Ausbeute.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.02 (dt, $J = 16.1, 7.6$ Hz, 6H), 6.25 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.91, 156.86, 139.42, 139.06, 132.77, 128.94, 128.68, 127.27, 127.18, 124.05, 123.90, 120.66, 81.31, 43.97, 28.31; HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2$: 327.17032, gefunden: 327.17087

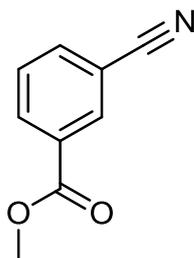
3-Nitrobenzyl nicotinate (35)



Nach einer publizierten Vorschrift¹⁵⁹ wurden 1 g Nikotinsäure (7.7 mmol, 1 Äq) mit 1.05 Äq 3-Nitrobenzylalkohol (0.98 mL), 0.05 Äq DMAP (50 mg) und 1.3 Äq Boc_2O (2.23 g) in trockenem DMF gelöst und für 14 h bei 50 °C gerührt. Das DMF wurde unter Hochvakuum mit einer zusätzlichen Kühlfalle entfernt und das Produkt in DCM aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die finale Aufreinigung erfolgte mit Hilfe einer Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH, 9:1) und ergab das Produkt als gelblichen Feststoff in 86 %iger Ausbeute.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.7, 0.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.0, 4.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.07, 154.05, 151.20, 148.69, 137.79, 137.42, 134.29, 130.01, 125.72, 123.68, 123.64, 123.28, 65.88.

Methyl 3-cyanobenzoate (39)



Nach einer publizierten Vorschrift¹⁶⁰ wurde eine Lösung von 3-Cyanobenzoesäure (2 g, 13.3 mmol) in trockenem Methanol (30 mL) mit 0.9 Äq 96 %iger H₂SO₄ (0.7 mL) versetzt und für 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in 20 mL Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden dreimal mit NaHCO₃-Lösung (ges.) gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in 92 %iger Ausbeute erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (dd, *J* = 9.2, 1.0 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.93, 136.05, 133.61, 133.13, 131.41, 129.63, 117.88, 112.92, 52.70.

(3-(Aminomethyl)phenyl)methanol hydrochloride (38)

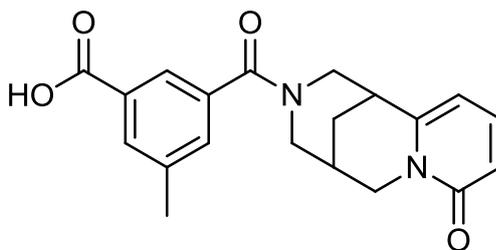


Nach einer publizierten Vorschrift¹⁶⁰ wurde eine Lösung von 1 g (6.14 mmol) **39** in 5 mL THF tropfenweise bei 0 °C zu einer Lösung aus LiAlH₄ (3 Äq) in THF (35 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h unter Rückfluss gekocht und dann auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden langsam 0.75 mL H₂O und 3.25 mL NaOH (1 M) zugebenen. Nachdem die Mischung bei

Raumtemperatur für 15 min gerührt wurde, wurde sie durch Kieselgur (Celite®) filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und Zugabe von 4 mL HCl in Dioxan (4 M) präzipitierte das Produkt als weißer Feststoff und wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen, und getrocknet. Das Produkt konnte in 95 %iger Ausbeute erhalten werden.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 4.63 (s, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.93 (s, $J = 6.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 142.90, 140.86, 129.14, 126.81, 126.38, 126.08, 64.01, 44.87.

3-Methyl-5-(8-oxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-1H-1,5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocine-3-carbonyl)benzoic acid (**41**)

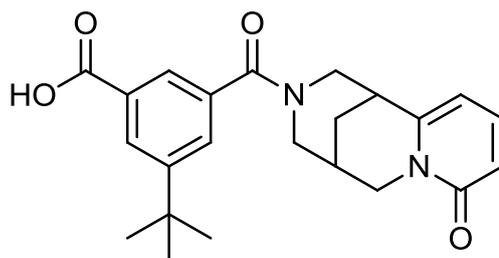


Eine Mischung aus 630 mg **45** (7 Äq, 3.5 mmol), 1.05 Äq EDC (92 μL), 1 Äq Cytisin (100 mg) und 1 Äq DIPEA (85 μL) wurde in DMF für 16 h gerührt. Anschließend wurde das DMF unter Hochvakuum bei 50 °C unter Nutzung einer zusätzlichen Kühlfalle entfernt und der Rückstand in einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert um das Nebenprodukt **43** zu entfernen. Danach wurde die wässrige Phase mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von 2 angesäuert. Das Edukt fiel aus und das Produkt wurde mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über NaSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die finale Aufreinigung erfolgte per präparativer HPLC und das Produkt wurde in 76 %iger Ausbeute als weißes Pulver erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.95 – 3.45 (m, 3H), 3.21 – 3.03 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.33 (s, $J = 47.7$ Hz, 3H), 2.08 (dt, $J = 26.9, 7.0$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.69,

167.60, 162.62, 161.70, 147.21, 134.13, 130.73, 124.07, 116.58, 108.77, 76.34, 52.66, 48.06, 40.92, 35.54, 33.86, 30.49, 26.61, 25.27, 20.08, 10.96; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₂₀H₂₁O₄N₂: 353.14958, gefunden: 353.14963

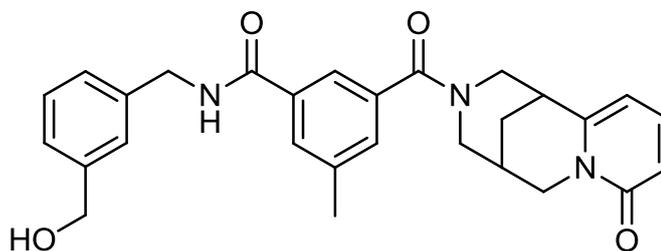
3-(tert-Butyl)-5-(8-oxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-1H-1,5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocine-3-carbonyl)benzoic acid (42)



Eine Mischung aus 1.94 g von **46** (7 Äq, 8.7 mmol), 1.05 Äq EDC (230 µL), 1 Äq Cytisin (250 mg) wurde in DMF für 16 h gerührt. Anschließend wurde das DMF unter Hochvakuum bei 50 °C unter Nutzung einer zusätzlichen Kühlfalle entfernt und der Rückstand in einer gesättigten NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert um das Nebenprodukt **44** zu entfernen. Danach wurde die wässrige Phase mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von 2 angesäuert. Das Edukt fiel aus und das Produkt wurde mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die finale Aufreinigung erfolgte per präparativer HPLC und das Produkt wurde in 87 %iger Ausbeute als weißes Pulver erhalten.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (s, 1H), 7.44 – 7.05 (m, 3H), 6.41 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.92 – 3.42 (m, 3H), 3.07 (d, J = 31.6 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.13 – 1.92 (m, 2H), 1.22 (s, J = 30.4 Hz, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 171.65, 167.83, 166.45, 164.46, 149.72, 140.69, 135.45, 130.93, 128.05, 124.96, 116.42, 107.39, 97.49, 69.10, 68.99, 68.23, 55.12, 49.53, 35.48, 34.83, 30.48, 28.22, 25.62; HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₂₃H₂₆O₄N₂: 377.18597, gefunden: 377.18545

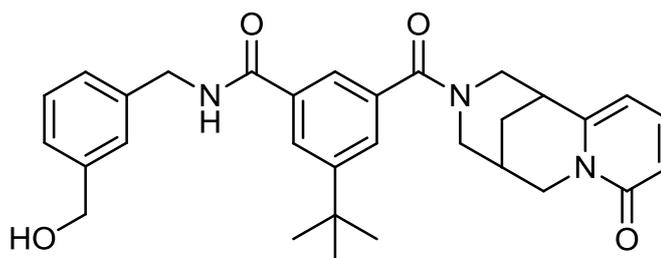
***N*-(3-(Hydroxymethyl)benzyl)-3-methyl-5-(8-oxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocine-3-carbonyl)benzamide (47)**



Verbindung **41** (35 mg) wurde in trockenem THF gelöst und bei 0 °C 1.1 Äq EDC (19 µL) und 1.1 Äq PyBop (55.1 mg) zugegeben. Anschließend wurde für 40 min gerührt und dann 1.3 Äq **38** (17 mg) und 2.5 Äq DIPEA (42 µL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen lassen und für 5 h gerührt. Das THF wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Reaktionsgemisch in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde je dreimal mit 1 %iger HCl und gesättigter NaHCO₃ gewaschen. Die finale Aufreinigung erfolgte per präparativer HPLC und das Produkt wurde in 83 %iger Ausbeute als weißes Pulver erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 82.8, 56.3 Hz, 2H), 6.24 (s, 2H), 4.63 (s, 3H), 4.51 (ddd, *J* = 15.0, 13.3, 6.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.58 (s, 1H), 3.40 – 2.82 (m, 3H), 2.61 – 2.15 (m, 4H), 1.97 (d, *J* = 36.2 Hz, 2H); HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₈H₃₀O₄N₃: 472.22308, gefunden: 472.22254

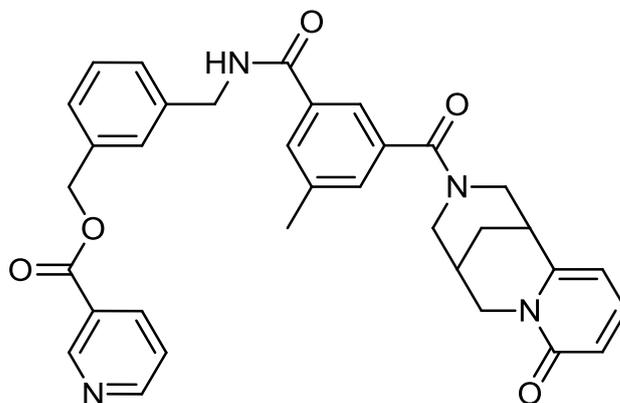
3-(*tert*-Butyl)-*N*-(3-(hydroxymethyl)benzyl)-5-(8-oxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocine-3-carbonyl)benzamide (48)



Verbindung **42** (50 mg) wurde in trockenem THF gelöst und bei 0 °C 1.1 Äq EDC (24 µL) und 1.1 Äq PyBop (70 mg) zugegeben. Anschließend wurde für 40 min gerührt und dann 1.3 Äq **38** (22 mg) und 2.5 Äq DIPEA (53 µL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen lassen und für 5 h gerührt. Das THF wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Reaktionsgemisch in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde je dreimal mit 1 %iger HCl und gesättigter NaHCO₃ gewaschen. Die finale Aufreinigung erfolgte per präparativer HPLC und das Produkt wurde in 88 %iger Ausbeute als weißes Pulver erhalten.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 2H), 7.42 (s, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 3H), 6.94 (s, *J* = 19.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.67 (dd, *J* = 14.5, 5.7 Hz, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.64 (d, *J* = 83.3 Hz, 3H), 3.42 – 2.89 (m, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.23 (s, *J* = 11.1 Hz, 9H); HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₃₁H₃₆O₄N₃: 514.27003, gefunden: 514.26946

3-((3-Methyl-5-(8-oxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocine-3-carbonyl)benzamido)methyl)benzyl nicotinate (**49**)

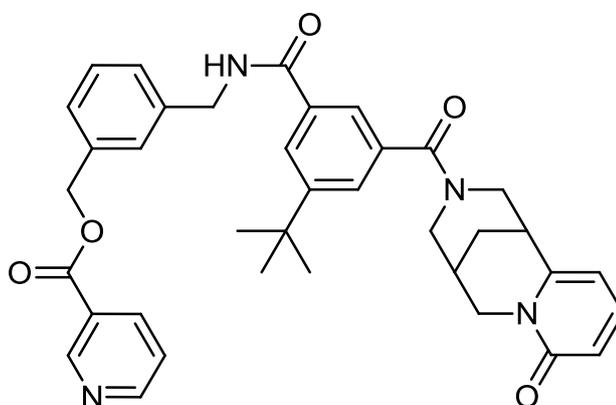


Zur Esterbildung¹⁵⁹ wurden 23.5 mg Nikotinsäure (0.18 mmol, 3 Äq) mit 1 Äq von Verbindung **47** (30 mg), 0.1 Äq DMAP (0.7 mg) und 1.5 Äq Boc₂O (20.2 mg) in trockenem DMF gelöst und für 14 h bei 50 °C gerührt. Das DMF wurde unter Hochvakuum mit einer zusätzlichen Kühlfalle entfernt und das Produkt in DCM aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die finale Aufreinigung erfolgte mit Hilfe der

präparativen HPLC und ergab das Produkt als weißes Pulver in 91 %iger Ausbeute.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 36.2$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (s, $J = 18.5$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 32.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, $J = 12.5$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 35.4$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J = 14.7, 4.2$ Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.31 (s, $J = 23.1$ Hz, 1H), 3.20 – 2.88 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, $J = 16.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 170.37, 166.69, 163.91, 163.09, 160.22, 148.64, 148.35, 146.53, 142.16, 140.37, 139.37, 135.67, 135.38, 135.10, 130.67, 129.17, 129.03, 128.81, 128.63, 127.57, 125.63, 121.67, 117.53, 108.04, 68.32, 53.48, 49.76, 48.96, 43.92, 35.36, 32.20, 29.94, 28.15, 26.87, 21.51; HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}_4$: 577.24455, gefunden: 577.24419

3-((3-(*tert*-Butyl)-5-(8-oxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-1*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocine-3-carbonyl)benzamido)methyl)benzyl nicotinate (50)



Zur Esterbildung¹⁵⁹ wurden 25.2 mg Nikotinsäure (0.19 mmol, 3 Äq) mit 1 Äq von Verbindung **48** (35 mg), 0.1 Äq DMAP (0.8 mg) und 1.5 Äq Boc_2O (21.6 mg) in trockenem DMF gelöst und für 14 h bei 50 °C gerührt. Das DMF wurde unter Hochvakuum mit einer zusätzlichen Kühlfalle entfernt und das Produkt in DCM aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die finale Aufreinigung erfolgte mit Hilfe der

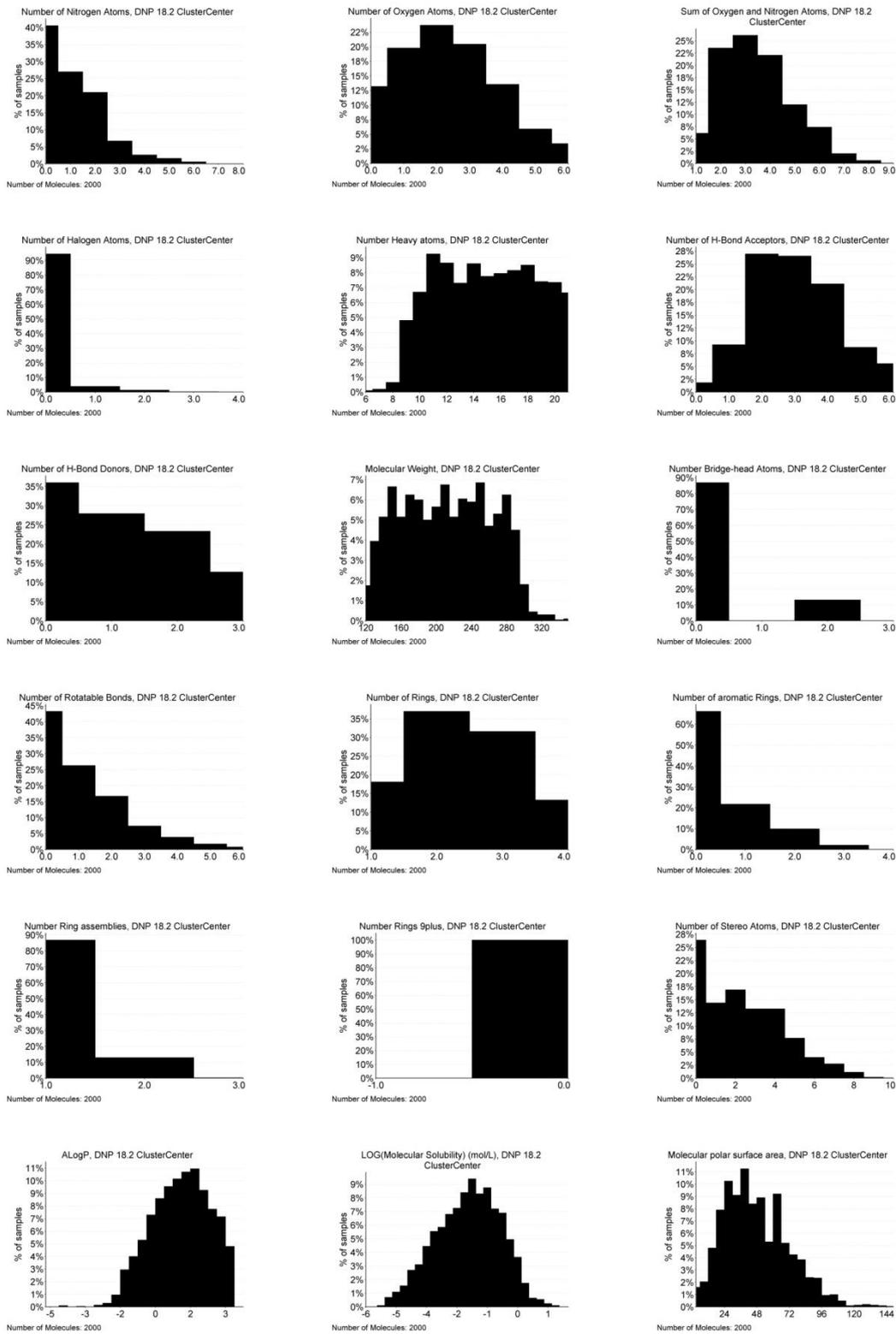
präparativen HPLC und ergab das Produkt als weißes Pulver in 91 %iger Ausbeute.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (s, $J = 31.9$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.16 (dd, $J = 63.3, 17.7$ Hz, 2H), 5.46 – 5.34 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.63 (d, $J = 21.4$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 31.3, 9.3$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.43 – 3.25 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 66.1$ Hz, 2H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 1.24 (s, $J = 5.8$ Hz, 9H); HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_4$: 619.29150, gefunden: 619.29111

Anhang

7 Anhang

7.1 Statistiken der Fragment-/Moleküleigenschaften (Naturstoffe)



Anhang: Statistiken der Fragment-/Moleküleigenschaften (Naturstoffe)

Abbildung 7.1.1: Statistiken der Fragmenteigenschaften der 2,000 Clustercenter.

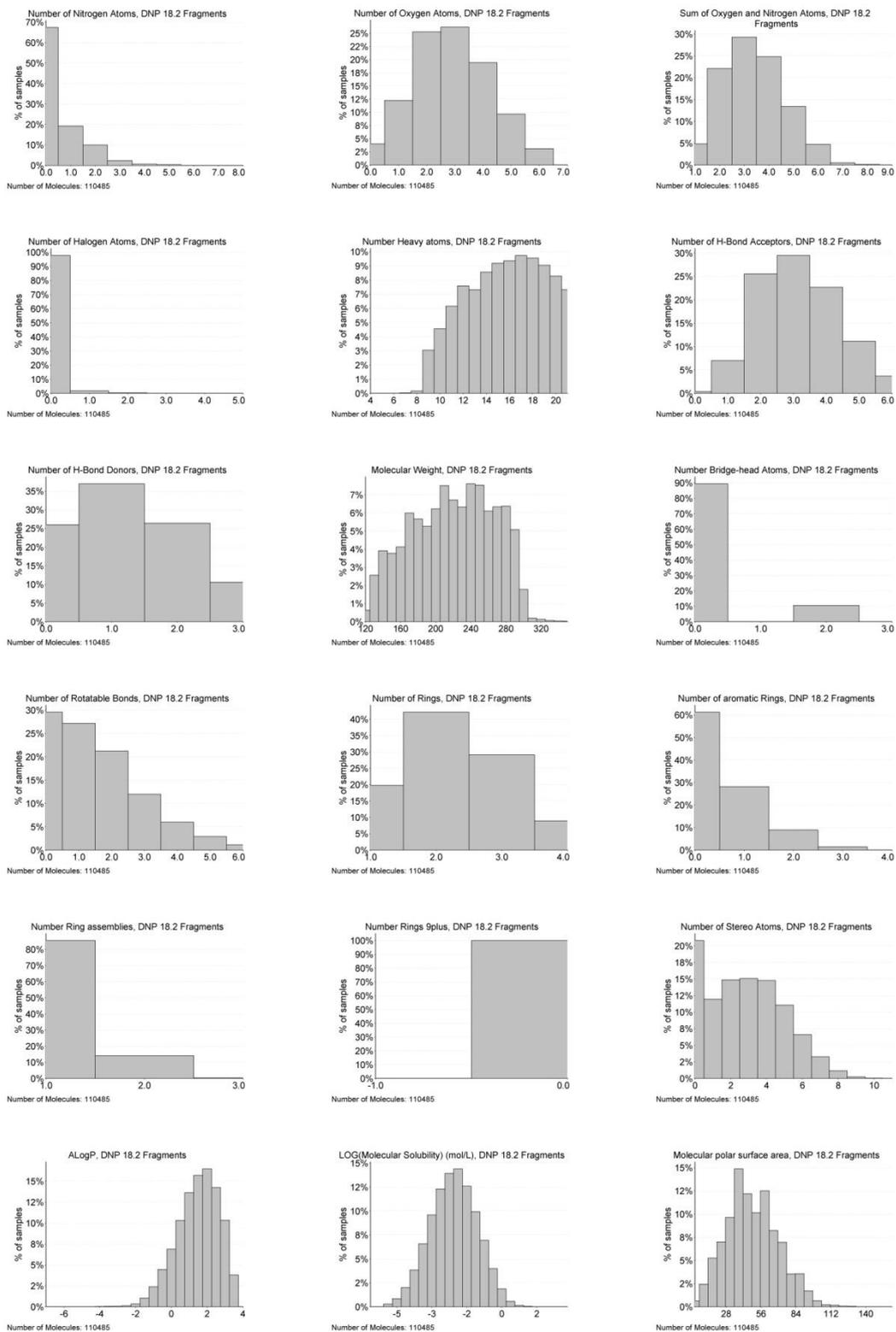


Abbildung 7.1.2: Statistiken der Fragmenteigenschaften der 110,485 Naturstofffragmente.

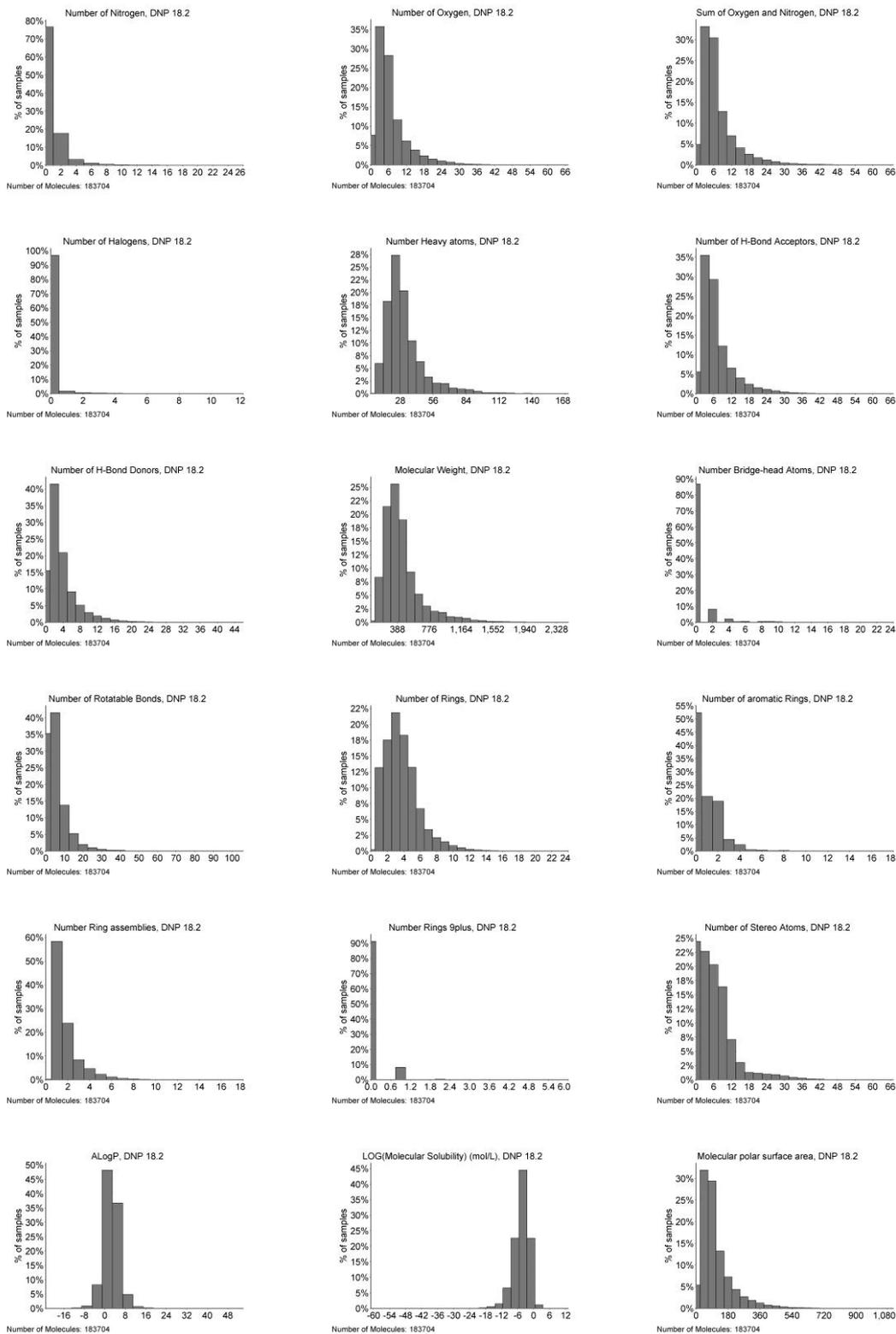


Abbildung 7.1.3: Statistiken der Moleküleigenschaften der 183,704 fragmentierten Naturstoffe.

7.2 Statistiken der Fragment-/Moleküleigenschaften (ZINC)

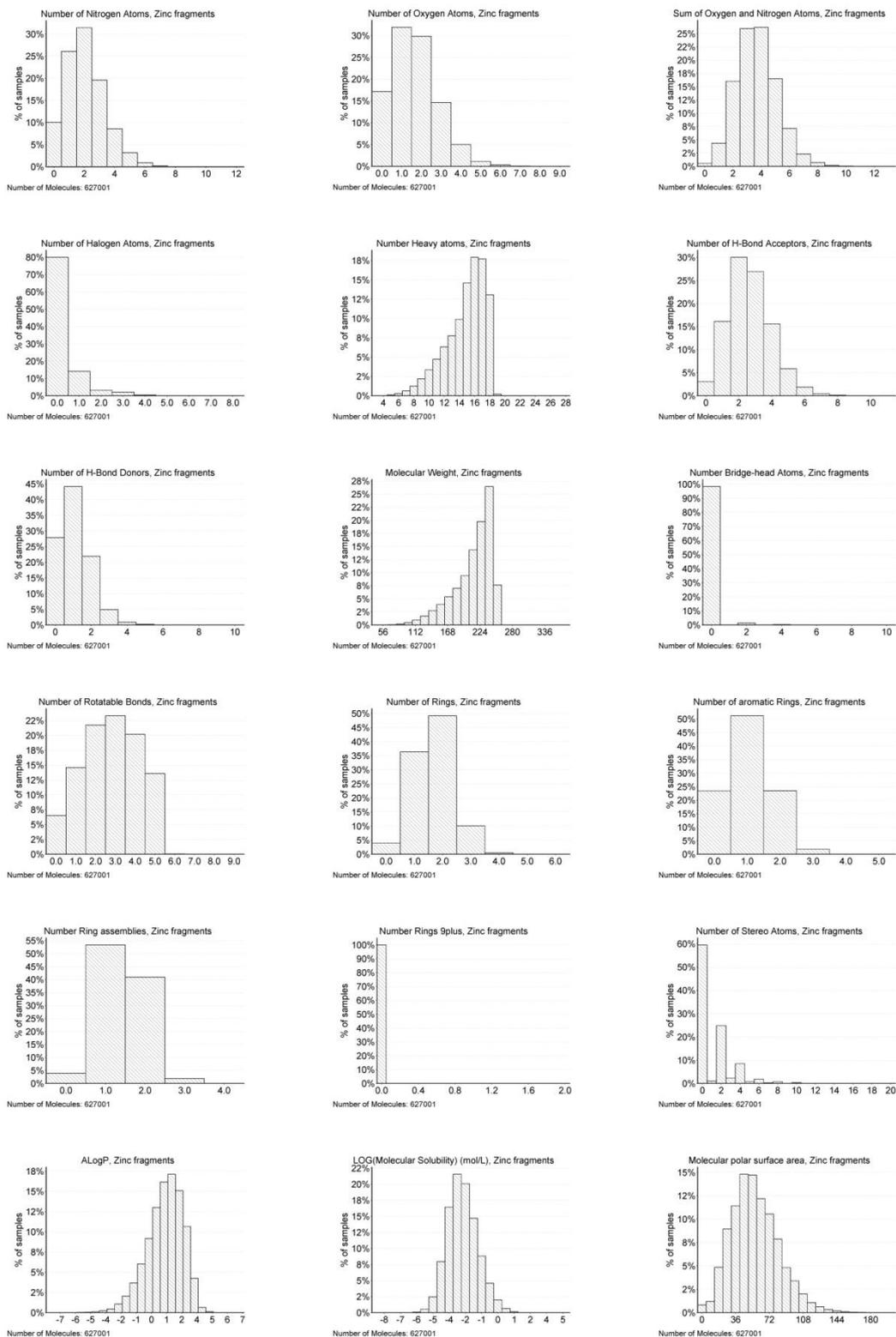


Abbildung 7.2.1: Statistiken der Fragmenteigenschaften der 627,001 Fragmente innerhalb des ZINC-Fragment subset.¹⁰⁷

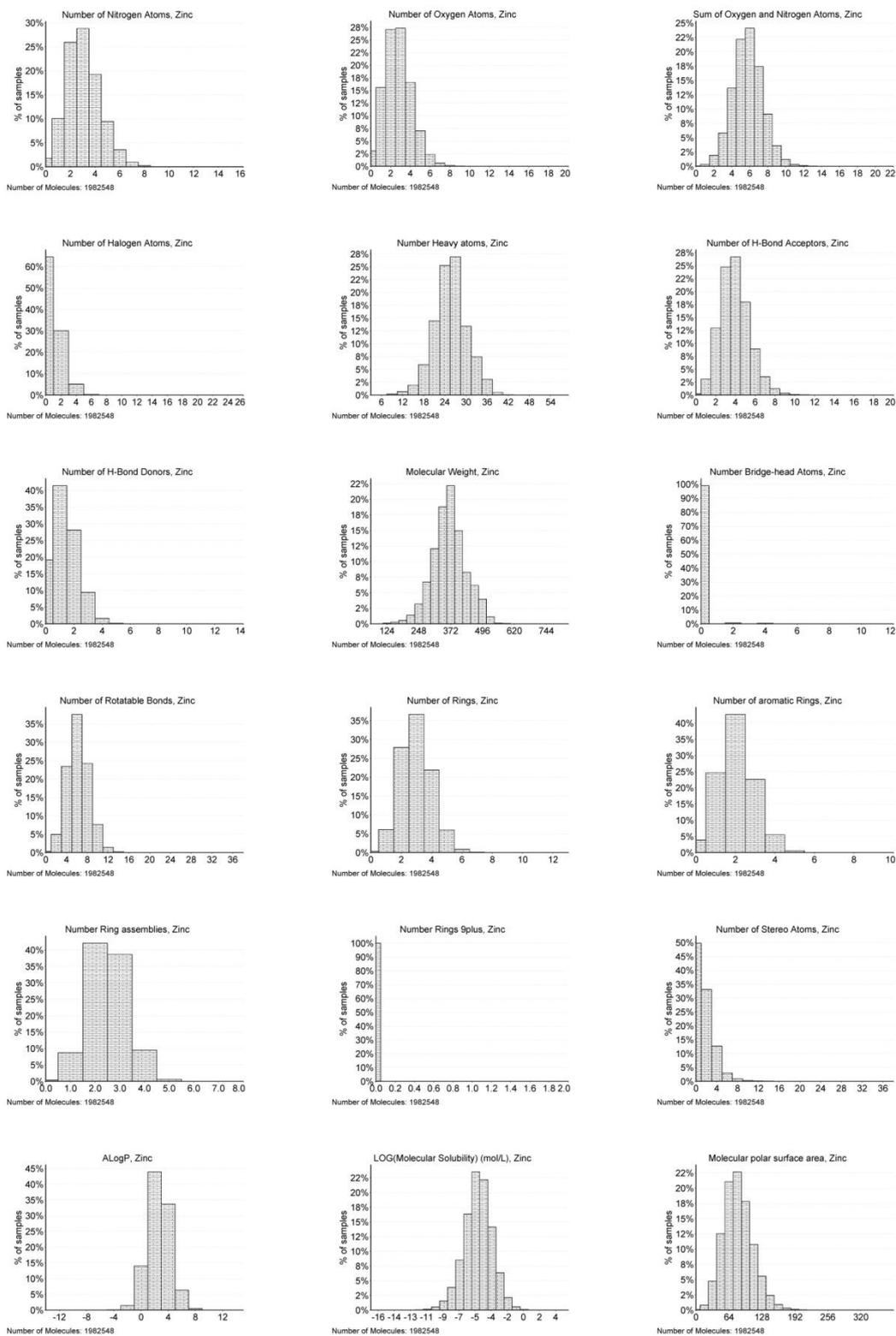


Abbildung 7.2.2: Statistiken der Moleküleigenschaften einer zufälligen Auswahl von 10 % aller Moleküle des ZINC all purchasable Set.¹⁰⁷

7.3 Statistiken der Fragment-/Moleküleigenschaften (SynLibs)

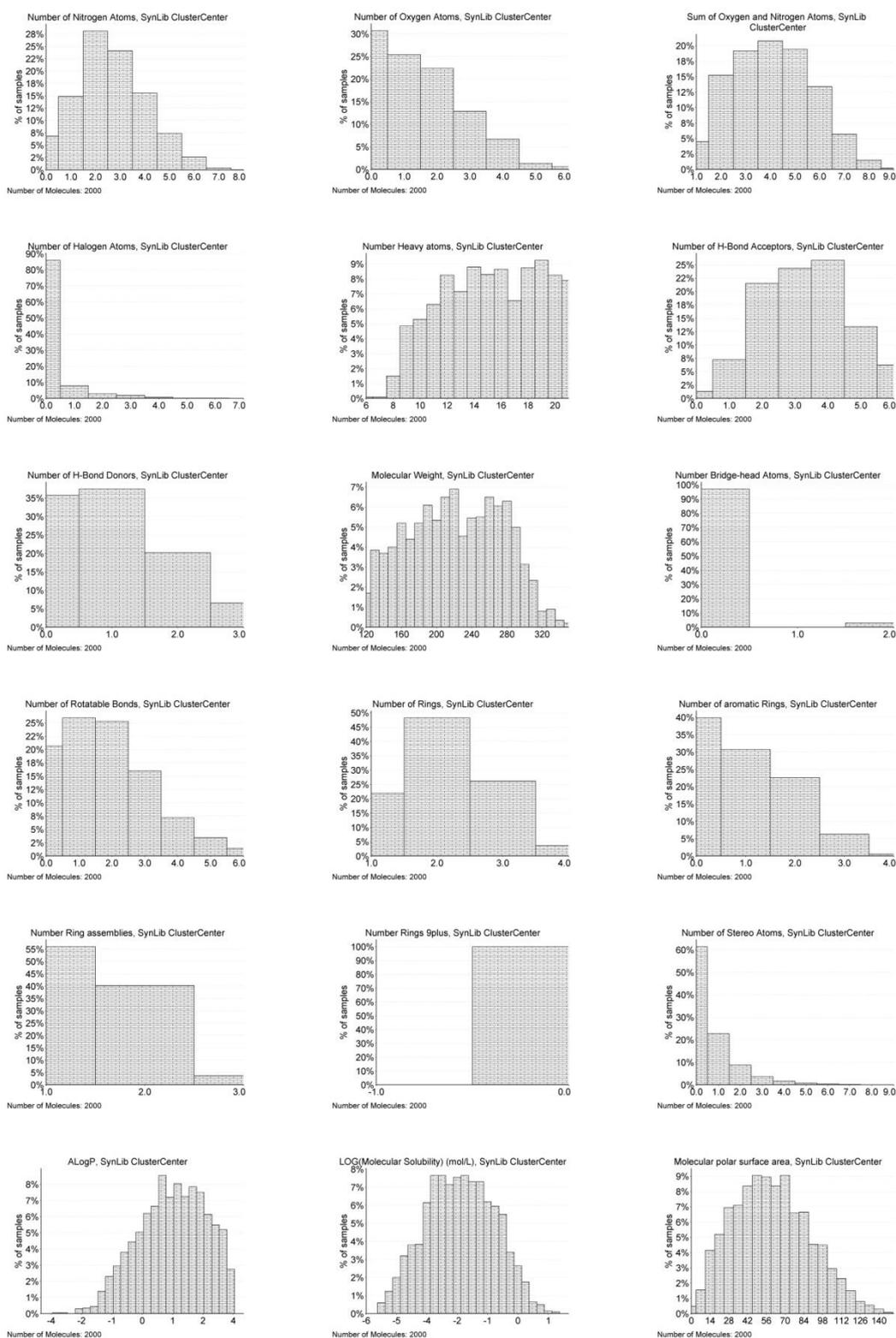


Abbildung 7.3.1: Statistiken der Fragmenteigenschaften der 2,000 SynLib-Clustercenter.

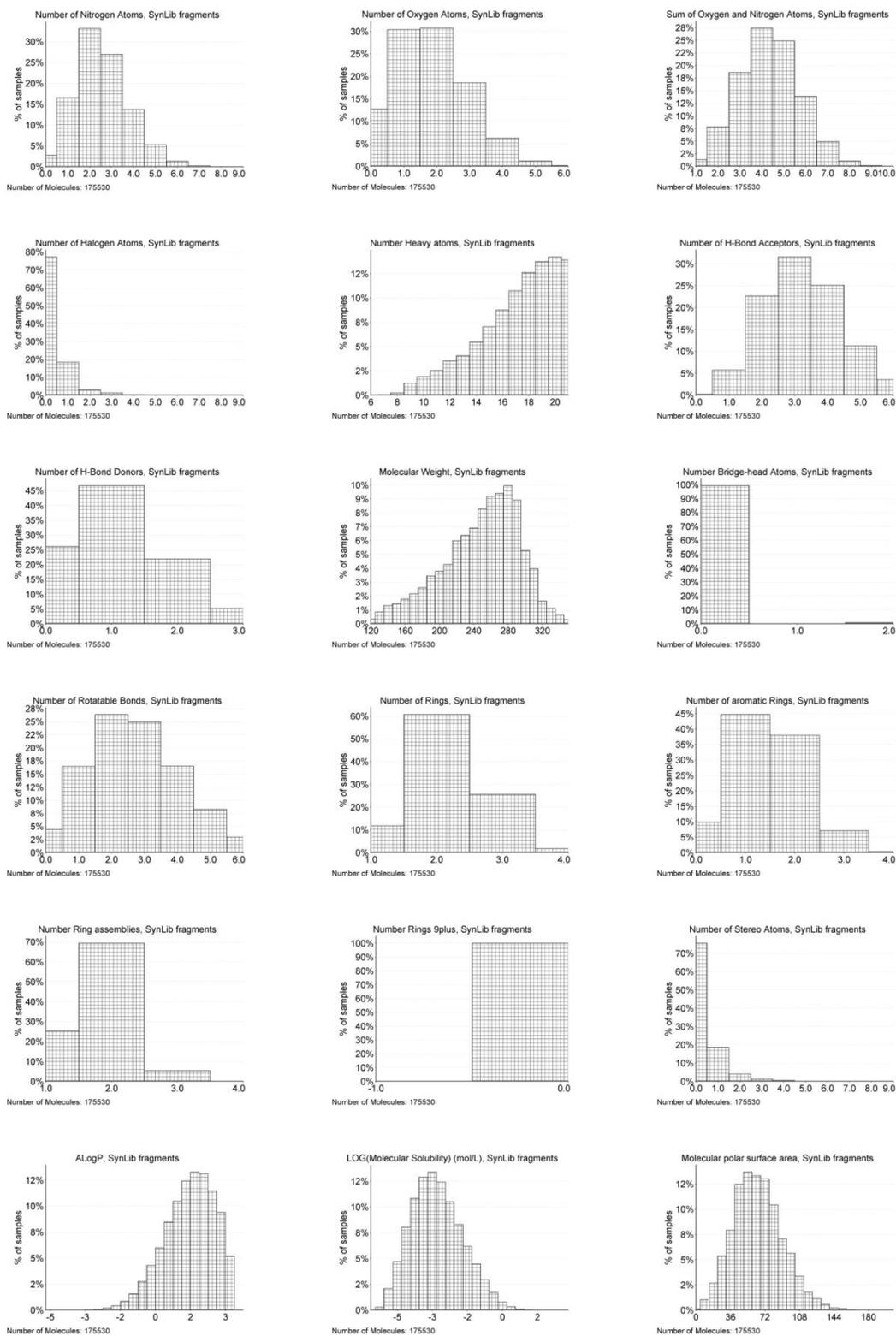


Abbildung 7.3.2: Statistiken der Fragmenteigenschaften der 175,530 SynLib-Fragmente.

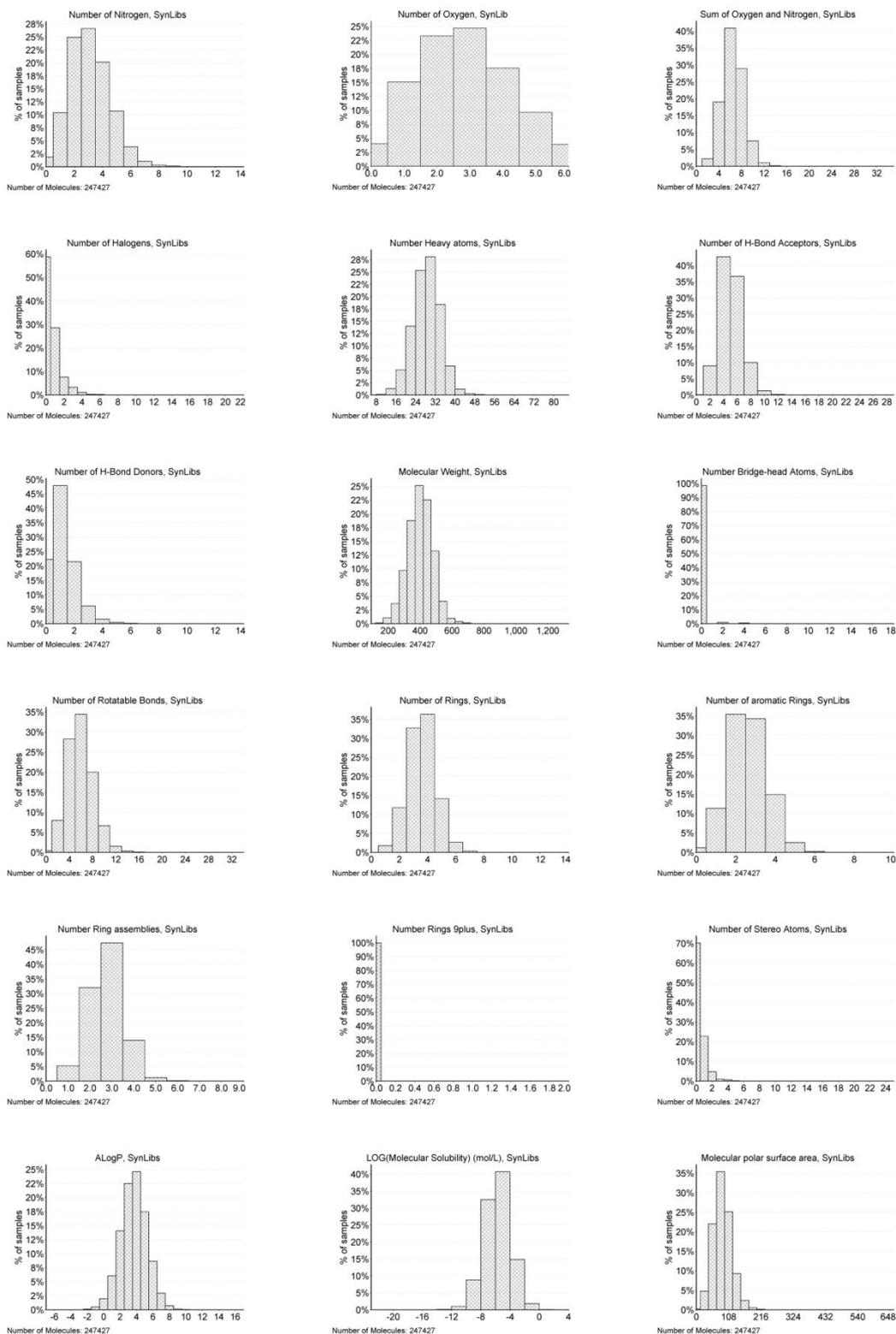
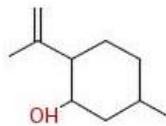
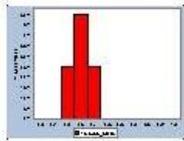


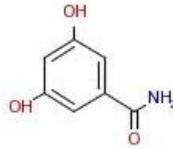
Abbildung 7.3.3: Statistiken der Moleküleigenschaften der 247,427 fragmentierten synthetischen Moleküle.

7.4 Cocktaileinteilung

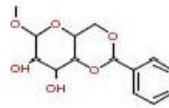
Cocktail: 1



63, MW = 154.25



16, MW = 153.14

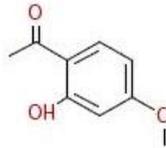
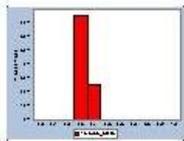


39, MW = 282.29

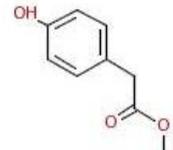


37, MW = 246.32

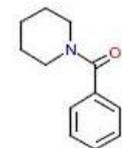
Cocktail: 2



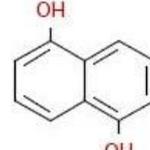
55, MW = 166.17



30, MW = 166.17

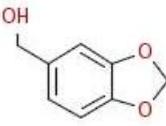
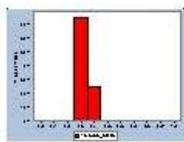


1, MW = 189.25

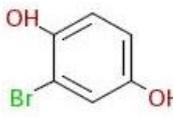


18, MW = 160.17

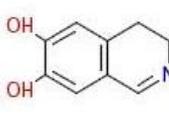
Cocktail: 3



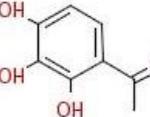
71, MW = 152.15



38, MW = 189.01

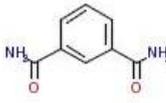
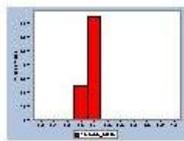


70, MW = 163.17

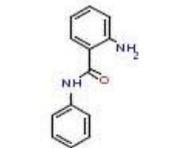


26, MW = 168.15

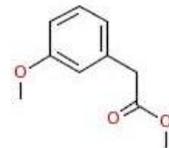
Cocktail: 4



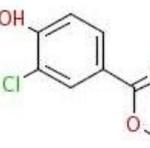
15, MW = 164.16



5, MW = 212.25

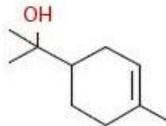
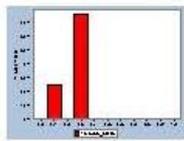


76, MW = 180.20

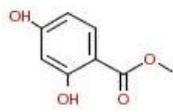


35, MW = 186.59

Cocktail: 5



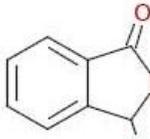
64, MW = 154.25



23, MW = 168.15

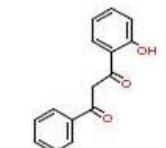
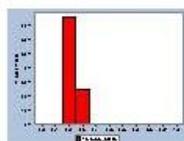


80, MW = 273.08

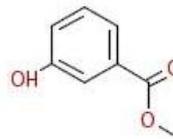


85, MW = 150.13

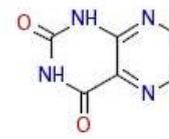
Cocktail: 6



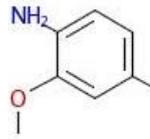
49, MW = 240.25



33, MW = 152.15

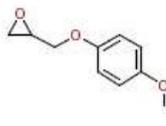
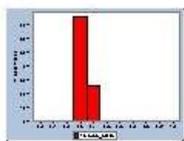


75, MW = 164.12

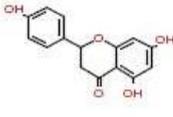


51, MW = 153.18

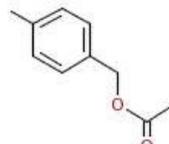
Cocktail: 7



58, MW = 180.20



31, MW = 272.25

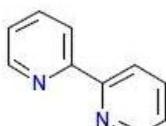
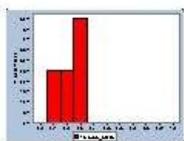


24, MW = 164.20

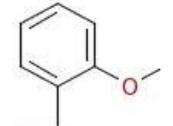


45, MW = 245.07

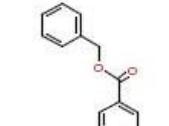
Cocktail: 8



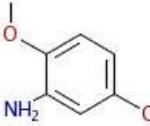
48, MW = 156.18



53, MW = 152.19

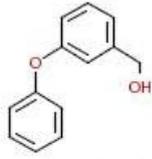
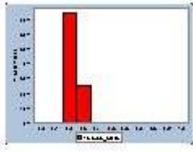


25, MW = 213.23

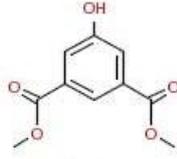


50, MW = 153.18

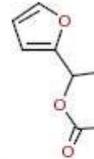
Cocktail: 9



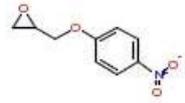
67, MW = 200.23



22, MW = 210.18

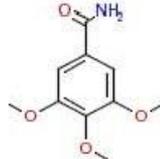
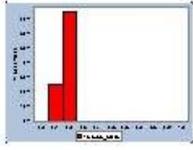


65, MW = 154.16

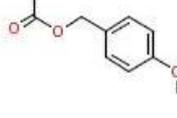


59, MW = 195.17

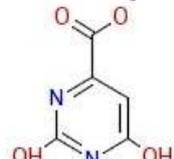
Cocktail: 10



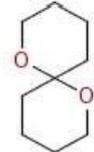
6, MW = 211.21



52, MW = 180.20

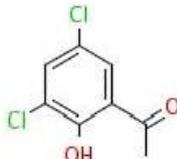
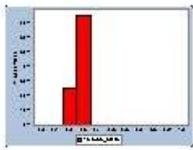


68, MW = 155.09

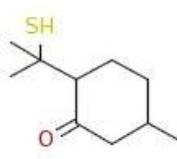


72, MW = 156.22

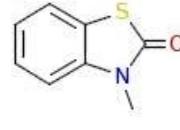
Cocktail: 11



77, MW = 205.04



40, MW = 186.31

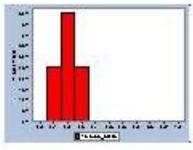


81, MW = 165.21

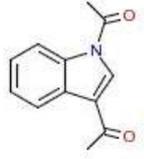


46, MW = 309.94

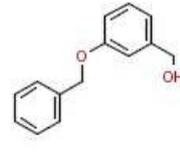
Cocktail: 12



69, MW = 177.20



13, MW = 201.22

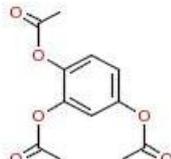
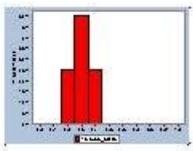


74, MW = 214.26

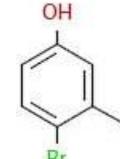


43, MW = 196.04

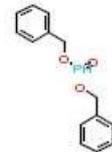
Cocktail: 13



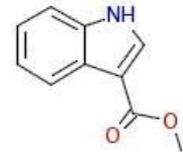
44, MW = 252.22



29, MW = 187.03

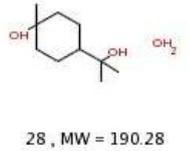
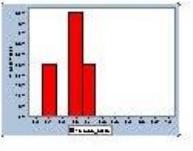


42, MW = 262.24

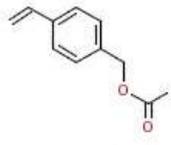


86, MW = 175.18

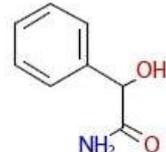
Cocktail: 14



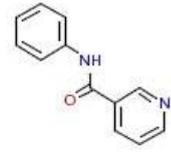
28, MW = 190.28



56, MW = 176.21

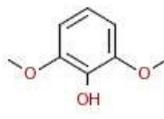
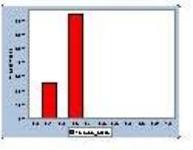


2, MW = 151.16

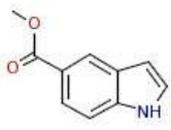


83, MW = 198.22

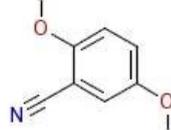
Cocktail: 15



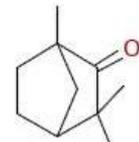
20, MW = 154.16



8, MW = 175.18

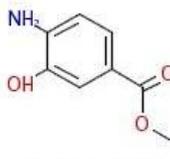
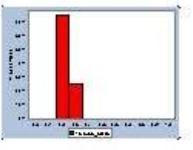


4, MW = 163.17

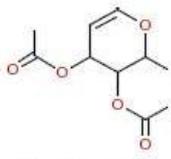


21, MW = 152.23

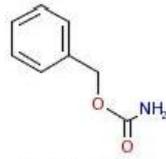
Cocktail: 16



27, MW = 167.16



60, MW = 214.22

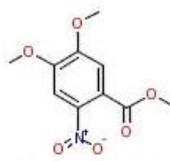
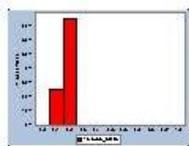


9, MW = 151.16

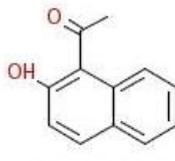


57, MW = 198.02

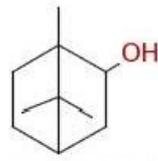
Cocktail: 17



78, MW = 241.20



79, MW = 186.21

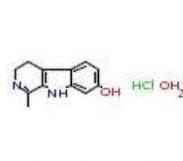
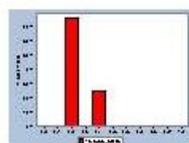


10, MW = 154.25

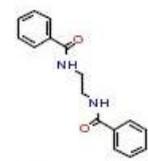


17, MW = 239.23

Cocktail: 18



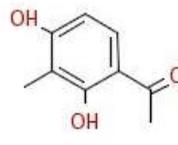
82, MW = 254.71



62, MW = 268.31

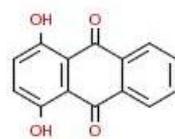
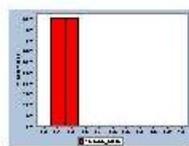


61, MW = 151.19

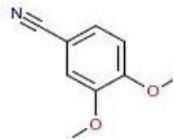


41, MW = 166.17

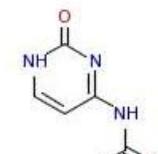
Cocktail: 19



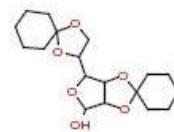
73, MW = 240.21



14, MW = 163.17

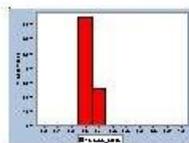


84, MW = 153.14

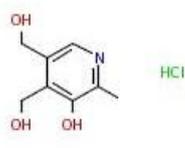


66, MW = 340.41

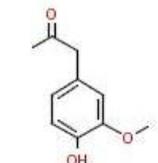
Cocktail: 20



3, MW = 222.24



19, MW = 205.64

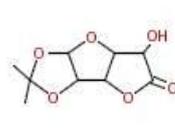
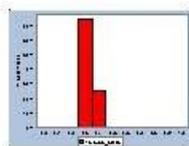


47, MW = 180.20

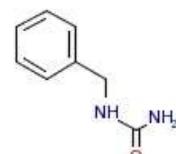


12, MW = 172.18

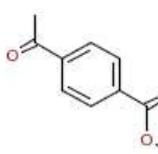
Cocktail: 21



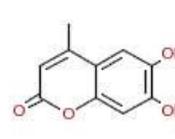
7, MW = 216.19



11, MW = 150.18

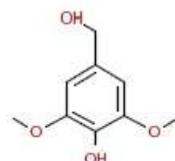
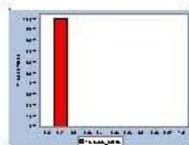


54, MW = 178.18

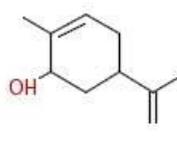


32, MW = 192.17

Cocktail: 22

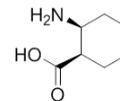
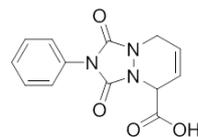
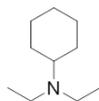
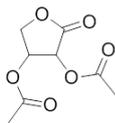


36, MW = 184.19

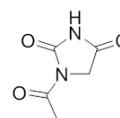
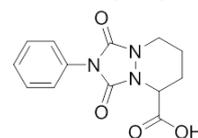
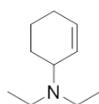
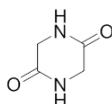


34, MW = 152.23

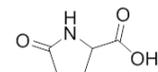
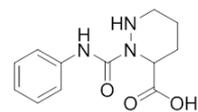
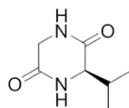
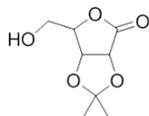
Cocktail 22



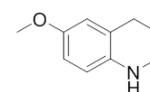
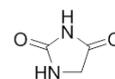
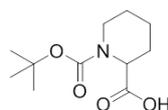
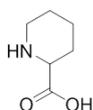
Cocktail 23



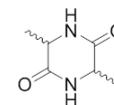
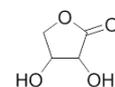
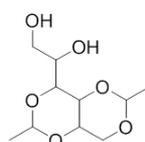
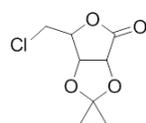
Cocktail 24



Cocktail 25



Cocktail 26



7

⁷ Die Cocktails 22 bis 26 wurden von Dr. Yasushi Nakai zusammengestellt.

7.5 DAPK3 Aufreinigungs- und Kristallisationsbedingungen

DAPK3 (SGC Oxford construct) Expression & Purification
(expressed in BL21DE3 *E. coli*)

Kinase Construct: DAPK3	Vectors: pNIC28-Bsa4 (DAPK3)	Antibiotics: Kan (50µg/mL)	Tag: N-term His	Cleavage Site: TEV
<p>Expressed sequence (281AA): (TEV cleavage site indicated by ^, non DAPK3 sequence indicated by small letters)</p> <p>mhhhhhssgvdldgtenlyfq^smVEDHY EMGEELGSGQFAIVRKCRCQKGTGKEYAAK FIKRRRLSSRRGVSREEIEREVNIREI RHPNIITLHDIFENKTDVVLILELVSGGE LFDFLAEKESLDEATQFLKQILDGVHY LHSKRIAHFDLKPENIMLLDKNVNPRIK LIDFGIAHKIEAGNEFKNIFGTPEFVAPE IVNYEPLGLEADMWSIGVITYILLSGASP FLGETKQETLTNISAVNYDFDEEYFSNTS ELAKDFIRRLLVKDPKRRMTIAQSLEHSW IKAIRRRNVRGEDSG</p> <p>MW (cleaved): 32497 Da pI (cleaved): 5.85 Extinction Coefficient (cleaved): 21430 M⁻¹cm⁻¹ or 1.210 mg/ml</p>				

Expression

<p>Media: TB Antibiotics (µg/ml): Kan (50) Induction OD₆₀₀: 2.2 [IPTG]: 0.5 mM</p>	<p>Grow at 37°C, shake at 160 rpm in TB media until OD₆₀₀ reaches 2.0, cool to 25°C in an ice bath (swirl intermittently), induce with 0.5 mM IPTG, express overnight (18hrs) at 16-18°C, 160 rpm</p>
--	---

Purification Buffers (filter all buffers before using FPLC)

<u>Ni Column</u>	<u>Cleavage/Dialysis</u>	<u>Size Exclusion</u>
<p>Buffer A (2 L): 50 mM HEPES (23.83g) 500 mM NaCl (58.44g) 10 mM imidazole (1.36g) 5% v/v glycerol (100mL) pH = 7.5</p> <p>Buffer B (500 mL): Buffer A +500 mM imidazole (17.02g) pH = 7.5</p>	<p>Buffer (2 L): 50 mM HEPES (23.83g) 500 mM NaCl (58.44g) 5% v/v glycerol (100mL) pH = 7.5 +2 mM DTT (add fresh) (0.6g)</p>	<p>SE Buffer (2 L): 50 mM HEPES (23.83g) 500 mM NaCl (58.44g) 5% v/v glycerol (100mL) pH = 7.5 +5 mM DTT (add fresh) (1.5g)</p>

Purification Procedure

Lysis

- 1) Resuspend pellet in a 1:2 volume of Buffer A (i.e. 20 mL pellet into 40 mL buffer)
- 2) per 50 mL of sample, add 20 µl Benzonase (25 U/L stock), incubate on ice for 10 min
- 3) Homogenize with Ultra Turrax

<p>4) Run sample through microfluidizer until lysate becomes clear (5-10 times), keep cold</p> <p>5) Centrifuge 30-45 min at 25000 rpm at 4°C, decant supernatant carefully</p> <p>6) Filter supernatant through 0.22 or 0.45 µm sterile filters</p>	
<p>Ni Column (self-packed Ni – 20 mL column)</p> <p>Loading:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pump Wash B, then A 2) Wash column thoroughly with B, then equilibrate with A 3) Set Flow rate to 2 ml/min 4) Load column with A, collect FT, wash with A until UV reaches baseline 	<p>Ni Column (self-packed Ni – 20 mL column)</p> <p>Elution:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Set Flow rate to 2 ml/min 2) Elute with 0-100% Buffer B over 20 min (5%/min), maintain until peak elutes 3) Collect 1.8 ml fractions 4) After major peak elutes, wash with 100% Buffer B 5) Wash with 1CV of 0.5 M NaOH, then with water, then store on 20% EtOH (pure)
<p>Dialysis/Cleavage</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pool Ni elution fractions from major peak 2) add 50 µg/ml (200 µL for 2L culture) TEV to sample 3) Place sample in 10k-MWCO dialysis tubing or use a dialysis cassette 4) Dialyze 1 hr in 600 ml Dialysis Buffer, then overnight in 1.4 L Dialysis Buffer (at 4°C) 5) Filter sample through 0.22 µm sterile filters to remove any precipitate 	
<p>Concentration</p> <p>If necessary: Using a pre-washed 10k-MWCO centricon, concentrate the sample to 5-10 mL at 3000-4000 rpm, inverting the tube intermittently to mix</p>	
<p>Ni Column (self-packed Ni – 20 mL column)</p> <p>2nd Run (remove TEV etc.):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pump Wash with Cleavage Buffer 2) Equilibrate column thoroughly with Cleavage Buffer 3) Set Flow rate to 2 ml/min 5) Load column using Cleavage Buffer, collect FT-Peak!!! 	
<p>Size Exclusion (HiLoad 26/60 Superdex 75 column)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Using a pre-washed 10k-MWCO centricon, concentrate the sample to 2-4 mL at 3000-4000 rpm, inverting the tube intermittently to mix 2) Transfer to 2 mL eppis and centrifuge at 13000 rpm, 4°C for 5 min, collect supernatant 3) Wash SE column with 1CV water, pre-equilibrate SE column with SE Buffer 4) Set Flow rate to 2 ml/min 5) Load column using SE Buffer, wash sample through column with SE Buffer 6) Collect 2 mL fractions 	

Protein Storage

Concentrate in a 10k-MWCO centricon to 10-50 mg/ml, aliquot & freeze in liquid N₂ and store at -80°C

DAPK3 (DAPK_02)

drop: 1µl Protein + 1µl buffer

	18	19	20	21	22	23
vial volume	1000 µL					
Mother solution A	50 % PEG 3350					
Mother solution B	1000 NaAcetate					
complete with X µL water						
% PEG	360	380	400	420	440	460
mM NaOAc	200	200	200	200	200	200
pH = 8.8	440	420	400	380	360	340
pH = 8.9	360	380	400	420	440	460
pH = 9.0	200	200	200	200	200	200
pH = 9.1	440	420	400	380	360	340

1 = Sunitinib

7.6 FLiK-Assay

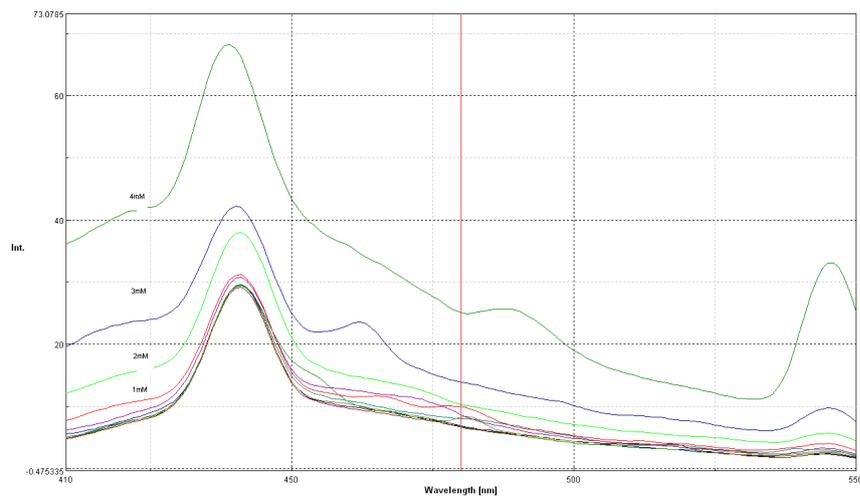


Abbildung 7.6.1: Emissionsspektrum von Benzylnikotinat 4 in Assay-Puffer bei unterschiedlichen Konzentrationen.

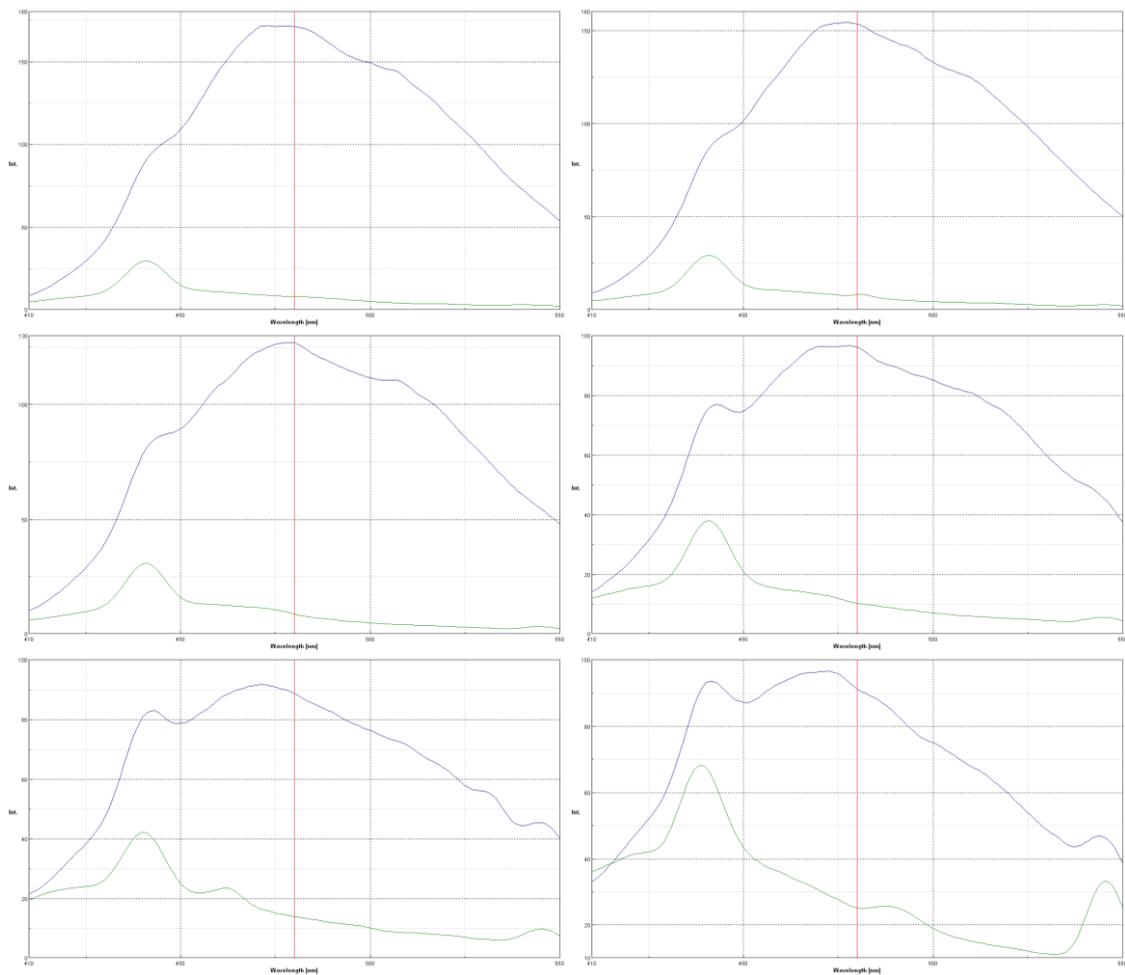


Abbildung 7.6.2: Überlagerung der Emissionsspektren von Benzylnikotinat 4 in Assay-Puffer und gemeinsam mit der mit Acrylodan markierten Kinase bei einer Fragmentkonzentration von 100 μ M, 200 μ M, 500 μ M, 2 mM, 3 mM und 4 mM. Eine solide Auswertung ist nicht möglich.

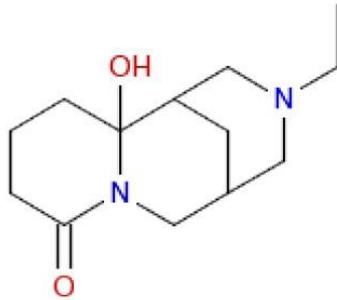
7.7 HTRF-Assay

		Assay-Plate												Pre-Plate					
BjoV		1	1/3	3	4	4/1H	1H	3H	3H/4H	4H	Birb	Birb	1	3	4	1H	3H	4H	Birb
Fragment number (Konz. μM) [Screen]		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	24
A	DMSO																		
B																			
C	3,84	1	1/3	3	4	4/1H	1H	3H	3H/4H	4H	Birb	Birb							
D																			
E	19,20																		
F																			
G	96																		
H																			
I	480																		
J																			
K	2400																		
L																			
M	12000																		
N																			
O	40000																		
P																			
		DMSO												300mM					
		5 μL Kinase												300mM					
		+ 2.5 μL Inhibitor												300mM					
		+ 2.5 μL Substrate												300mM					
		105 min												300mM					
		+ 10 μL stop solution												300mM					
		165 min												300mM					
		4. Assay												3x 2.5 μL					
		21 μL												21 μL					
		1M												1M					
		300mM												300mM					
		4 μL												4 μL					
		1M												1M					
		DMSO												DMSO					

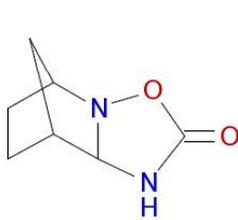
Abbildung 7.7.1: Beispiel einer Platte des HTRF-Screens mit den entsprechenden Verdünnungsreihen.

7.8 Cluster, die durch Tetrahydrocytin- und Baptifolin-Derivate repräsentiert werden

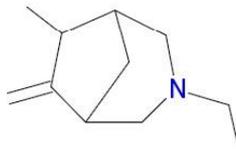
Cluster: 1846, 41 Molecules



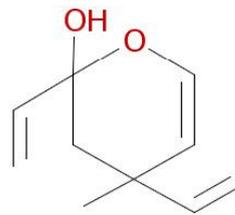
Cluster center
1846_1
Tetrahydrocytin



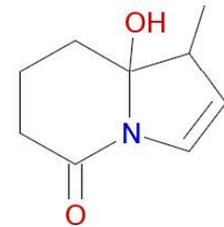
1846_2
Lycoserramine A



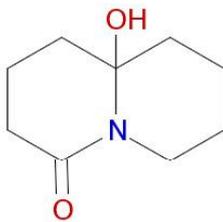
1846_3
Victoxinine



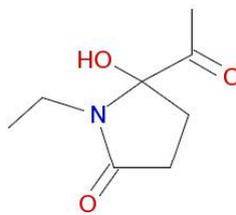
1846_4
Triptiliocoumarin



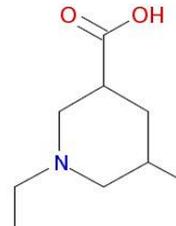
1846_5
Cimiciphytine



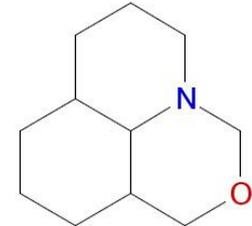
1846_6
Darvasoline



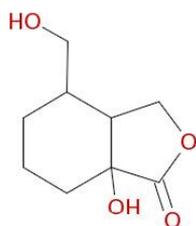
1846_7
Pipercyclamide



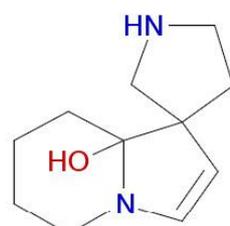
1846_8
Virgidivarine



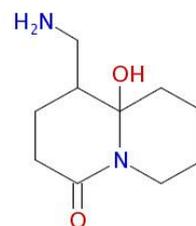
1846_9
Octahydro-1H,3H-
pyrido[3,2,1-ij]benzoxazine



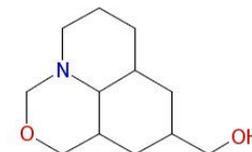
1846_10
7,13,17-Trihydroxy-16-
spongianone



1846_11
Voafolidine

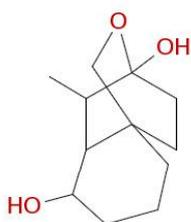


1846_12
5-(12-Cytisinylmethyl)-6-
hydroxylupanine

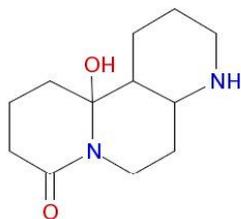


1846_13
Myrioneurinol

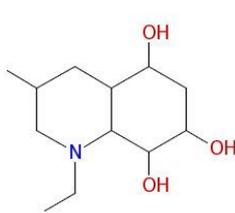
Anhang: Cluster, die durch Tetrahydrocytin- und Baptifolin-Derivate repräsentiert werden



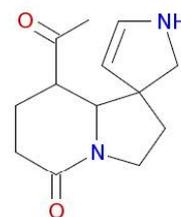
1846_14
3,20-Epoxy-18-nor-15-beyerene-3,6-diol



1846_15
Darvasoline



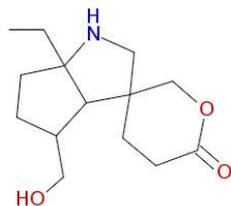
1846_16
4-Methylaconitane-1,6,7,8,10,14,16-heptol



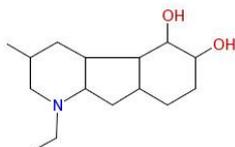
1846_17
3-Oxotabersonine



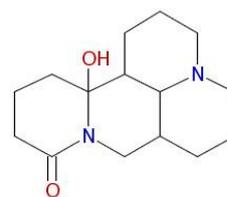
1846_18
Sophoattarine



1846_19
Daphlongamine B



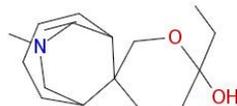
1846_20
Napelline



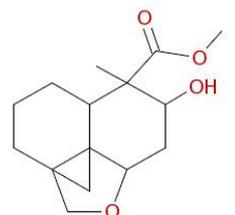
1846_21
Darvasoline



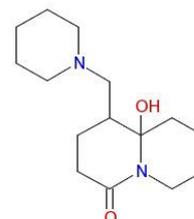
1846_22
Daphlongeranine A



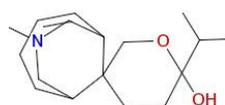
1846_23
Daphnezomine Q



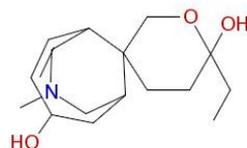
1846_24
1,11-Epoxy-3-hydroxy-24-methylene-cycloartan-28-oic acid



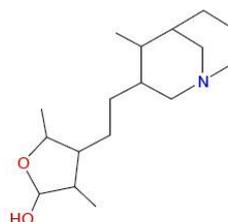
1846_25
5-(12-Cytisinylmethyl)-6-hydroxylupanine



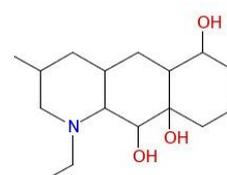
1846_26
Daphnezomine P



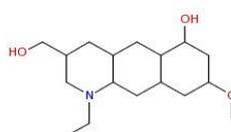
1846_27
Daphnigraciline



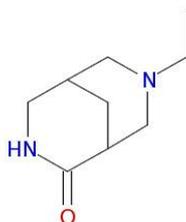
1846_28
Daphmacrine



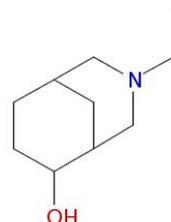
1846_29
4-Methylaconitane-1,7,8,14-tetrol



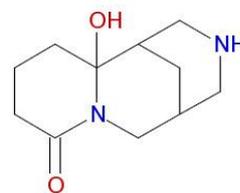
1846_30
4-Methylaconitane-1,6,7,8,14,16,18-heptol



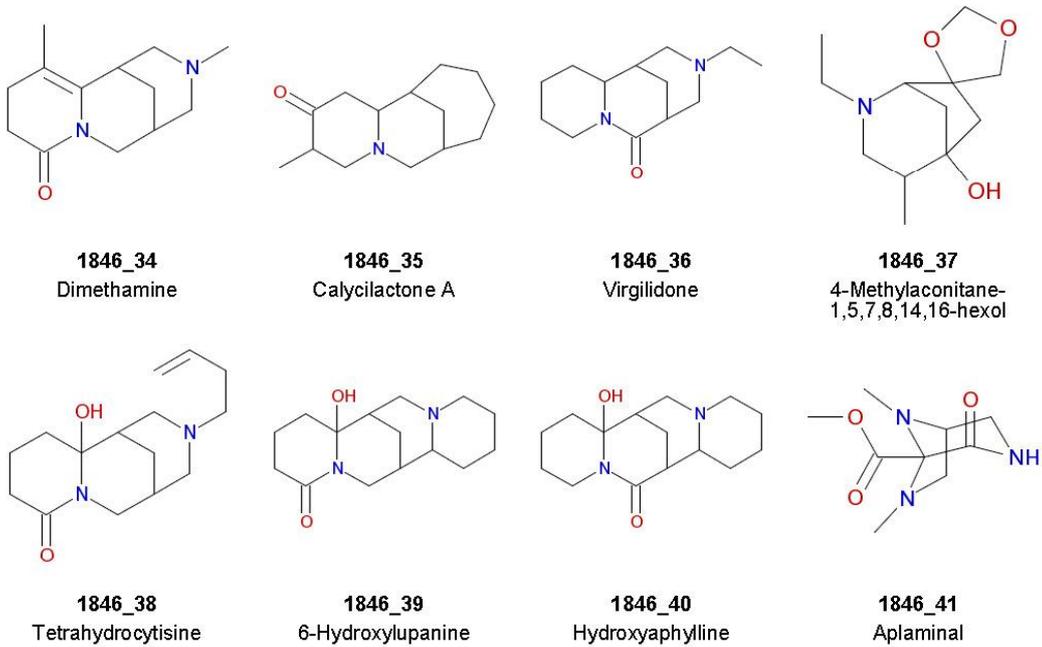
1846_31
Virgildone



1846_32
Aconitane-1,8,14,16-tetrol

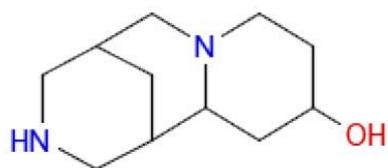


1846_33
6-Hydroxylupanine



Schema 7.8.1: Cluster mit einem von Tetrahydrocytisine abgeleiteten Clustercenter. Die Clustermittglieder sind mit dem Namen eines der Naturstoffe gekennzeichnet, von denen sie abgeleitet wurden. Entstand ein Fragment bei der Zerlegung von mehreren Naturstoffen, so ist nur einer der Naturstoffe in einer zufälligen Auswahl angegeben.

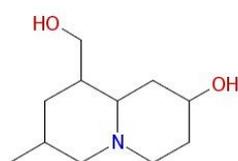
Cluster: 509, 85 Molecules



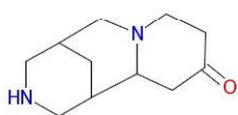
Cluster center

509_1

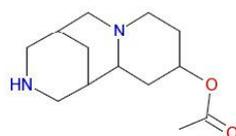
Baptifoline



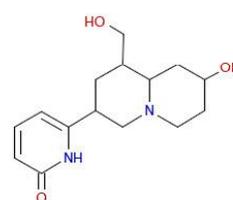
509_2
Cadiamine



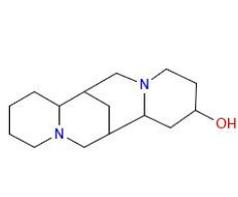
509_3
Thermopsamine



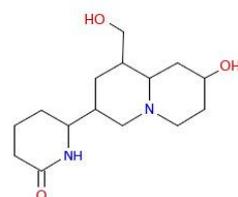
509_4
Baptifoline



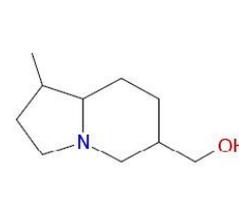
509_5
Mamanine



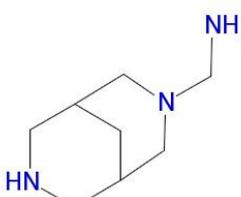
509_6
4-Hydroxysparteine



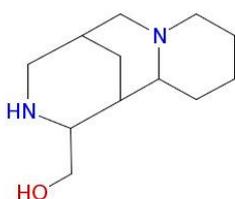
509_7
Cadiamine



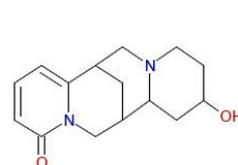
509_8
Solanidine



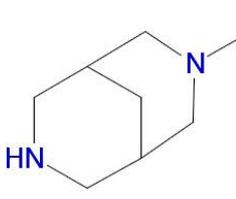
509_9
Cytisine



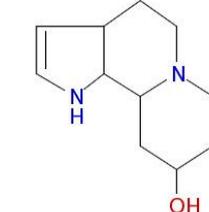
509_10
10-Hydroxymethylsparteine



509_11
Baptifoline

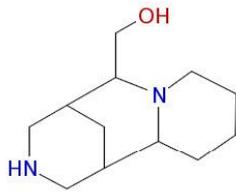


509_12
Cytisine

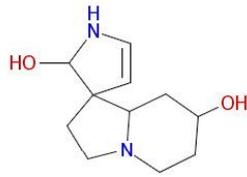


509_13
Schizozygine

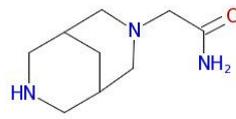
Anhang: Cluster, die durch Tetrahydrocytin- und Baptifolin-Derivate repräsentiert werden



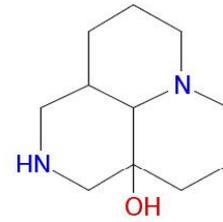
509_14
10-Hydroxymethylsparteine



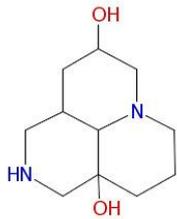
509_15
Kopsifoline C



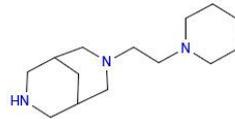
509_16
12-Cytisineacetic acid



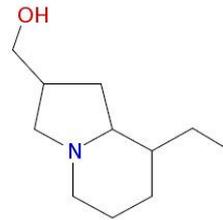
509_17
Sophocarpine



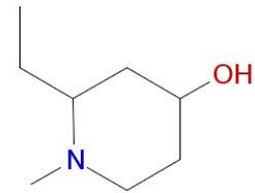
509_18
Sophoranol



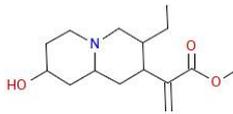
509_19
Thermopsidine



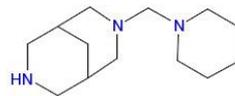
509_20
Chilocorine C



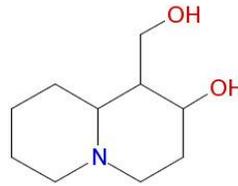
509_21
Lycoposerramine W



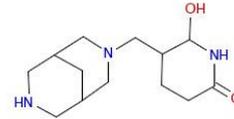
509_22
Mitragynine



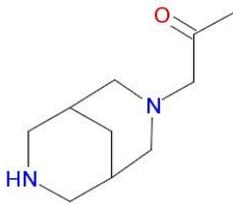
509_23
12,12_p-
Methylenedicytisine



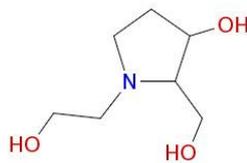
509_24
4-Hydroxyepilupinine



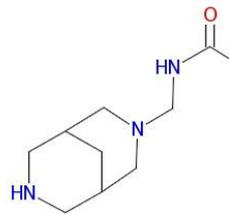
509_25
5-(12-Cytisinylmethyl)-6-
hydroxylupanine



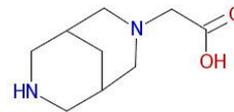
509_26
Sophorazine A



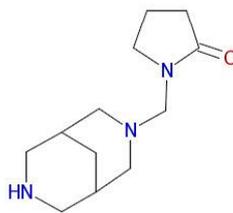
509_27
3-Hydroxy-2-
pyrrolidinemethanol



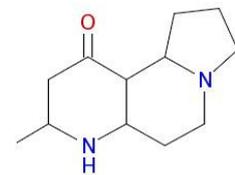
509_28
Cytisine



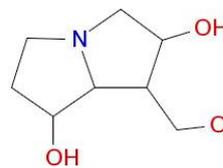
509_29
12-Cytisineacetic acid



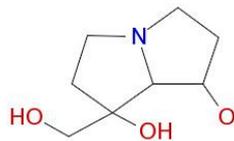
509_30
Cytisine



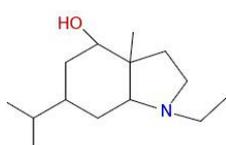
509_31
Elaeokanidine A



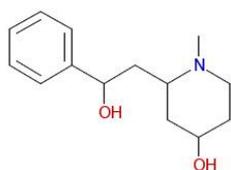
509_32
2,7-Dihydroxy-1-
hydroxymethylpyrrolizidine



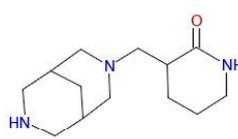
509_33
1,7-Dihydroxy-1-
hydroxymethylpyrrolizidine



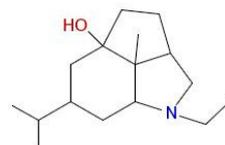
509_34
Dendroxine



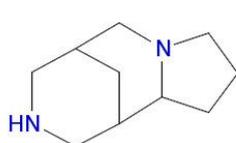
509_35
Sedamine



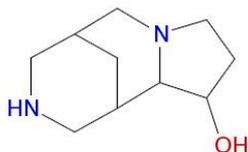
509_36
Sophosalimine



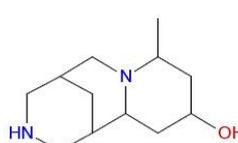
509_37
Dendroxine



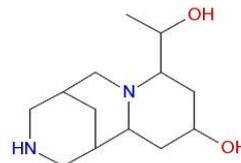
509_38
Camoensidine



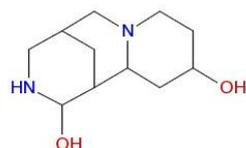
509_39
Camoensidine



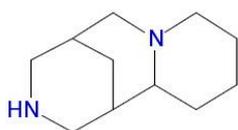
509_40
13-Epihydroxy-15-(5-hydroxymethyl-2-furanyl)lupanine



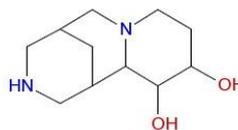
509_41
Clathrotopine



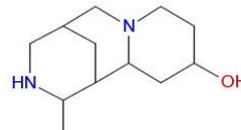
509_42
10,13-Dihydroxylupanine



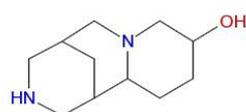
509_43
Anagryne



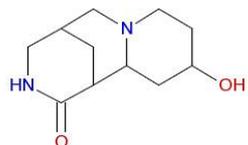
509_44
Calpurmenine



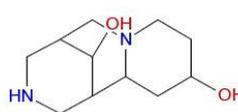
509_45
Acosminine



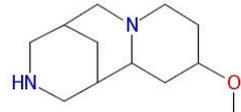
509_46
14-Hydroxysparteine



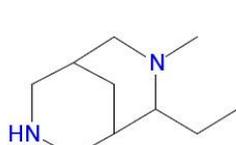
509_47
Aphyllidine



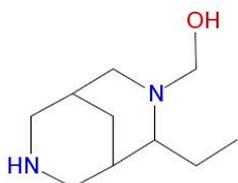
509_48
8,13-Dihydroxylupanine



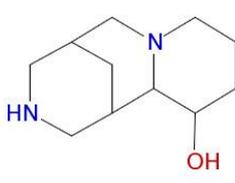
509_49
4,13-Dihydroxylupanine



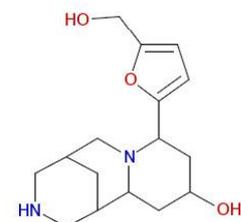
509_50
Angustifoline



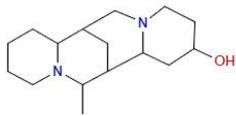
509_51
Termisine



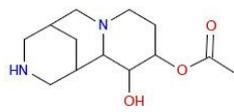
509_52
12-Hydroxylupanine



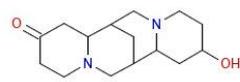
509_53
13-Epihydroxy-15-(5-hydroxymethyl-2-furanyl)lupanine



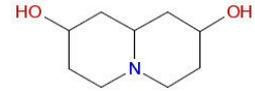
509_54
Acosminine



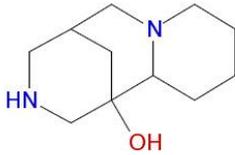
509_55
Calpurmenine



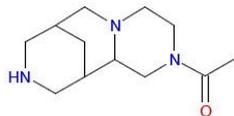
509_56
Themopsamine



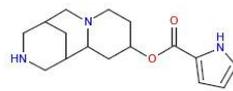
509_57
8,13-Dihydroxylupanine



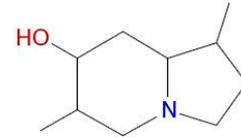
509_58
7-Hydroxysparteine



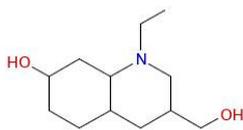
509_59
Sophazrine



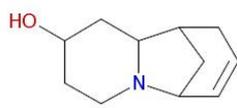
509_60
4,13-Dihydroxylupanine



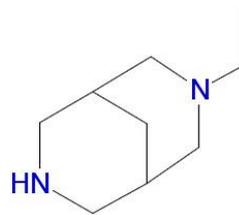
509_61
Daphnicyclidine A



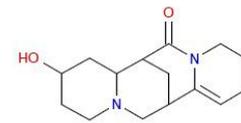
509_62
4-Methylnaconitane-
1,6,8,14,16,18-hexol



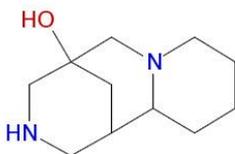
509_63
Phyllanthine



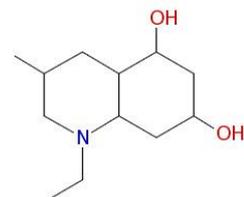
509_64
Alkaloid LC2



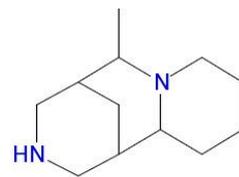
509_65
Aphyllidine



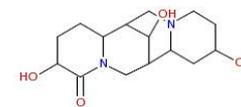
509_66
7-Hydroxysparteine



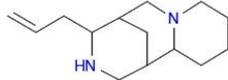
509_67
4-Methylnaconitane-
1,6,8,10,14,16-hexol



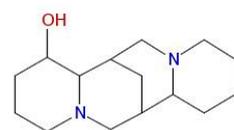
509_68
Acosminine



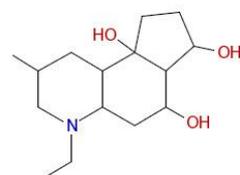
509_69
3,8,13-Trihydroxylupanine



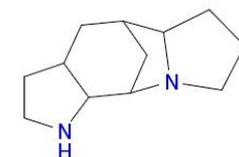
509_70
Angustifoline



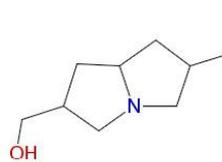
509_71
Retamine



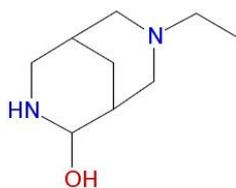
509_72
4-Methylnaconitane-
1,8,10,14,16-pentol



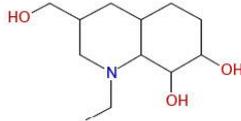
509_73
Flueggenine B



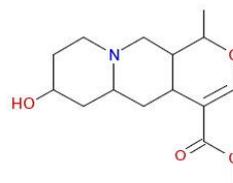
509_74
Daphniglaucine B



509_75
Tetrahydrocytisine



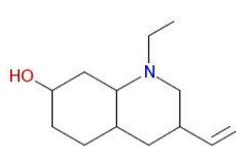
509_76
4-Methylaconitane-
1,6,7,8,14,16,18-heptol



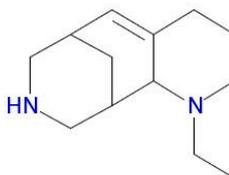
509_77
Ajmalicine
hydroxyindolenine



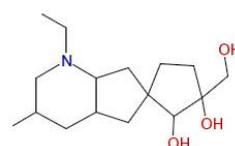
509_78
Caldaphnidine R



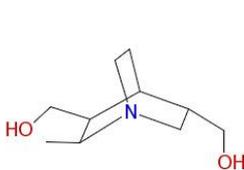
509_79
Racemulosine



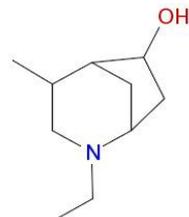
509_80
Aloperine



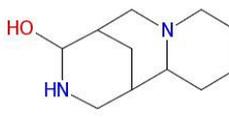
509_81
Chuanfumine



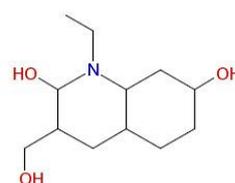
509_82
Dihydroperaksine



509_83
Chuanfumine



509_84
5-(12-Cytisinylmethyl)-6-
hydroxylupanine



509_85
4-Methylaconitane-
1,6,8,14,16,18,19-heptol

Schema 7.8.2: Cluster mit einem von Baptifolin abgeleiteten Clustercenter. Die Clustermittglieder sind mit dem Namen eines der Naturstoffe gekennzeichnet, von denen sie abgeleitet wurden. Entstand ein Fragment bei der Zerlegung von mehreren Naturstoffen, so ist nur einer der Naturstoffe in einer zufälligen Auswahl angegeben.

7.9 Statistiken der Kristallstrukturbestimmungen

Tabelle 7.9.1: Statistiken der Kristallstrukturbestimmungen.

	p38α mit RL87 und NP-F1 (4EH2)	p38α mit RL87 und NP-F2 (4EH3)	p38α mit RL87 und NP-F3 (4EH4)	p38α mit RL87 und NP-F4 (4EH5)	p38α mit RL87 und NP-F5 (4EH6)
Daten					
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁				
Zelldimensionen a, b, c (Å)	64.96, 74.93, 77.80	65.71, 74.70, 77.71	65.13, 74.31, 77.75	65.08, 74.77, 77.63	65.12, 74.65, 77.31
α, β, γ (°)	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00
Auflösung (Å) ^a	45.0-2.0 (2.10-2.00)	45.0-2.4 (2.50-2.40)	45.0-2.2 (2.30-2.20)	45.0-2.0 (2.10-2.00)	45.0-2.1 (2.20-2.10)
R _{sym} oder R _{merge} (%)	4.1 (47.1)	5.4 (34.6)	3.3 (16.5)	3.3 (31.1)	3.6 (29.9)
I / σI	17.6 (3.2)	24.9 (7.0)	30.4 (9.8)	23.1 (4.8)	25.2 (5.1)
Vollständigkeit (%)	97.0 (98.4)	99.9 (100.0)	99.8 (100.0)	99.4 (99.7)	99.8 (99.8)
Redundanz	3.98	8.89	6.18	5.01	4.07
Verfeinerung					
Auflösung (Å)	45.0-2.0	45.0-2.4	45.0-2.5	45.0-2.0	45.0-2.1
Reflexionen	25538	15486	20045	26099	22558
R _{work} / R _{free}	22.4 / 27.4	21.6 / 27.7	22.7 / 31.7	22.9 / 28.5	22.4 / 27.65
Anzahl Atome					
Protein	2698	2695	2699	2484	2687
Ligand (RL87)	21	21	21	21	21
Ligand (NP-F)	17	20	14	16	15
Wasser	104	48	19	98	101
B-Faktoren	43.0	46.7	40.4	45.8	38.8
Protein	42.9	46.2	40.3	45.7	38.5
Ligand (RL87)	34.6	61.9	54.6	46.2	62.9
Ligand (NP-F)	72.7	115.7	47.3	69.4	51.7
Wasser	44.0	42.1	32.9	46.5	40.4
Effektivwert- verteilung					
Bindungslänge (Å)	0.014	0.015	0.014	0.011	0.012
Bindungswinkel (°)	1.443	1.461	1.531	1.271	1.333
Messung					
Wellenlänge (Å)	~ 1.00	~ 1.00	~ 1.00	~ 1.00	~ 1.00
Temperatur	90K	90K	90K	90K	90K
Röntgenquelle	SLS	SLS	SLS	SLS	SLS
	Beamline X10SA	Beamline X10SA	Beamline X10SA	Beamline X10SA	Beamline X10SA
Ramachandran- Plot:					
Seitenketten in favoritisierten Regionen	91.1%	89.1%	88.0%	92.1%	90.0%
zusätzlich erlaubt	8.3%	10.2%	11%	7.2%	9.3%
großzügig erlaubt	0.7%	0.7%	0.7%	0.3%	0.3%
unerlaubt	0.0%	0.0%	0.3%	0.3%	0.3%

Tabelle 7.9.2 Statistiken der Kristallstrukturbestimmungen.

	p38 α mit RL87 und NP-F6 (4EH7)	p38 α mit RL87 und NP-F7 (4EH8)	p38 α mit RL87 und NP-F10 (4EHV)	p38 α mit RL87 und NP-F11 (4EH9)
Daten				
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Zelldimensionen a, b, c (Å)	65.13, 74.31, 77.75	64.66, 74.44, 76.87	63.83, 75.11, 77.57	65.62, 74.92, 78.19
α , β , γ (°)	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00
Auflösung (Å) a	45.0 -2.1 (2.20-2.10)	45.0-2.2 (2.30- 2.20)	49.3-1.6 (1.70- 1.60)	45.0-2.1 (2.20- 2.10)
Rsym oder Rmerge (%) I / σ I	4.1 (33.7) 19.6 (4.7)	3.7 (36.4) 21.5 (4.0)	3.1 (25.9) 3.1 (25.9)	3.7 (39.1) 18.9 (3.5)
Vollständigkeit (%)	99.6 (99.8)	99.5 (99.5)	91.8 (70.6)	99.1 (98.4)
Redundanz	4.49	4.96	4.20	3.66
Verfeinerung				
Auflösung (Å)	41.45-2.09	45.0-2.2	45.0-.16	41.74-2.10
Reflektionen	22747	19323	45790	22930
Rwork / Rfree	22.2 / 26.5	24.0 / 28.2	22.1 / 25.2	22.9 / 28.0
Anzahl Atome				
Protein	2686	2682	2814	2675
Ligand (RL87)	21	21	21	21
Ligand (NP-F)	15	16 / 16	23 / 23 / 23	29
Wasser	66	66	163	61
B-Faktoren	46.8	49.4	24.0	44.4
Protein	46.7	49.1	23.6	44.4
Ligand (RL87)	47.5	48.1	19.9	43.1
Ligand (NP-F)	72.1	72.7 / 81.1	21.4 / 21.5 / 16.7	48.9
Wasser	45.9	46.5	32.8	40:5
Effektivwert-verteilung				
Bindungslänge (Å)	0.012	0.015	0.007	0.012
Bindungswinkel (°)	1.346	1.469	1.081	1.278
Messung				
Wellenlänge (Å)	~ 1.00	~ 1.00	~ 1.00	~ 1.00
Temperatur	90K	90K	90K	90K
Röntgenquelle	SLS Beamline X10SA	SLS Beamline X10SA	SLS Beamline X10SA	SLS Beamline X10SA
Ramachandran- Plot:				
Seitenketten in favoritisierten Regionen	89.4%	89.4%	90.8%	89.2%
zusätzlich erlaubt	9.6%	10.0%	8.3%	10.1%
großzügig erlaubt	1.0%	0.3%	1.0%	0.3%
unerlaubt	0.0%	0.3%	0.0%	0.3%

^a Für alle p38 α -Komplexstrukturen wurden die Werte des hochaufgelötesten Kristalls zur Strukturbestimmung gewählt. Die Werte in Klammern entsprechen der höchsten Auflösung.

Literatur

8 Literaturverzeichnis

8.1 Referenzen nach Erscheinen im Text

- 1 Wetzels, S., Bon, R. S., Kumar, K. & Waldmann, H. Biology-Oriented Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **50**, 10800-10826 (2011).
- 2 Balkenhohl, F., von dem Bussche-Hünnefeld, C., Lansky, A. & Zechel, C. Combinatorial Synthesis of Small Organic Molecules. *Angewandte Chemie International Edition in English* **35**, 2288-2337 (1996).
- 3 Hertzberg, R. P. & Pope, A. J. High-throughput screening: new technology for the 21st century. *Current Opinion in Chemical Biology* **4**, 445-451 (2000).
- 4 Macarron, R. *et al.* Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov* **10**, 188-195 (2011).
- 5 Henkel, T., Brunne, R. M., Müller, H. & Reichel, F. Statistical Investigation into the Structural Complementarity of Natural Products and Synthetic Compounds. *Angewandte Chemie International Edition* **38**, 643-647 (1999).
- 6 Wetzels, S., Schuffenhauer, A., Roggo, S., Ertl, P. & Waldmann, H. Cheminformatic Analysis of Natural Products and their Chemical Space. *CHIMIA International Journal for Chemistry* **61**, 355-360 (2007).
- 7 Grabowski, K., Baringhaus, K.-H. & Schneider, G. Scaffold diversity of natural products: inspiration for combinatorial library design. *Natural Product Reports* **25**, 892-904 (2008).
- 8 Koehn, F. E. & Carter, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* **4**, 206-220 (2005).
- 9 Dobson, C. M. Chemical space and biology. *Nature* **432**, 824-828 (2004).
- 10 Bohacek, R. S., McMartin, C. & Guida, W. C. The art and practice of structure-based drug design: A molecular modeling perspective. *Medicinal Research Reviews* **16**, 3-50 (1996).
- 11 Bon, R. S. & Waldmann, H. Bioactivity-Guided Navigation of Chemical Space. *Accounts of Chemical Research* **43**, 1103-1114 (2010).
- 12 Fink, T. & Reymond, J.-L. Virtual Exploration of the Chemical Universe up to 11 Atoms of C, N, O, F: Assembly of 26.4 Million Structures (110.9 Million Stereoisomers) and Analysis for New Ring Systems, Stereochemistry, Physicochemical Properties, Compound Classes, and Drug Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling* **47**, 342-353 (2007).
- 13 Roughley, S. D. & Hubbard, R. E. How Well Can Fragments Explore Accessed Chemical Space? A Case Study from Heat Shock Protein 90. *Journal of Medicinal Chemistry* **54**, 3989-4005 (2011).

- 14 Schuffenhauer, A. *et al.* The Scaffold Tree; Visualization of the Scaffold Universe by Hierarchical Scaffold Classification. *Journal of Chemical Information and Modeling* **47**, 47-58 (2007).
- 15 Barelier, S., Pons, J., Marcillat, O., Lancelin, J.-M. & Krimm, I. Fragment-Based Deconstruction of Bcl-xL Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **53**, 2577-2588 (2010).
- 16 Lewell, X. Q., Judd, D. B., Watson, S. P. & Hann, M. M. RECAP Retrosynthetic Combinatorial Analysis Procedure: A Powerful New Technique for Identifying Privileged Molecular Fragments with Useful Applications in Combinatorial Chemistry. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **38**, 511-522 (1998).
- 17 Kolb, P. & Caflisch, A. Automatic and Efficient Decomposition of Two-Dimensional Structures of Small Molecules for Fragment-Based High-Throughput Docking. *Journal of Medicinal Chemistry* **49**, 7384-7392 (2006).
- 18 Hert, J., Irwin, J. J., Laggner, C., Keiser, M. J. & Shoichet, B. K. Quantifying biogenic bias in screening libraries. *Nat Chem Biol* **5**, 479-483 (2009).
- 19 Lovering, F., Bikker, J. & Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of Medicinal Chemistry* **52**, 6752-6756 (2009).
- 20 Hung, A. W. *et al.* Route to three-dimensional fragments using diversity-oriented synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2011).
- 21 Yuan, H. *et al.* Novel Strategy for Three-Dimensional Fragment-Based Lead Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling* **51**, 959-974 (2011).
- 22 Hartshorn, M. J. *et al.* Fragment-Based Lead Discovery Using X-ray Crystallography. *Journal of Medicinal Chemistry* **48**, 403-413 (2005).
- 23 Pollack, S. *et al.* A comparative study of fragment screening methods on the p38 α kinase: new methods, new insights. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 1-11 (2011).
- 24 Cohen, M. H., Johnson, J. R., Chen, Y.-F., Sridhara, R. & Pazdur, R. FDA Drug Approval Summary: Erlotinib (Tarceva(R)) Tablets. *Oncologist* **10**, 461-466 (2005).
- 25 Ferriola, P. C., Cody, V. & Middleton Jr, E. Protein kinase C inhibition by plant flavonoids: Kinetic mechanisms and structure-activity relationships. *Biochemical Pharmacology* **38**, 1617-1624 (1989).
- 26 Goettert, M., Schattel, V., Koch, P., Merfort, I. & Laufer, S. Biological Evaluation and Structural Determinants of p38 α Mitogen-Activated-Protein Kinase and c-Jun-N-Terminal Kinase 3 Inhibition by Flavonoids. *ChemBioChem* **11**, 2579-2588 (2010).
- 27 Harmon, A. W. & Patel, Y. M. Naringenin inhibits phosphoinositide 3-kinase activity and glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **305**, 229-234 (2003).

- 28 Kim, S.-W., Kim, C.-E. & Kim, M. H. Flavonoids inhibit high glucose-induced up-regulation of ICAM-1 via the p38 MAPK pathway in human vein endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
- 29 Park, J. H. *et al.* Naringenin induces apoptosis through downregulation of Akt and caspase-3 activation in human leukemia THP-1 cells. *Food and Chemical Toxicology* **46**, 3684-3690 (2008).
- 30 Totta, P., Acconcia, F., Leone, S., Cardillo, I. & Marino, M. Mechanisms of Naringenin-induced Apoptotic Cascade in Cancer Cells: Involvement of Estrogen Receptor α and β Signalling. *IUBMB Life* **56**, 491-499 (2004).
- 31 Vafeiadou, K. *et al.* The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **484**, 100-109 (2009).
- 32 Gill, A. L. *et al.* Identification of Novel p38 α MAP Kinase Inhibitors Using Fragment-Based Lead Generation. *Journal of Medicinal Chemistry* **48**, 414-426 (2004).
- 33 Bamborough, P., Brown, M. J., Christopher, J. A., Chung, C.-w. & Mellor, G. W. Selectivity of Kinase Inhibitor Fragments. *Journal of Medicinal Chemistry* **54**, 5131-5143 (2011).
- 34 Murray, C. W., Verdonk, M. L. & Rees, D. C. Experiences in fragment-based drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences* **33**, 224-232 (2012).
- 35 Bialy, L. & Waldmann, H. Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases: Next-Generation Drugs? *Angewandte Chemie International Edition* **44**, 3814-3839 (2005).
- 36 Nören-Müller, A. *et al.* Discovery of protein phosphatase inhibitor classes by biology-oriented synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **103**, 10606-10611 (2006).
- 37 Vintonyak, V. V., Antonchick, A. P., Rauh, D. & Waldmann, H. The therapeutic potential of phosphatase inhibitors. *Current Opinion in Chemical Biology* **13**, 272-283 (2009).
- 38 Vintonyak, V. V., Waldmann, H. & Rauh, D. Using small molecules to target protein phosphatases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **19**, 2145-2155 (2011).
- 39 Vintonyak, V. V. *et al.* Identification and further development of thiazolidinones spiro-fused to indolin-2-ones as potent and selective inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase B. *Tetrahedron* **67**, 6713-6729 (2011).
- 40 Kaiser, M., Wetzel, S., Kumar, K. & Waldmann, H. Biology-inspired synthesis of compound libraries. *Cellular and Molecular Life Sciences* **65**, 1186-1201 (2008).
- 41 Kumar, K. & Waldmann, H. Synthesis of Natural Product Inspired Compound Collections. *Angewandte Chemie International Edition* **48**, 3224-3242 (2009).
- 42 Wittenberg, L.-O. *Synthese von Naturstoff-Analoga zur Inhibition verschiedener Signaltransduktionswege* PhD thesis, TU Dortmund, (2004).

- 43 Ganesan, A. The impact of natural products upon modern drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology* **12**, 306-317 (2008).
- 44 Newman, D. J. & Cragg, G. M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products* **75**, 311-335 (2012).
- 45 Cheng, T. O. Hippocrates, cardiology, Confucius and the Yellow Emperor. *International Journal of Cardiology* **81**, 219-233 (2001).
- 46 Mueller, R. L. & Scheidt, S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation* **89**, 432-449 (1994).
- 47 Sertürner, F. Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure) nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzüglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten Stoff und die dahin gehörigen Bemerkungen. *Journal der Pharmacie fuer Aerzte und Apotheker*, 47-93 (1806).
- 48 Mandal, S., Moudgil, M. n. & Mandal, S. K. Rational drug design. *European Journal of Pharmacology* **625**, 90-100 (2009).
- 49 Clardy, J. & Walsh, C. Lessons from natural molecules. *Nature* **432**, 829-837 (2004).
- 50 Ertl, P., Roggo, S. & Schuffenhauer, A. Natural Product-likeness Score and Its Application for Prioritization of Compound Libraries. *Journal of Chemical Information and Modeling* **48**, 68-74 (2007).
- 51 Ertl, P., Roggo, S. & Schuffenhauer, A. Natural product-likeness score and its applications in the drug discovery process. *Chemistry Central Journal* **2**, S2 (2008).
- 52 Koch, M. A. *et al.* Charting biologically relevant chemical space: A structural classification of natural products (SCONP). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**, 17272-17277 (2005).
- 53 Renner, S. *et al.* Bioactivity-guided mapping and navigation of chemical space. *Nat Chem Biol* **5**, 585-592 (2009).
- 54 Wetzel, S. *et al.* Interactive exploration of chemical space with Scaffold Hunter. *Nat Chem Biol* **5**, 581-583 (2009).
- 55 Akella, L. B. & DeCaprio, D. Cheminformatics approaches to analyze diversity in compound screening libraries. *Current Opinion in Chemical Biology* **14**, 325-330 (2010).
- 56 Bemis, G. W. & Murcko, M. A. The Properties of Known Drugs. 1. Molecular Frameworks. *Journal of Medicinal Chemistry* **39**, 2887-2893 (1996).
- 57 Wetzel, S. *et al.* A Scaffold-Tree-Merging Strategy for Prospective Bioactivity Annotation of γ -Pyrone. *Angewandte Chemie* **122**, 3748-3752 (2010).
- 58 Erlanson, D. A. Fragment-based lead discovery: a chemical update. *Current Opinion in Biotechnology* **17**, 643-652 (2006).

- 59 Hajduk, P. J. & Greer, J. A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. *Nat Rev Drug Discov* **5**, 211-219 (2007).
- 60 Murray, C. W. & Rees, D. C. The rise of fragment-based drug discovery. *Nat Chem* **1**, 187-192 (2009).
- 61 Rees, D. C., Congreve, M., Murray, C. W. & Carr, R. Fragment-based lead discovery. *Nat Rev Drug Discov* **3**, 660-672 (2004).
- 62 Sun, C., Petros, A. & Hajduk, P. Fragment-based lead discovery: challenges and opportunities. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 1-4 (2011).
- 63 Erlanson, D. A., McDowell, R. S. & O'Brien, T. Fragment-Based Drug Discovery. *J. Med. Chem.* **47**, 3463-3482 (2004).
- 64 Feyfant, E., Cross, J. B., Paris, K. & Tsao, D. H. H. in *Chemical Library Design* Vol. 685 *Methods in Molecular Biology* (ed Joe Zhongxiang Zhou) 241-252 (Humana Press, 2011).
- 65 Carr, R. A. E., Congreve, M., Murray, C. W. & Rees, D. C. Fragment-based lead discovery: leads by design. *Drug Discovery Today* **10**, 987-992 (2005).
- 66 Coyne, A. G., Scott, D. E. & Abell, C. Drugging challenging targets using fragment-based approaches. *Current Opinion in Chemical Biology* **14**, 299-307 (2010).
- 67 Chessari, G. & Woodhead, A. J. From fragment to clinical candidate—a historical perspective. *Drug Discovery Today* **14**, 668-675 (2009).
- 68 Flaherty, K. T., Yasothan, U. & Kirkpatrick, P. Vemurafenib. *Nat Rev Drug Discov* **10**, 811-812 (2011).
- 69 Jencks, W. P. On the Attribution and Additivity of Binding-Energies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America-Biological Sciences* **78**, 4046 - 4050 (1981).
- 70 Farmer, P. S. & Ariens, E. J. Speculations on the design of nonpeptidic peptidomimetics. *Trends in Pharmacological Sciences* **3**, 362-365 (1982).
- 71 Hajduk, P. J. *et al.* Discovery of Potent Nonpeptide Inhibitors of Stromelysin Using SAR by NMR. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 5818-5827 (1997).
- 72 Shuker, S. B., Hajduk, P. J., Meadows, R. P. & Fesik, S. W. Discovering High-Affinity Ligands for Proteins: SAR by NMR. *Science* **274**, 1531-1534 (1996).
- 73 Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* **46**, 3-26 (2001).
- 74 Congreve, M., Carr, R., Murray, C. & Jhoti, H. A 'Rule of Three' for fragment-based lead discovery? *Drug Discovery Today* **8**, 876-877 (2003).

- 75 Köster, H. *et al.* A Small Nonrule of 3 Compatible Fragment Library Provides High Hit Rate of Endothiapepsin Crystal Structures with Various Fragment Chemotypes. *Journal of Medicinal Chemistry* (2011).
- 76 Leach, A. R. & Hann, M. M. Molecular complexity and fragment-based drug discovery: ten years on. *Current Opinion in Chemical Biology* **15**, 489-496 (2011).
- 77 Hopkins, A. L., Groom, C. R. & Alex, A. Ligand efficiency: a useful metric for lead selection. *Drug Discovery Today* **9**, 430-431 (2004).
- 78 Abad-Zapatero, C. & Metz, J. T. Ligand efficiency indices as guideposts for drug discovery. *Drug Discovery Today* **10**, 464-469 (2005).
- 79 Bembenek, S. D., Tounge, B. A. & Reynolds, C. H. Ligand efficiency and fragment-based drug discovery. *Drug Discovery Today* **14**, 278-283 (2009).
- 80 Lepre, C. A., Moore, J. M. & Peng, J. W. Theory and Applications of NMR-Based Screening in Pharmaceutical Research. *Chemical Reviews* **104**, 3641-3676 (2004).
- 81 Baurin, N. *et al.* Design and Characterization of Libraries of Molecular Fragments for Use in NMR Screening against Protein Targets. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **44**, 2157-2166 (2004).
- 82 Liu, G. *et al.* Fragment Screening and Assembly: A Highly Efficient Approach to a Selective and Cell Active Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry* **46**, 4232-4235 (2003).
- 83 Vulpetti, A. & Dalvit, C. Fluorine local environment: from screening to drug design. *Drug Discovery Today* **17**, 890-897 (2012).
- 84 Nienaber, V. L. *et al.* Discovering novel ligands for macromolecules using X-ray crystallographic screening. *Nat Biotech* **18**, 1105-1108 (2000).
- 85 Lesuisse, D. *et al.* SAR and X-ray. A New Approach Combining Fragment-Based Screening and Rational Drug Design: Application to the Discovery of Nanomolar Inhibitors of Src SH2. *Journal of Medicinal Chemistry* **45**, 2379-2387 (2002).
- 86 Blundell, T. L. & Patel, S. High-throughput X-ray crystallography for drug discovery. *Current Opinion in Pharmacology* **4**, 490-496 (2004).
- 87 Jhoti, H., Cleasby, A., Verdonk, M. & Williams, G. Fragment-based screening using X-ray crystallography and NMR spectroscopy. *Current Opinion in Chemical Biology* **11**, 485-493 (2007).
- 88 Englert, L. *et al.* Fragment-Based Lead Discovery: Screening and Optimizing Fragments for Thermolysin Inhibition. *ChemMedChem* **5**, 930-940 (2010).
- 89 Malde, A. & Mark, A. Challenges in the determination of the binding modes of non-standard ligands in X-ray crystal complexes. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **25**, 1-12 (2011).

- 90 Buchstaller, H.-P. *et al.* Fragment-based discovery of hydroxy-indazole-carboxamides as novel small molecule inhibitors of Hsp90. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **22**, 4396-4403 (2012).
- 91 Wasserman, S. R., Koss, J. W., Sojitra, S. T., Morisco, L. L. & Burley, S. K. Rapid-access, high-throughput synchrotron crystallography for drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences* **33**, 261-267 (2012).
- 92 Danielson, U. H. Fragment Library Screening and Lead Characterization Using SPR Biosensors. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **9**, 1725-1735 (2009).
- 93 Navratilova, I. & Hopkins, A. L. Fragment Screening by Surface Plasmon Resonance. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **1**, 44-48 (2010).
- 94 Warr, W. Fragment-based drug discovery: what really works. An interview with Sandy Farmer of Boehringer Ingelheim. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 1-7 (2011).
- 95 Boettcher, A. *et al.* Fragment-Based Screening by Biochemical Assays. *Journal of Biomolecular Screening* **15**, 1029-1041 (2010).
- 96 Danzhi, H. & Amedeo, C. Library screening by fragment-based docking. *Journal of Molecular Recognition* **23**, 183-193.
- 97 Marcel, L. V., Jason, C. C., Michael, J. H., Christopher, W. M. & Richard, D. T. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins: Structure, Function, and Genetics* **52**, 609-623 (2003).
- 98 Qi-Shi, D. *et al.* Fragment-based quantitative structure-activity relationship (FB-QSAR) for fragment-based drug design. *Journal of Computational Chemistry* **30**, 295-304 (2009).
- 99 Rabal, O., Urbano-Cuadrado, M. & Oyarzabal, J. Computational medicinal chemistry in fragment-based drug discovery: what, how and when. *Future Medicinal Chemistry* **3**, 95-134 (2011).
- 100 Taylor, R. D., Jewsbury, P. J. & Essex, J. W. A review of protein-small molecule docking methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **16**, 151-166 (2002).
- 101 Brožič, P. *et al.* Selective Inhibitors of Aldo-Keto Reductases AKR1C1 and AKR1C3 Discovered by Virtual Screening of a Fragment Library. *Journal of Medicinal Chemistry* **55**, 7417-7424 (2012).
- 102 Erlanson, D. A. *et al.* Site-directed ligand discovery. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **97**, 9367-9372 (2000).
- 103 Scott, D. E., Coyne, A. G., Hudson, S. A. & Abell, C. Fragment-Based Approaches in Drug Discovery and Chemical Biology. *Biochemistry* **51**, 4990-5003 (2012).
- 104 Siegel, M. G. & Vieth, M. Drugs in other drugs: a new look at drugs as fragments. *Drug Discovery Today* **12**, 71-79 (2007).

- 105 Barelier, S. & Krimm, I. Ligand specificity, privileged substructures and protein druggability from fragment-based screening. *Current Opinion in Chemical Biology* **15**, 469-474 (2011).
- 106 Babaoglu, K. & Shoichet, B. K. Deconstructing fragment-based inhibitor discovery. *Nat Chem Biol* **2**, 720-723 (2006).
- 107 Irwin, J. J., Sterling, T., Mysinger, M. M., Bolstad, E. S. & Coleman, R. G. ZINC: A Free Tool to Discover Chemistry for Biology. *Journal of Chemical Information and Modeling* (2012).
- 108 Hajduk, P. J., Galloway, W. R. J. D. & Spring, D. R. Drug discovery: A question of library design. *Nature* **470**, 42-43 (2011).
- 109 Hubbard, R. Fragment approaches in structure-based drug discovery. *Journal of Synchrotron Radiation* **15**, 227-230 (2008).
- 110 Schulz, M. N., Landström, J., Bright, K. & Hubbard, R. E. Design of a Fragment Library that maximally represents available chemical space. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **25**, 611-620 (2011).
- 111 Nisius, B. & Rester, U. Fragment Shuffling: An Automated Workflow for Three-Dimensional Fragment-Based Ligand Design. *Journal of Chemical Information and Modeling* **49**, 1211-1222 (2009).
- 112 Hubbard, R. E., Chen, I. & Davis, B. Informatics and modeling challenges in fragment-based drug discovery. *Current Opinion in Drug Discovery and Development* **10**, 289-297 (2007).
- 113 <http://practicalfragments.blogspot.de/2012/09/how-big-is-library.html>.
- 114 Lau, W. *et al.* Design of a multi-purpose fragment screening library using molecular complexity and orthogonal diversity metrics. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **25**, 621-636 (2011).
- 115 Davies, D. R. *et al.* Discovery of Leukotriene A4 Hydrolase Inhibitors Using Metabolomics Biased Fragment Crystallography. *Journal of Medicinal Chemistry* **52**, 4694-4715 (2009).
- 116 Ritchie, T. J. & Macdonald, S. J. F. The impact of aromatic ring count on compound developability - are too many aromatic rings a liability in drug design? *Drug Discovery Today* **14**, 1011-1020 (2009).
- 117 Ritchie, T. J., Macdonald, S. J. F., Young, R. J. & Pickett, S. D. The impact of aromatic ring count on compound developability: further insights by examining carbo- and hetero-aromatic and -aliphatic ring types. *Drug Discovery Today* **16**, 164-171 (2011).
- 118 Nicholls, A. *et al.* Molecular Shape and Medicinal Chemistry: A Perspective. *Journal of Medicinal Chemistry* **53**, 3862-3886 (2010).
- 119 Fuhrmann, J. *et al.* McsB Is a Protein Arginine Kinase That Phosphorylates and Inhibits the Heat-Shock Regulator CtsR. *Science* **324**, 1323-1327 (2009).

- 120 Stewart, R. C. Protein histidine kinases: assembly of active sites and their regulation in signaling pathways. *Current Opinion in Microbiology* **13**, 133-141 (2010).
- 121 Taylor, S. S. & Kornev, A. P. Protein kinases: evolution of dynamic regulatory proteins. *Trends in Biochemical Sciences* **36**, 65-77 (2011).
- 122 Manley, P. W. *et al.* Extended kinase profile and properties of the protein kinase inhibitor nilotinib. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* **1804**, 445-453 (2010).
- 123 Matthäus, G. *Strukturbasierte Entwicklung und Synthese von Enzyminhibitoren* PhD thesis, TU Dortmund, (2011).
- 124 Morphy, R. Selectively nonselective kinase inhibition: striking the right balance. *J Med Chem* **53**, 1413-1437 (2010).
- 125 Steinbeck, C. *et al.* The Chemistry Development Kit (CDK): An Open-Source Java Library for Chemo- and Bioinformatics. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **43**, 493-500 (2003).
- 126 Steinbeck, C. *et al.* Recent Developments of the Chemistry Development Kit (CDK) - An Open-Source Java Library for Chemo- and Bioinformatics. *Current Pharmaceutical Design* **12**, 2111-2120 (2006).
- 127 *Dictionary of Natural Products* (Chapman & Hall/CRC Press (UK) LLC), Version 18.2, 2009.
- 128 Hassan, M., Brown, R., Varma-O'Brien, S. & Rogers, D. Cheminformatics analysis and learning in a data pipelining environment. *Mol Divers* **10**, 283-299 (2006).
- 129 Rogers, D. & Hahn, M. Extended-Connectivity Fingerprints. *Journal of Chemical Information and Modeling* **50**, 742-754 (2010).
- 130 Butina, D. Unsupervised Data Base Clustering Based on Daylight's Fingerprint and Tanimoto Similarity: A Fast and Automated Way To Cluster Small and Large Data Sets. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **39**, 747-750 (1999).
- 131 Over, B. *et al.* Natural product-derived fragments for fragment-based ligand discovery. *Nature Chemistry in press* (2012).
- 132 Delano, W. L. (2002).
- 133 Verlinde, C. L. M. J. *et al.* Fragment-Based Cocktail Crystallography by the Medical Structural Genomics of Pathogenic Protozoa Consortium. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **9**, 1678-1687 (2009).
- 134 Yariv, W., Noa, C.-H., Amihay, F. & Felix, F. Elucidation of the mechanism and end products of glutaraldehyde crosslinking reaction by X-ray structure analysis. *Biotechnology and Bioengineering* **98**, 711-718 (2007).
- 135 Getlik, M. *et al.* Fluorophore Labeled Kinase Detects Ligands That Bind within the MAPK Insert of p38 α Kinase. *PLoS ONE* **7**, e39713 (2012).

- 136 Jubb, H., Higuero, A. P., Winter, A. & Blundell, T. L. Structural biology and drug discovery for protein–protein interactions. *Trends in Pharmacological Sciences* **33**, 241-248 (2012).
- 137 Rose, R. *et al.* Identification and Structure of Small-Molecule Stabilizers of 14–3–3 Protein–Protein Interactions. *Angewandte Chemie International Edition* **49**, 4129-4132 (2010).
- 138 Mhaweche, P. 14-3-3 proteins - an update. *Cell Res* **15**, 228-236 (2005).
- 139 Schumacher, B., Mondry, J., Thiel, P., Weyand, M. & Ottmann, C. Structure of the p53 C-terminus bound to 14-3-3: Implications for stabilization of the p53 tetramer. *FEBS Letters* **584**, 1443-1448 (2010).
- 140 Johnson, C. *et al.* Bioinformatic and experimental survey of 14-3-3-binding sites. *Biochemical Journal* **427**, 69-78 (2010).
- 141 Lane, D. P. p53, guardian of the genome. *Nature* **358**, 15-16 (1992).
- 142 Brognard, J., Zhang, Y.-W., Puto, L. A. & Hunter, T. Cancer-Associated Loss-of-Function Mutations Implicate DAPK3 as a Tumor Suppressing Kinase. *Cancer Research* **71**, 3152 (2011).
- 143 Kögel, D., Prehn, J. H. M. & Scheidtmann, K. H. The DAP kinase family of pro-apoptotic proteins: novel players in the apoptotic game. *BioEssays* **23**, 352-358 (2001).
- 144 Read, R. Pushing the boundaries of molecular replacement with maximum likelihood. *Acta Crystallographica Section D* **57**, 1373-1382 (2001).
- 145 Simard, J. R. *et al.* Development of a Fluorescent-Tagged Kinase Assay System for the Detection and Characterization of Allosteric Kinase Inhibitors. *Journal of the American Chemical Society* **131**, 13286-13296 (2009).
- 146 Simard, J. R. *et al.* Fluorophore Labeling of the Glycine-Rich Loop as a Method of Identifying Inhibitors That Bind to Active and Inactive Kinase Conformations†. *Journal of the American Chemical Society* **132**, 4152-4160 (2010).
- 147 Simard, J. R. *et al.* A new screening assay for allosteric inhibitors of cSrc. *Nat Chem Biol* **5**, 394-396 (2009).
- 148 *cisbio Bioassays*, <http://www.htfr.com/technology/htfrtheory/htfr_chemistry/> (
- 149 Dearden, M. J., McGrath, M. J. & O'Brien, P. Evaluation of (+)-Sparteine-like Diamines for Asymmetric Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry* **69**, 5789-5792 (2004).
- 150 da Silva, R. A., Estevam, I. H. S. & Bieber, L. W. Reductive methylation of primary and secondary amines and amino acids by aqueous formaldehyde and zinc. *Tetrahedron Letters* **48**, 7680-7682 (2007).
- 151 Houllier, N., Gouault, S., Lasne, M.-C. & Rouden, J. Regio- and diastereoselective functionalization of (-)-cytisine. *Tetrahedron* **62**, 11679-11686 (2006).

- 152 Marrière, E., Rouden, J., Tadino, V. & Lasne, M.-C. Synthesis of Analogues of (-)-Cytisine for in Vivo Studies of Nicotinic Receptors Using Positron Emission Tomography. *Organic Letters* **2**, 1121-1124 (2000).
- 153 Rabiller, M. *et al.* Proteus in the World of Proteins: Conformational Changes in Protein Kinases. *Archiv der Pharmazie* **343**, 193-206 (2010).
- 154 Regan, J. *et al.* Pyrazole Urea-Based Inhibitors of p38 MAP Kinase: From Lead Compound to Clinical Candidate. *Journal of Medicinal Chemistry* **45**, 2994-3008 (2002).
- 155 Ahn, Y. M. *et al.* Switch control pocket inhibitors of p38-MAP kinase. Durable type II inhibitors that do not require binding into the canonical ATP hinge region. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **20**, 5793-5798 (2010).
- 156 Backes, A. C., Zech, B., Felber, B., Klebl, B. & Müller, G. Small-molecule inhibitors binding to protein kinases. Part I: exceptions from the traditional pharmacophore approach of type I inhibition. *Expert Opinion on Drug Discovery* **3**, 1409-1425 (2008).
- 157 Backes, A. C., Zech, B., Felber, B., Klebl, B. & Müller, G. Small-molecule inhibitors binding to protein kinase. Part II: the novel pharmacophore approach of type II and type III inhibition. *Expert Opinion on Drug Discovery* **3**, 1427-1449 (2008).
- 158 Zhang, J., Yang, P. L. & Gray, N. S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer* **9**, 28-39 (2009).
- 159 Gooßen, L. J. & Döhning, A. A Convenient Protocol for the Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols in the Presence of di-*t*-Butyl Dicarboxylate. *Synlett* **2004**, 0263,0266 (2004).
- 160 Pignataro, L. *et al.* PhthalaPhos: Chiral Supramolecular Ligands for Enantioselective Rhodium-Catalyzed Hydrogenation Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **49**, 6633-6637 (2010).
- 161 Zhu, Y. *et al.* Synthesis, in Vitro and in Vivo Biological Evaluation, and Comprehensive Understanding of Structure-Activity Relationships of Dipeptidyl Boronic Acid Proteasome Inhibitors Constructed from β -Amino Acids. *Journal of Medicinal Chemistry* **53**, 8619-8626 (2010).
- 162 Barr, A. J. Protein tyrosine phosphatases as drug targets: strategies and challenges of inhibitor development. *Future Medicinal Chemistry* **2**, 1563-1576 (2010).
- 163 Rawls, K. A. *et al.* Fragment-based discovery of selective inhibitors of the Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase PtpA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**, 6851-6854 (2009).
- 164 Soellner, M. B., Rawls, K. A., Grundner, C., Alber, T. & Ellman, J. A. Fragment-Based Substrate Activity Screening Method for the Identification of Potent Inhibitors of the Mycobacterium tuberculosis Phosphatase PtpB. *Journal of the American Chemical Society* **129**, 9613-9615 (2007).
- 165 Edfeldt, F. N. B., Folmer, R. H. A. & Breeze, A. L. Fragment screening to predict druggability (ligandability) and lead discovery success. *Drug Discovery Today* **16**, 284-287 (2011).

- 166 Mentel, M. *Walking nature's pathways : tool compounds for chemical biology* PhD thesis, Universität Leipzig, (2008).
- 167 Huttenloch, O. *Kombinatorische Entwicklung chiraler Bispidin-Liganden für die asymmetrische Katalyse* PhD thesis, TU Dortmund, (2001).
- 168 Hosseini, M., Tanner, D., Murray, A. & Tonder, J. E. Pyrrolidinone-modified di- and tripeptides: highly diastereoselective preparation and investigation of their stability. *Organic & Biomolecular Chemistry* **5**, 3486-3494 (2007).
- 169 Hartmann, R. W., Reichert, M. & Göhring, S. Novel 5 α -reductase inhibitors. Synthesis and structure-activity studies of 5-substituted 1-methyl-2-pyridones and 1-methyl-2-piperidones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **29**, 807-817 (1994).
- 170 Dekker, F. J. *et al.* Small-molecule inhibition of APT1 affects Ras localization and signaling. *Nat Chem Biol* **6**, 449-456 (2010).
- 171 Roettger, S. *Entwicklung einer flexiblen Lösungs- und Festphasensynthese von Dekalinen und heterozyklischer Analoga* PhD thesis, TU Dortmund, (2005).
- 172 Knoth, T. *Synthese einer Kollektion von 3-Acyltetramsäuren und Identifizierung der Zielproteine von Meloplin A* PhD thesis, TU Dortmund, (2009).
- 173 Fuerstner, A., Hupperts, A., Ptock, A. & Janssen, E. "Site Selective" Formation of Low-Valent Titanium Reagents: An "Instant" Procedure for the Reductive Coupling of Oxo Amides to Indoles. *The Journal of Organic Chemistry* **59**, 5215-5229 (1994).
- 174 Nad, S., Roller, S., Haag, R. & Breinbauer, R. Electrolysis as an Efficient Key Step in the Homogeneous Polymer-Supported Synthesis of N-Substituted Pyrroles. *Organic Letters* **8**, 403-406 (2006).
- 175 Manger, M. *et al.* Discovery of Mycobacterium Tuberculosis Protein Tyrosine Phosphatase A (MptpA) Inhibitors Based on Natural Products and a Fragment-Based Approach. *ChemBioChem* **6**, 1749-1753 (2005).
- 176 Scheck, M. *Synthese von Naturstoff-Analoga und ihre biologische Evaluierung als Phosphataseinhibitoren* PhD thesis, TU Dortmund, (2005).
- 177 Basu, S. *Ring closing metathesis* PhD thesis, TU Dortmund, (2006).
- 178 Hann, M. M., Leach, A. R. & Harper, G. Molecular Complexity and Its Impact on the Probability of Finding Leads for Drug Discovery. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **41**, 856-864 (2001).
- 179 <http://practicalfragments.blogspot.de/search/label/3D>.
- 180 Bukhtiyarova, M. *et al.* Improved expression, purification, and crystallization of p38[α] MAP kinase. *Protein Expression and Purification* **37**, 154-161 (2004).
- 181 Kabsch, W. Automatic processing of rotation diffraction data from crystals of initially unknown symmetry and cell constants. *Journal of Applied Crystallography* **26**, 795-800 (1993).

- 182 Emsley, P. & Cowtan, K. Coot: model-building tools for molecular graphics. *Acta Crystallographica Section D* **60**, 2126-2132 (2004).
- 183 Emsley, P., Lohkamp, B., Scott, W. G. & Cowtan, K. Features and development of Coot. *Acta Crystallographica Section D* **66**, 486-501 (2010).
- 184 Murshudov, G. N., Vagin, A. A. & Dodson, E. J. Refinement of Macromolecular Structures by the Maximum-Likelihood Method. *Acta Crystallographica Section D* **53**, 240-255 (1997).
- 185 Schuttelkopf, A. W. & van Aalten, D. M. F. PRODRG: a tool for high-throughput crystallography of protein-ligand complexes. *Acta Crystallographica Section D* **60**, 1355-1363 (2004).
- 186 Laskowski, R. A., MacArthur, M. W., Moss, D. S. & Thornton, J. M. PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures. *Journal of Applied Crystallography* **26**, 283-291 (1993).
- 187 *Molecular Operating Environment (MOE)*; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, **2011**.
- 188 Sullivan, J. E. *et al.* Prevention of MKK6-Dependent Activation by Binding to p38 α MAP Kinase \ddagger . *Biochemistry* **44**, 16475-16490 (2005).
- 189 Termathe, M. *Rationales Design, Synthese und biochemische Charakterisierung niedermolekularer Interaktionspartner der Serin-Threonin Kinase p38* Master of Science thesis, TU Dortmund, (2010).
- 190 Nören-Müller, A. *Synthese und biologische Evaluierung von Indol-Alkaloid-Analoga und kombinatorische Synthese von Dekalinen* PhD thesis, TU Dortmund, (2008).

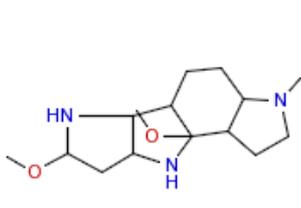
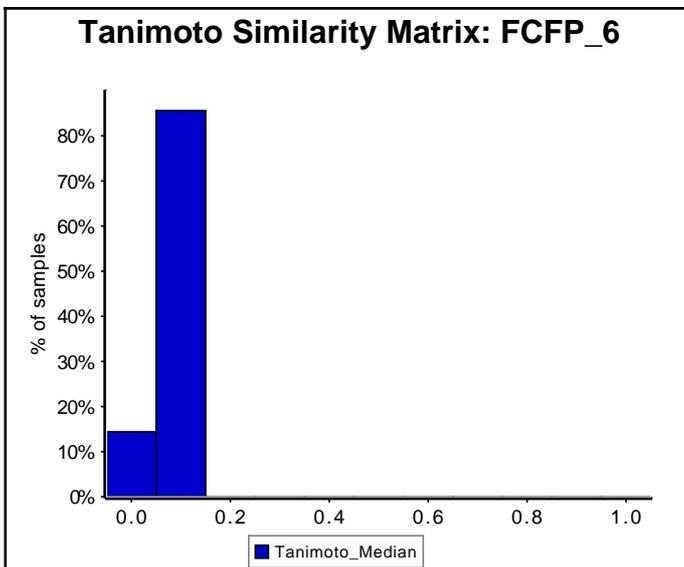
Repräsentative NP-Fragment-Bibliothek (2000 Clustercenter)

Autoren: B. Over, H. Waldmann
MPI Dortmund, 2012

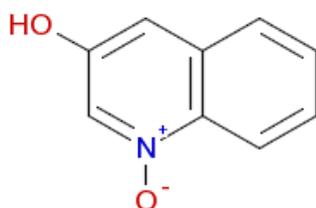
Die Clustercenter sind computergenerierte virtuelle Strukturen. In wenigen Fällen sind sie chemisch reaktiv oder instabil. Für weitere Analysen und Anwendungen sollten diese in strukturell ähnliche, stabile Derivate überführt werden (siehe Diskussion).

Die abgebildeten Strukturen sind zweidimensionale Darstellungen von dreidimensionalen Molekülen, was in manchen Fällen in der Projektion zu überlappenden Bindungen führen kann. Daher sind zur Verdeutlichung in der Bildunterschrift jedes Clustercenter die Anzahl der Ringe, die Clusternummer und die Anzahl der Clustermittglieder angegeben.

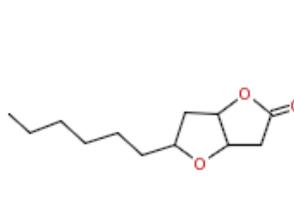
In zwei Fällen (Clustercenter 98 und 801) generierte der Algorithmus chemisch nicht mögliche Strukturen. Die Diskussion dieses Artefakts erfolgt im Kapitel - Fragmentgenerierung -



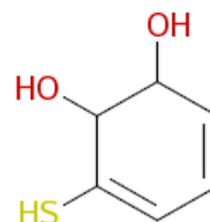
Cluster: 1, Mitglieder: 31, Ringe: 4



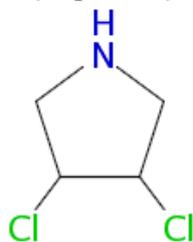
Cluster: 2, Mitglieder: 17, Ringe: 2



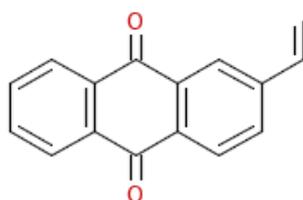
Cluster: 3, Mitglieder: 151, Ringe: 2



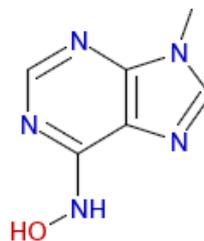
Cluster: 4, Mitglieder: 14, Ringe: 1



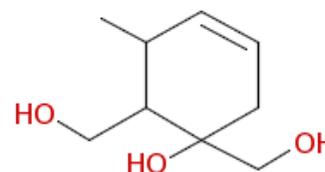
Cluster: 5, Mitglieder: 8, Ringe: 1



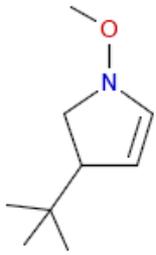
Cluster: 6, Mitglieder: 129, Ringe: 3



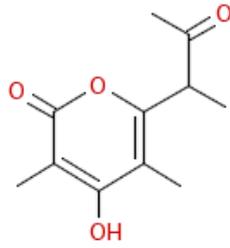
Cluster: 7, Mitglieder: 79, Ringe: 2



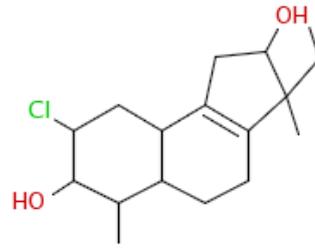
Cluster: 8, Mitglieder: 127, Ringe: 1



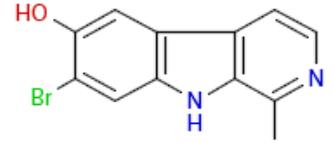
Cluster: 9, Mitglieder: 23, Ringe: 1



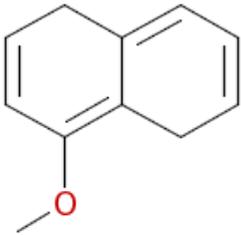
Cluster: 10, Mitglieder: 42, Ringe: 1



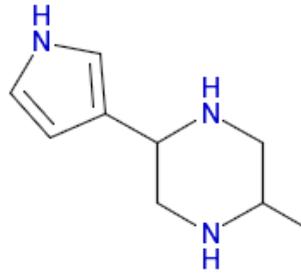
Cluster: 11, Mitglieder: 56, Ringe: 3



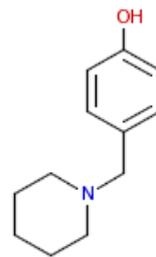
Cluster: 12, Mitglieder: 154, Ringe: 3



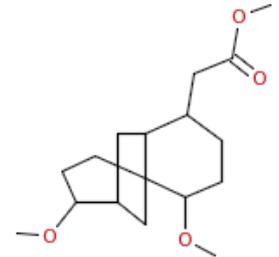
Cluster: 13, Mitglieder: 7, Ringe: 2



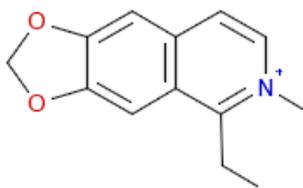
Cluster: 14, Mitglieder: 118, Ringe: 2



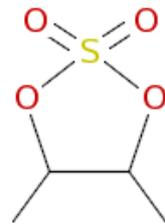
Cluster: 15, Mitglieder: 161, Ringe: 2



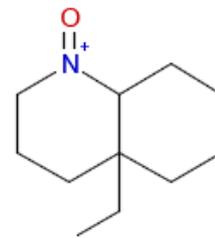
Cluster: 16, Mitglieder: 204, Ringe: 3



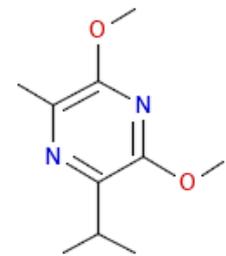
Cluster: 17, Mitglieder: 95, Ringe: 3



Cluster: 18, Mitglieder: 31, Ringe: 1



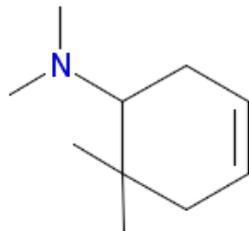
Cluster: 19, Mitglieder: 25, Ringe: 2



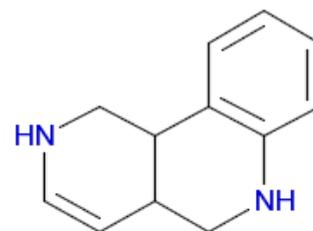
Cluster: 20, Mitglieder: 31, Ringe: 1



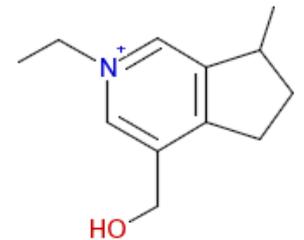
Cluster: 21, Mitglieder: 13, Ringe: 3



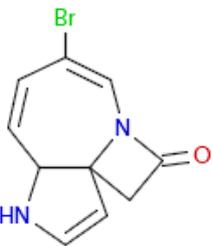
Cluster: 22, Mitglieder: 42, Ringe: 1



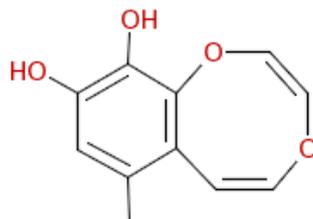
Cluster: 23, Mitglieder: 166, Ringe: 3



Cluster: 24, Mitglieder: 4, Ringe: 2



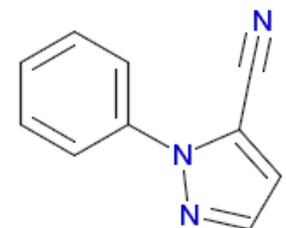
Cluster: 25, Mitglieder: 5, Ringe: 3



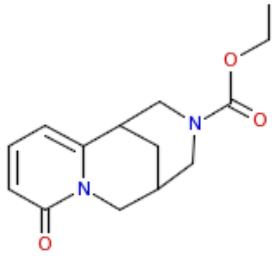
Cluster: 26, Mitglieder: 81, Ringe: 2



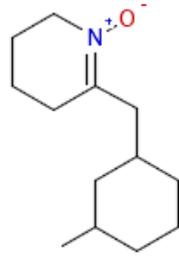
Cluster: 27, Mitglieder: 81, Ringe: 2



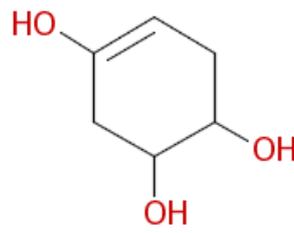
Cluster: 28, Mitglieder: 7, Ringe: 2



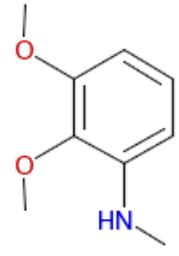
Cluster: 29, Mitglieder: 57, Ringe: 3



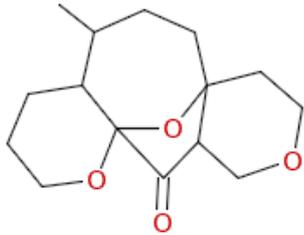
Cluster: 30, Mitglieder: 9, Ringe: 2



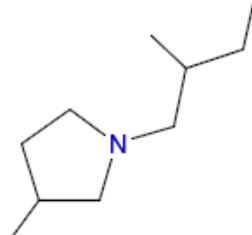
Cluster: 31, Mitglieder: 23, Ringe: 1



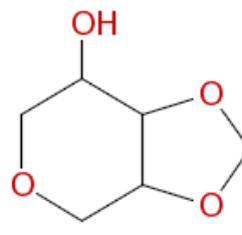
Cluster: 32, Mitglieder: 105, Ringe: 1



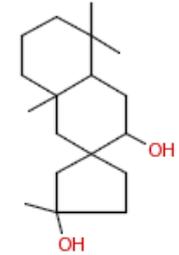
Cluster: 33, Mitglieder: 22, Ringe: 4



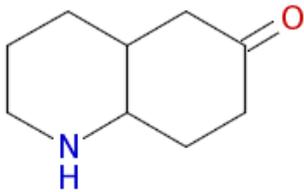
Cluster: 34, Mitglieder: 75, Ringe: 1



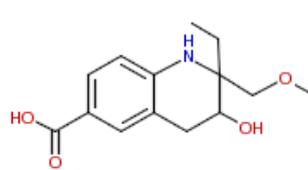
Cluster: 35, Mitglieder: 78, Ringe: 2



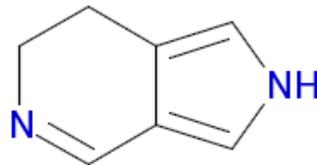
Cluster: 36, Mitglieder: 176, Ringe: 3



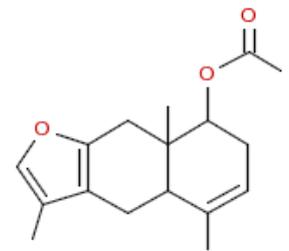
Cluster: 37, Mitglieder: 194, Ringe: 2



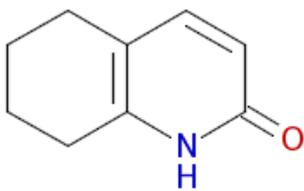
Cluster: 38, Mitglieder: 74, Ringe: 2



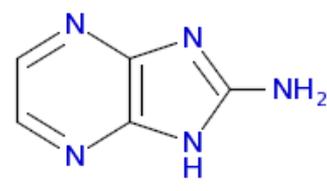
Cluster: 39, Mitglieder: 37, Ringe: 2



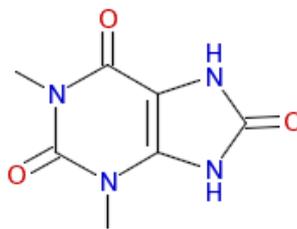
Cluster: 40, Mitglieder: 159, Ringe: 3



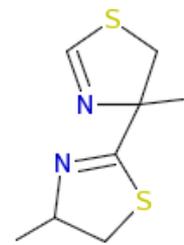
Cluster: 41, Mitglieder: 59, Ringe: 2



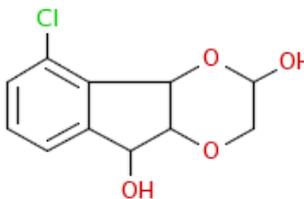
Cluster: 42, Mitglieder: 1, Ringe: 2



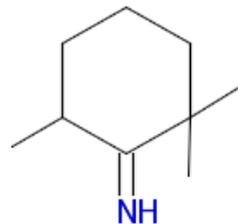
Cluster: 43, Mitglieder: 25, Ringe: 2



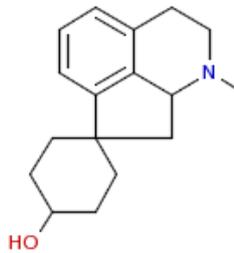
Cluster: 44, Mitglieder: 24, Ringe: 2



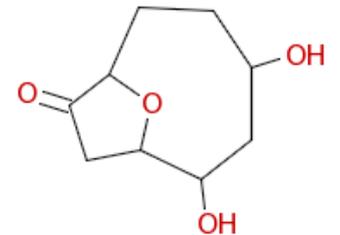
Cluster: 45, Mitglieder: 20, Ringe: 3



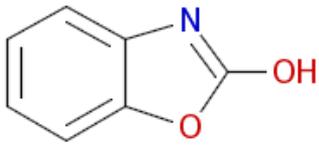
Cluster: 46, Mitglieder: 142, Ringe: 1



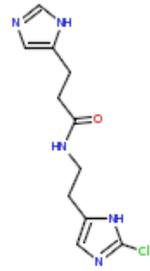
Cluster: 47, Mitglieder: 80, Ringe: 4



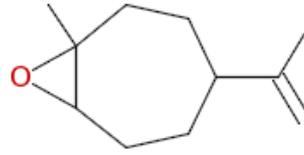
Cluster: 48, Mitglieder: 75, Ringe: 2



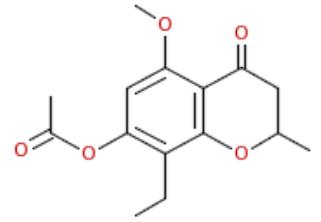
Cluster: 49, Mitglieder: 35, Ringe: 2



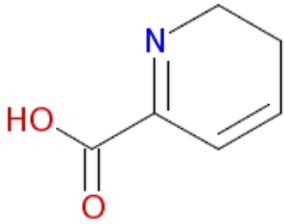
Cluster: 50, Mitglieder: 15, Ringe: 2



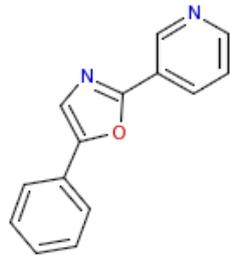
Cluster: 51, Mitglieder: 282, Ringe: 2



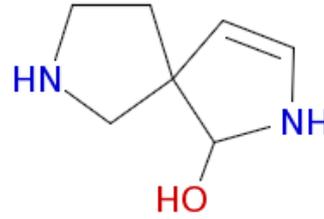
Cluster: 52, Mitglieder: 573, Ringe: 2



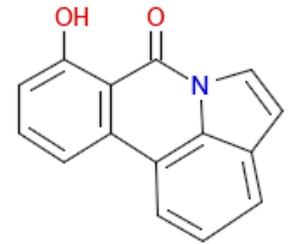
Cluster: 53, Mitglieder: 40, Ringe: 1



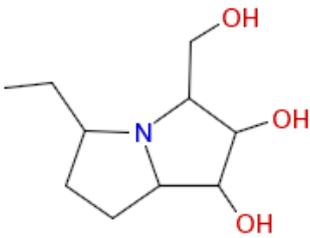
Cluster: 54, Mitglieder: 28, Ringe: 3



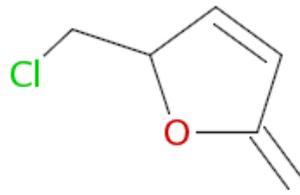
Cluster: 55, Mitglieder: 37, Ringe: 2



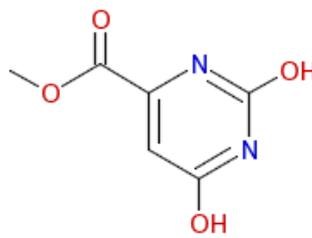
Cluster: 56, Mitglieder: 35, Ringe: 4



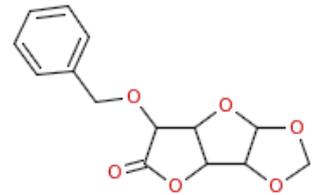
Cluster: 57, Mitglieder: 28, Ringe: 2



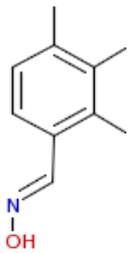
Cluster: 58, Mitglieder: 13, Ringe: 1



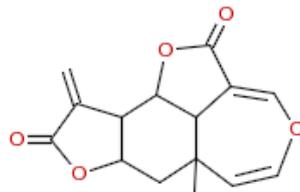
Cluster: 59, Mitglieder: 42, Ringe: 1



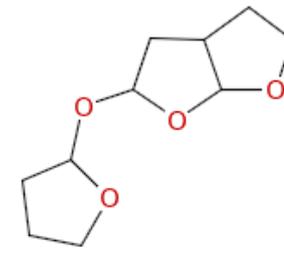
Cluster: 60, Mitglieder: 160, Ringe: 4



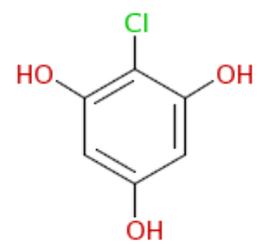
Cluster: 61, Mitglieder: 21, Ringe: 1



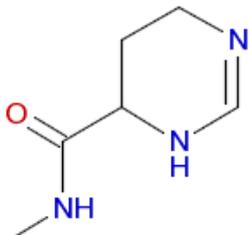
Cluster: 62, Mitglieder: 273, Ringe: 4



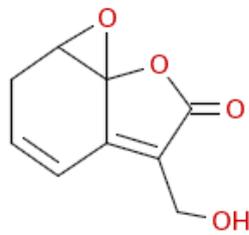
Cluster: 63, Mitglieder: 38, Ringe: 3



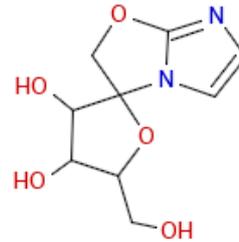
Cluster: 64, Mitglieder: 57, Ringe: 1



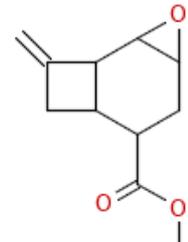
Cluster: 65, Mitglieder: 32, Ringe: 1



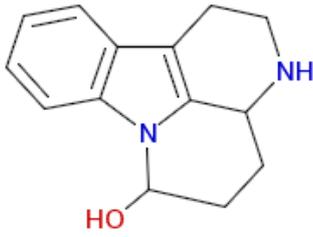
Cluster: 66, Mitglieder: 16, Ringe: 3



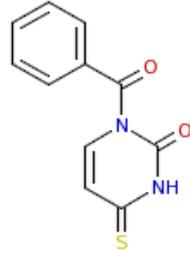
Cluster: 67, Mitglieder: 6, Ringe: 3



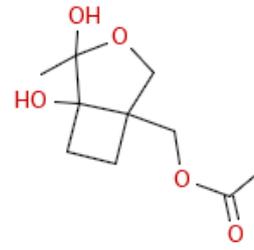
Cluster: 68, Mitglieder: 62, Ringe: 3



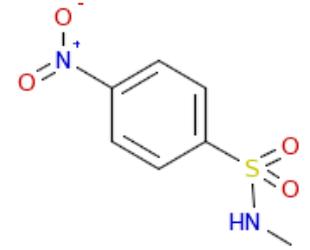
Cluster: 69, Mitglieder: 97, Ringe: 4



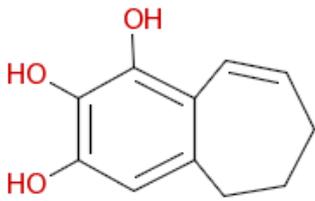
Cluster: 70, Mitglieder: 173, Ringe: 2



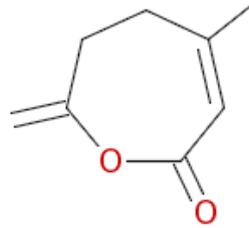
Cluster: 71, Mitglieder: 359, Ringe: 2



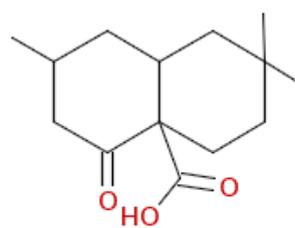
Cluster: 72, Mitglieder: 155, Ringe: 1



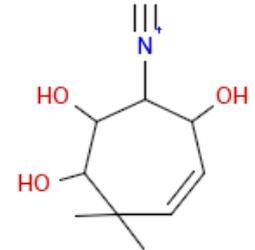
Cluster: 73, Mitglieder: 131, Ringe: 2



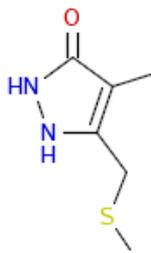
Cluster: 74, Mitglieder: 76, Ringe: 1



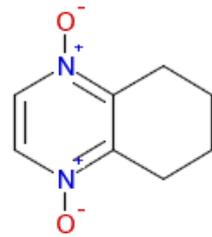
Cluster: 75, Mitglieder: 227, Ringe: 2



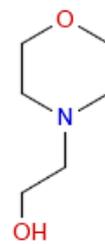
Cluster: 76, Mitglieder: 8, Ringe: 1



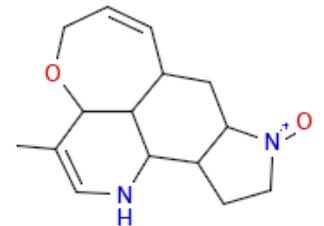
Cluster: 77, Mitglieder: 2, Ringe: 1



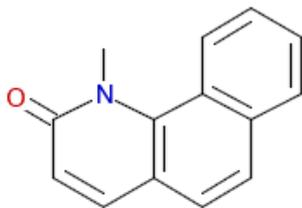
Cluster: 78, Mitglieder: 5, Ringe: 2



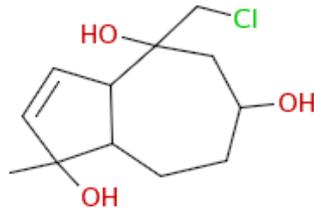
Cluster: 79, Mitglieder: 12, Ringe: 1



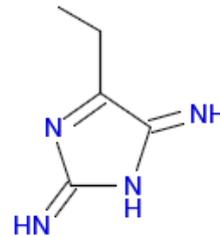
Cluster: 80, Mitglieder: 36, Ringe: 4



Cluster: 81, Mitglieder: 99, Ringe: 3



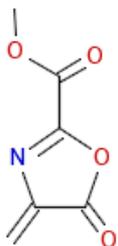
Cluster: 82, Mitglieder: 91, Ringe: 2



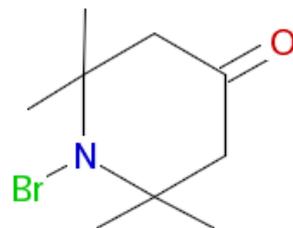
Cluster: 83, Mitglieder: 27, Ringe: 1



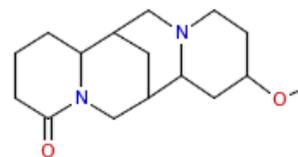
Cluster: 84, Mitglieder: 29, Ringe: 1



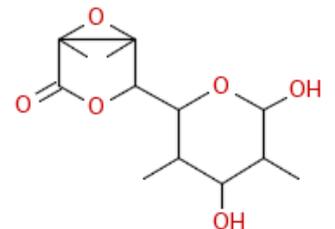
Cluster: 85, Mitglieder: 13, Ringe: 1



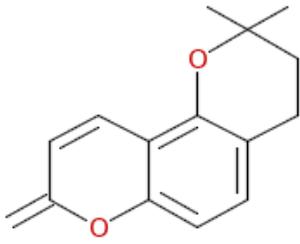
Cluster: 86, Mitglieder: 4, Ringe: 1



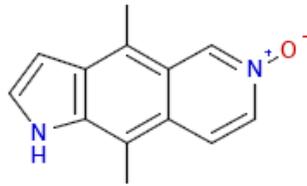
Cluster: 87, Mitglieder: 81, Ringe: 4



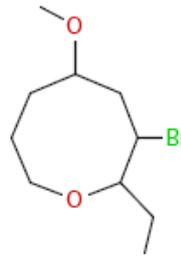
Cluster: 88, Mitglieder: 115, Ringe: 3



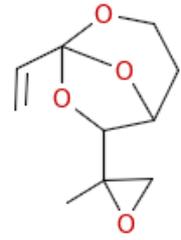
Cluster: 89, Mitglieder: 206, Ringe: 3



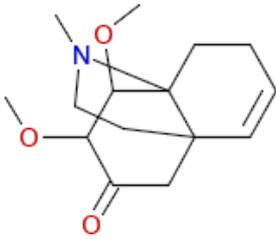
Cluster: 90, Mitglieder: 45, Ringe: 3



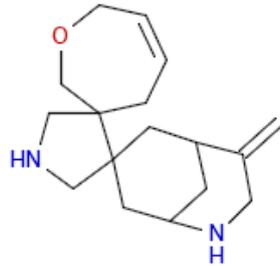
Cluster: 91, Mitglieder: 82, Ringe: 1



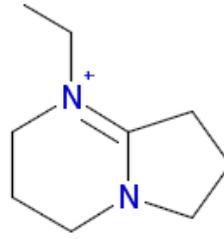
Cluster: 92, Mitglieder: 16, Ringe: 3



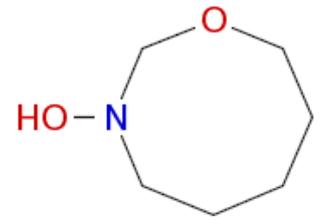
Cluster: 93, Mitglieder: 23, Ringe: 3



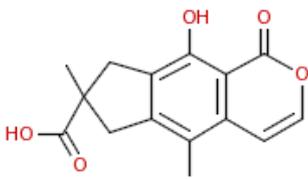
Cluster: 94, Mitglieder: 51, Ringe: 4



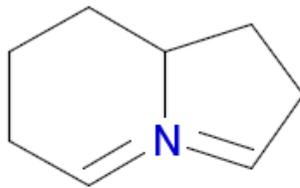
Cluster: 95, Mitglieder: 10, Ringe: 2



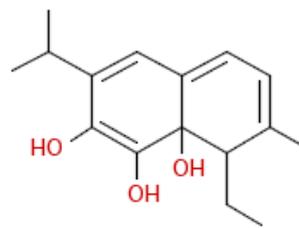
Cluster: 96, Mitglieder: 11, Ringe: 1



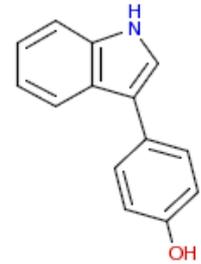
Cluster: 97, Mitglieder: 59, Ringe: 3



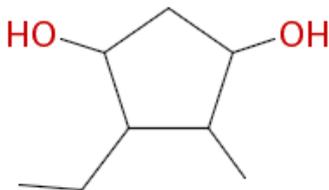
Cluster: 98, Mitglieder: 3, Ringe: 2



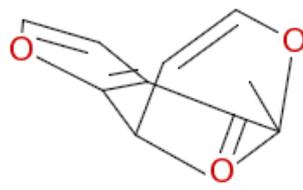
Cluster: 99, Mitglieder: 7, Ringe: 2



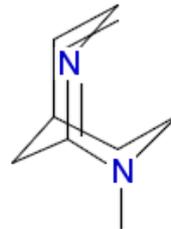
Cluster: 100, Mitglieder: 76, Ringe: 3



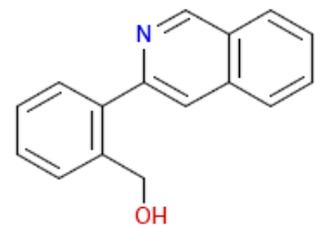
Cluster: 101, Mitglieder: 314, Ringe: 1



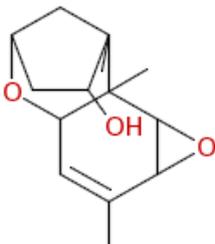
Cluster: 102, Mitglieder: 104, Ringe: 3



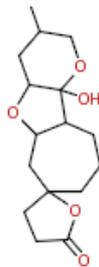
Cluster: 103, Mitglieder: 25, Ringe: 2



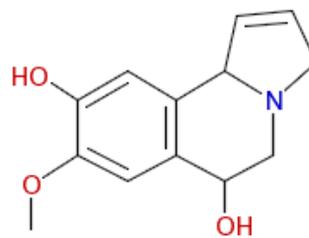
Cluster: 104, Mitglieder: 17, Ringe: 3



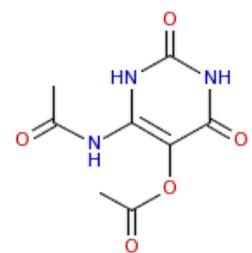
Cluster: 105, Mitglieder: 121, Ringe: 4



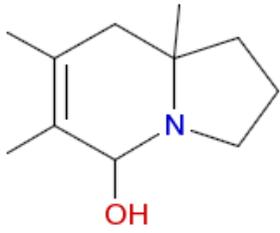
Cluster: 106, Mitglieder: 119, Ringe: 4



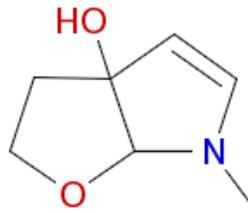
Cluster: 107, Mitglieder: 285, Ringe: 3



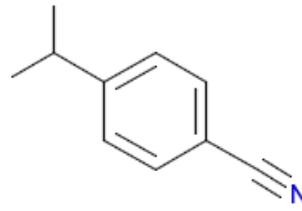
Cluster: 108, Mitglieder: 16, Ringe: 1



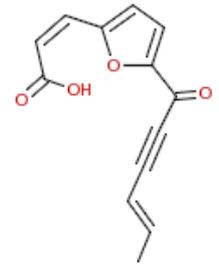
Cluster: 109, Mitglieder: 7, Ringe: 2



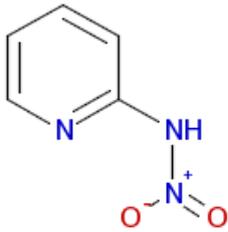
Cluster: 110, Mitglieder: 48, Ringe: 2



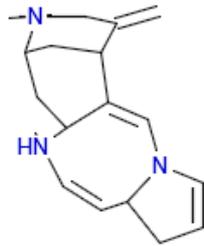
Cluster: 111, Mitglieder: 34, Ringe: 1



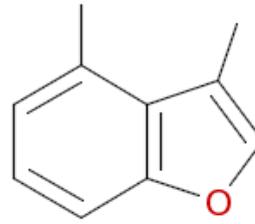
Cluster: 112, Mitglieder: 9, Ringe: 1



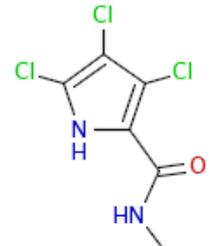
Cluster: 113, Mitglieder: 9, Ringe: 1



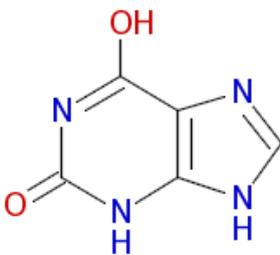
Cluster: 114, Mitglieder: 44, Ringe: 4



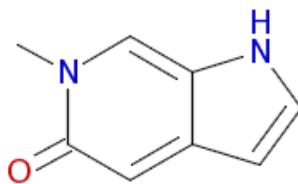
Cluster: 115, Mitglieder: 66, Ringe: 2



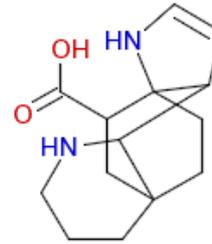
Cluster: 116, Mitglieder: 59, Ringe: 1



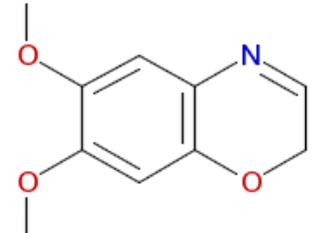
Cluster: 117, Mitglieder: 7, Ringe: 2



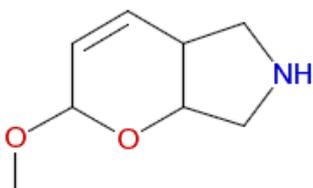
Cluster: 118, Mitglieder: 7, Ringe: 2



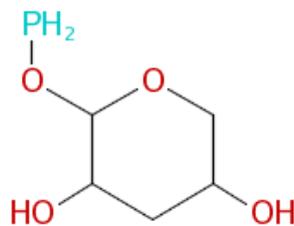
Cluster: 119, Mitglieder: 74, Ringe: 4



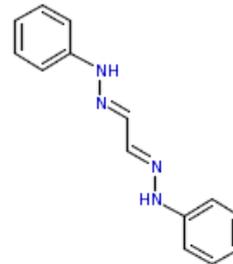
Cluster: 120, Mitglieder: 33, Ringe: 2



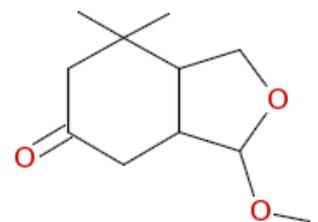
Cluster: 121, Mitglieder: 19, Ringe: 2



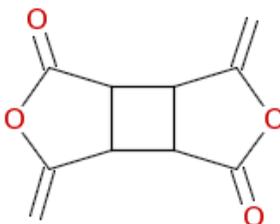
Cluster: 122, Mitglieder: 23, Ringe: 1



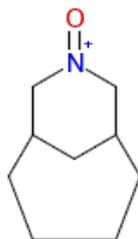
Cluster: 123, Mitglieder: 28, Ringe: 2



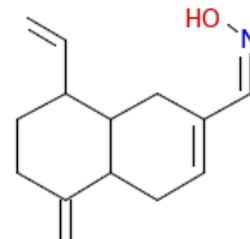
Cluster: 124, Mitglieder: 50, Ringe: 2



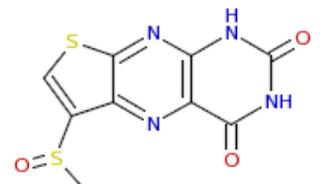
Cluster: 125, Mitglieder: 14, Ringe: 3



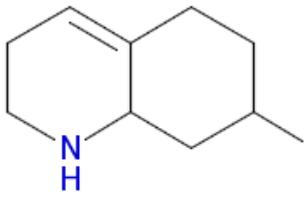
Cluster: 126, Mitglieder: 28, Ringe: 2



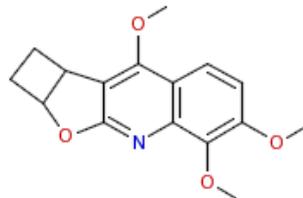
Cluster: 127, Mitglieder: 17, Ringe: 2



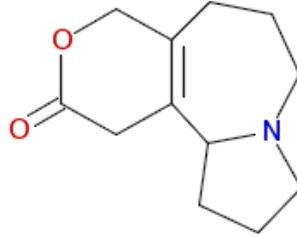
Cluster: 128, Mitglieder: 28, Ringe: 3



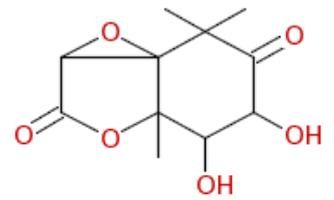
Cluster: 129, Mitglieder: 105, Ringe: 2



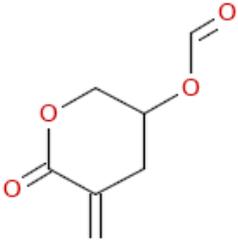
Cluster: 130, Mitglieder: 38, Ringe: 4



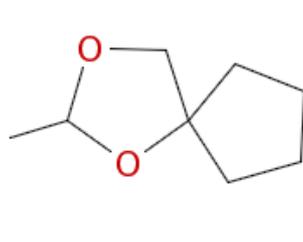
Cluster: 131, Mitglieder: 53, Ringe: 3



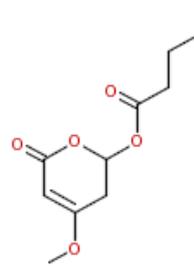
Cluster: 132, Mitglieder: 81, Ringe: 3



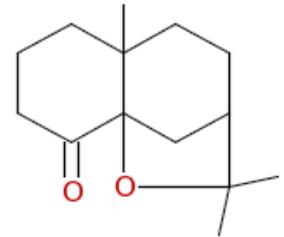
Cluster: 133, Mitglieder: 50, Ringe: 1



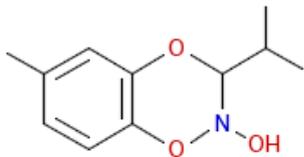
Cluster: 134, Mitglieder: 73, Ringe: 2



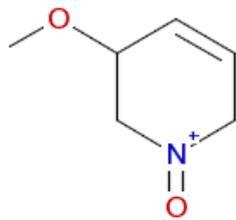
Cluster: 135, Mitglieder: 36, Ringe: 1



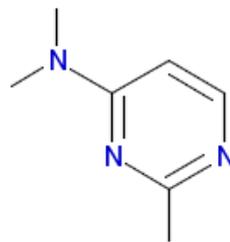
Cluster: 136, Mitglieder: 29, Ringe: 3



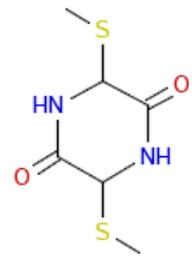
Cluster: 137, Mitglieder: 83, Ringe: 2



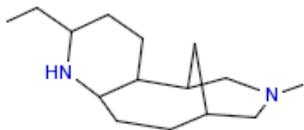
Cluster: 138, Mitglieder: 7, Ringe: 1



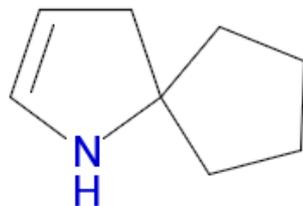
Cluster: 139, Mitglieder: 18, Ringe: 1



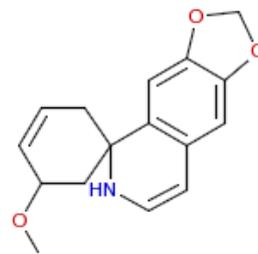
Cluster: 140, Mitglieder: 24, Ringe: 1



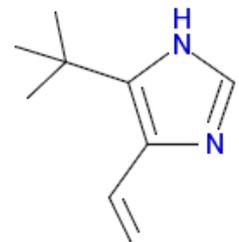
Cluster: 141, Mitglieder: 27, Ringe: 3



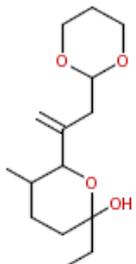
Cluster: 142, Mitglieder: 20, Ringe: 2



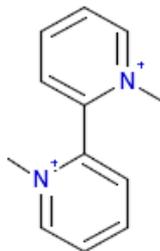
Cluster: 143, Mitglieder: 160, Ringe: 4



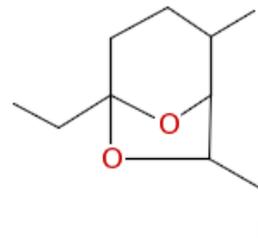
Cluster: 144, Mitglieder: 19, Ringe: 1



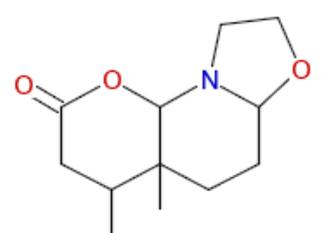
Cluster: 145, Mitglieder: 29, Ringe: 2



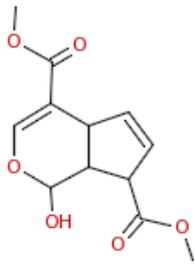
Cluster: 146, Mitglieder: 6, Ringe: 2



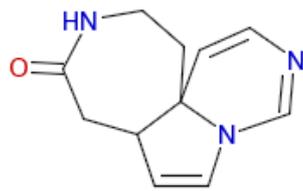
Cluster: 147, Mitglieder: 48, Ringe: 2



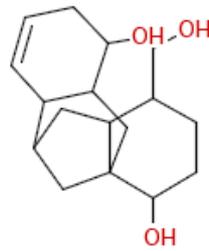
Cluster: 148, Mitglieder: 41, Ringe: 3



Cluster: 149, Mitglieder: 159, Ringe: 2



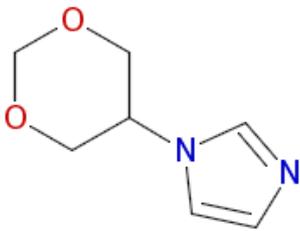
Cluster: 150, Mitglieder: 4, Ringe: 3



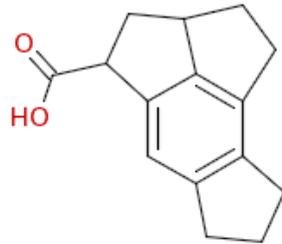
Cluster: 151, Mitglieder: 52, Ringe: 4



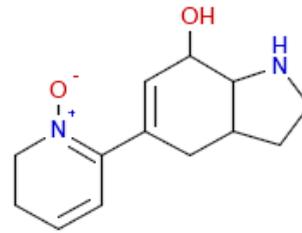
Cluster: 152, Mitglieder: 6, Ringe: 2



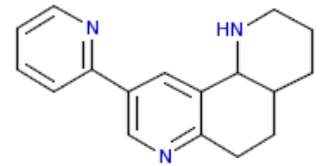
Cluster: 153, Mitglieder: 22, Ringe: 2



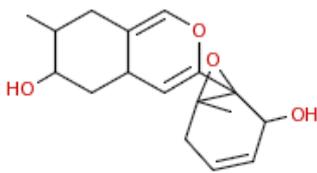
Cluster: 154, Mitglieder: 27, Ringe: 4



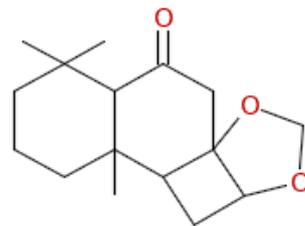
Cluster: 155, Mitglieder: 14, Ringe: 3



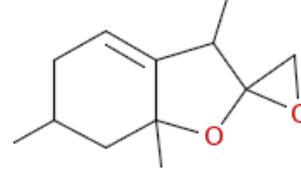
Cluster: 156, Mitglieder: 28, Ringe: 4



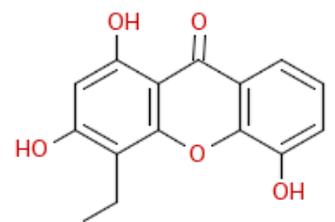
Cluster: 157, Mitglieder: 30, Ringe: 4



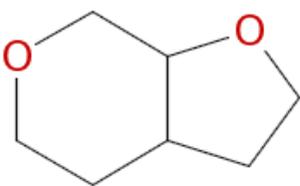
Cluster: 158, Mitglieder: 49, Ringe: 4



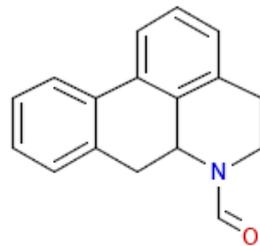
Cluster: 159, Mitglieder: 41, Ringe: 3



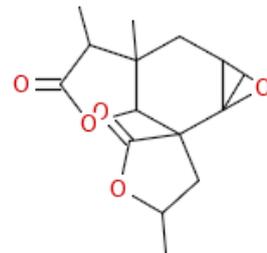
Cluster: 160, Mitglieder: 419, Ringe: 3



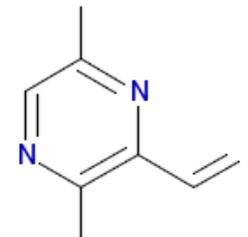
Cluster: 161, Mitglieder: 45, Ringe: 2



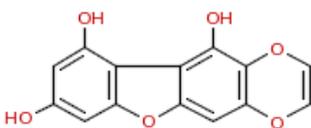
Cluster: 162, Mitglieder: 48, Ringe: 4



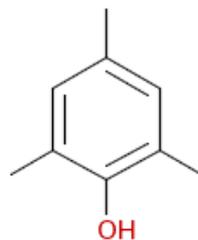
Cluster: 163, Mitglieder: 82, Ringe: 4



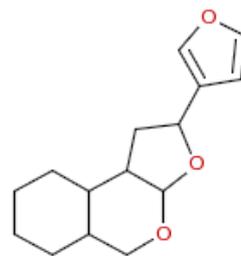
Cluster: 164, Mitglieder: 41, Ringe: 1



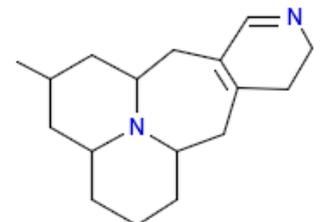
Cluster: 165, Mitglieder: 33, Ringe: 4



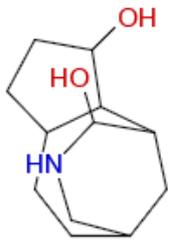
Cluster: 166, Mitglieder: 113, Ringe: 1



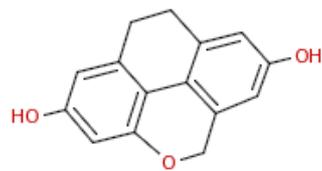
Cluster: 167, Mitglieder: 572, Ringe: 4



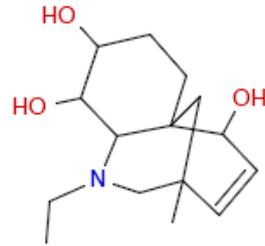
Cluster: 168, Mitglieder: 23, Ringe: 4



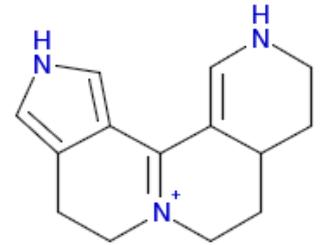
Cluster: 169, Mitglieder: 68, Ringe: 3



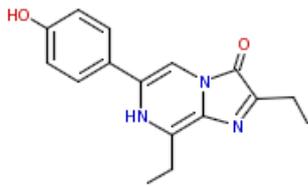
Cluster: 170, Mitglieder: 56, Ringe: 4



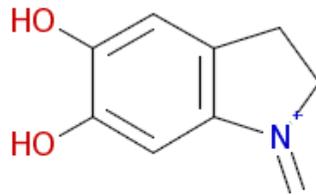
Cluster: 171, Mitglieder: 68, Ringe: 3



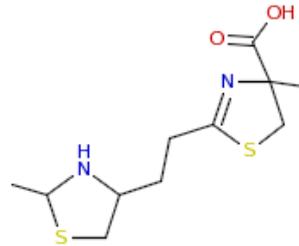
Cluster: 172, Mitglieder: 24, Ringe: 4



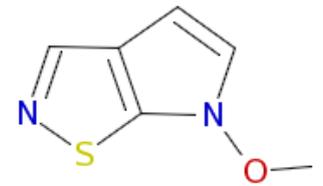
Cluster: 173, Mitglieder: 86, Ringe: 3



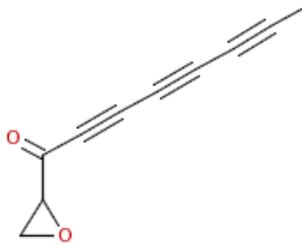
Cluster: 174, Mitglieder: 20, Ringe: 2



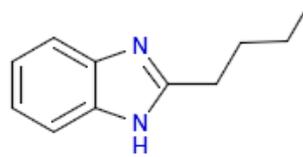
Cluster: 175, Mitglieder: 35, Ringe: 2



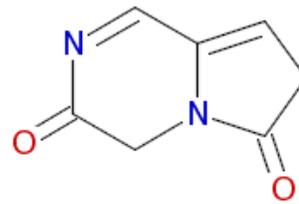
Cluster: 176, Mitglieder: 6, Ringe: 2



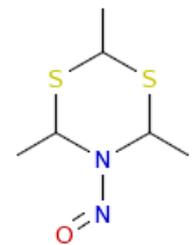
Cluster: 177, Mitglieder: 6, Ringe: 1



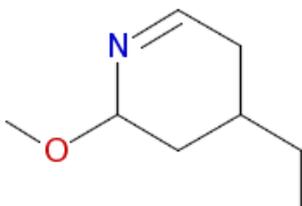
Cluster: 178, Mitglieder: 6, Ringe: 2



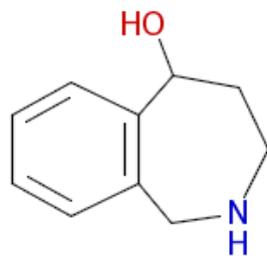
Cluster: 179, Mitglieder: 4, Ringe: 2



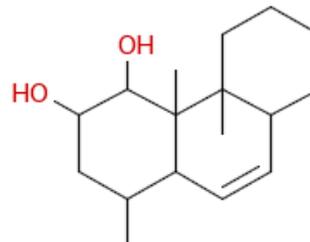
Cluster: 180, Mitglieder: 1, Ringe: 1



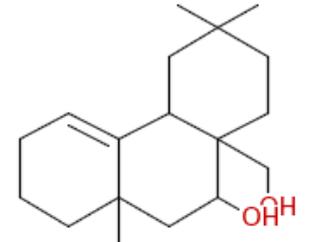
Cluster: 181, Mitglieder: 46, Ringe: 1



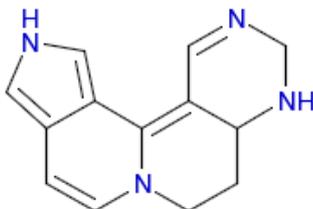
Cluster: 182, Mitglieder: 63, Ringe: 2



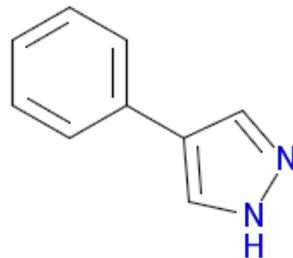
Cluster: 183, Mitglieder: 137, Ringe: 3



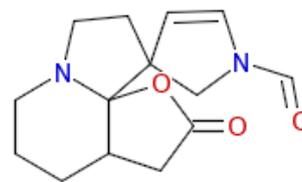
Cluster: 184, Mitglieder: 146, Ringe: 3



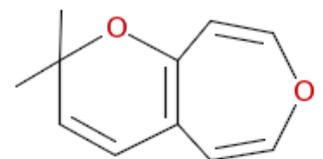
Cluster: 185, Mitglieder: 9, Ringe: 4



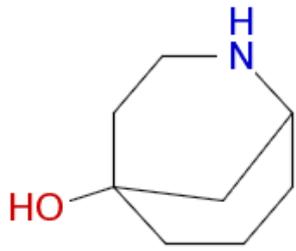
Cluster: 186, Mitglieder: 13, Ringe: 2



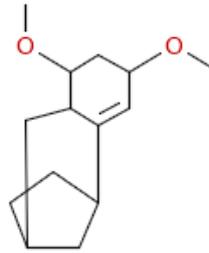
Cluster: 187, Mitglieder: 36, Ringe: 4



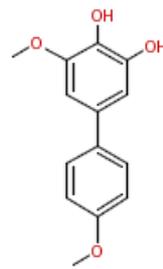
Cluster: 188, Mitglieder: 27, Ringe: 2



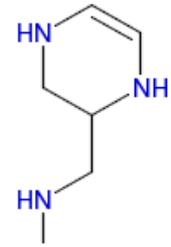
Cluster: 189, Mitglieder: 91, Ringe: 2



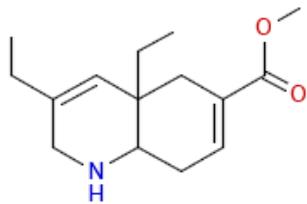
Cluster: 190, Mitglieder: 24, Ringe: 3



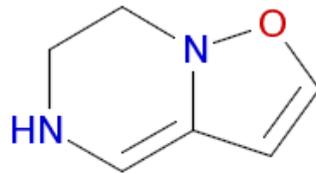
Cluster: 191, Mitglieder: 171, Ringe: 2



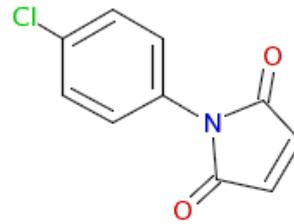
Cluster: 192, Mitglieder: 2, Ringe: 1



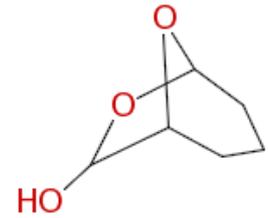
Cluster: 193, Mitglieder: 98, Ringe: 2



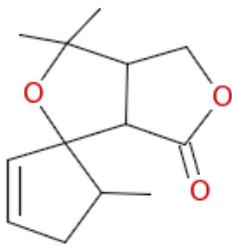
Cluster: 194, Mitglieder: 3, Ringe: 2



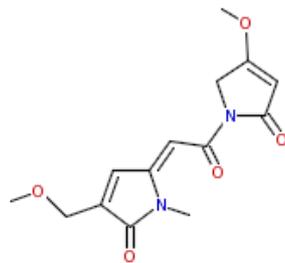
Cluster: 195, Mitglieder: 47, Ringe: 2



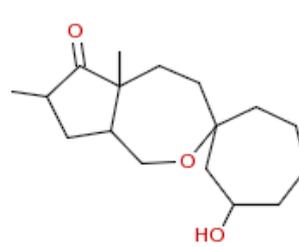
Cluster: 196, Mitglieder: 38, Ringe: 2



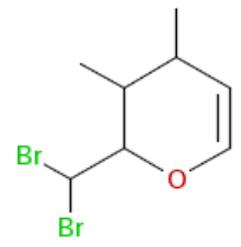
Cluster: 197, Mitglieder: 88, Ringe: 3



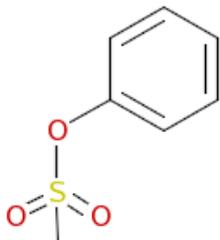
Cluster: 198, Mitglieder: 12, Ringe: 2



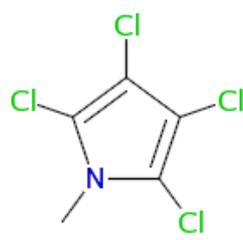
Cluster: 199, Mitglieder: 113, Ringe: 3



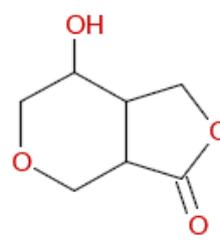
Cluster: 200, Mitglieder: 57, Ringe: 1



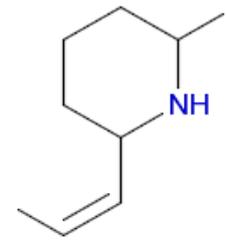
Cluster: 201, Mitglieder: 237, Ringe: 1



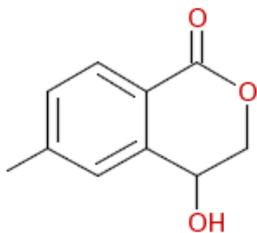
Cluster: 202, Mitglieder: 17, Ringe: 1



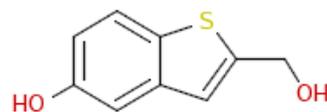
Cluster: 203, Mitglieder: 94, Ringe: 2



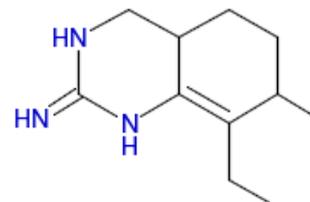
Cluster: 204, Mitglieder: 47, Ringe: 1



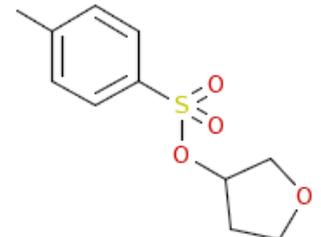
Cluster: 205, Mitglieder: 62, Ringe: 2



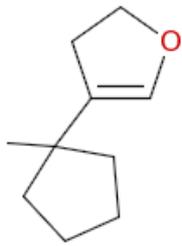
Cluster: 206, Mitglieder: 89, Ringe: 2



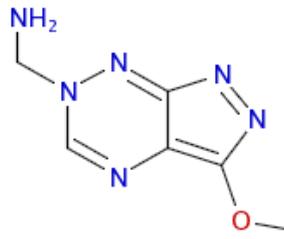
Cluster: 207, Mitglieder: 8, Ringe: 2



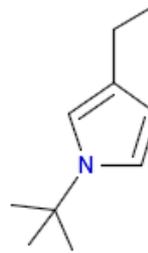
Cluster: 208, Mitglieder: 61, Ringe: 2



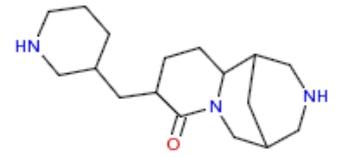
Cluster: 209, Mitglieder: 26, Ringe: 2



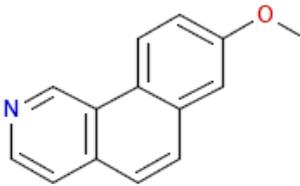
Cluster: 210, Mitglieder: 12, Ringe: 2



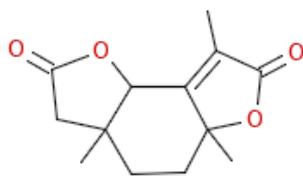
Cluster: 211, Mitglieder: 65, Ringe: 1



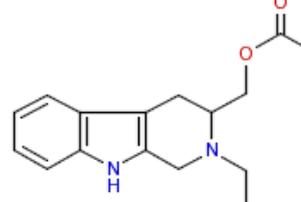
Cluster: 212, Mitglieder: 52, Ringe: 4



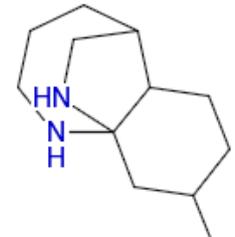
Cluster: 213, Mitglieder: 148, Ringe: 3



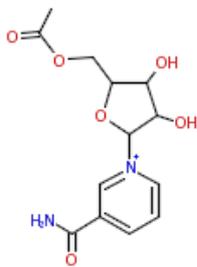
Cluster: 214, Mitglieder: 48, Ringe: 3



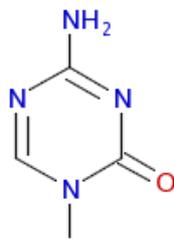
Cluster: 215, Mitglieder: 449, Ringe: 3



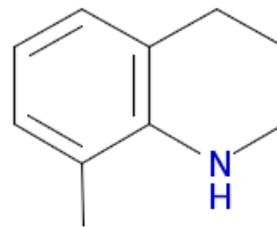
Cluster: 216, Mitglieder: 13, Ringe: 3



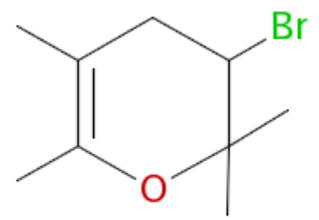
Cluster: 217, Mitglieder: 22, Ringe: 2



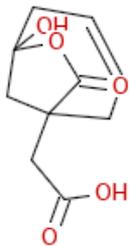
Cluster: 218, Mitglieder: 10, Ringe: 1



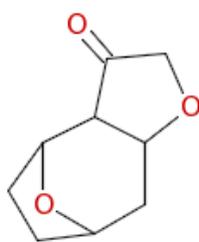
Cluster: 219, Mitglieder: 30, Ringe: 2



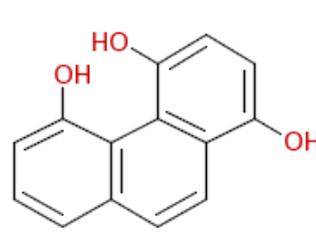
Cluster: 220, Mitglieder: 27, Ringe: 1



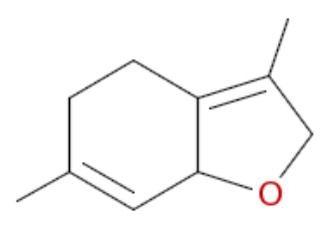
Cluster: 221, Mitglieder: 25, Ringe: 2



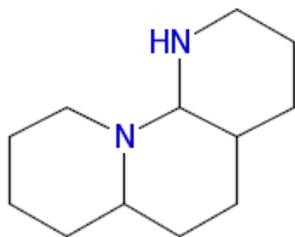
Cluster: 222, Mitglieder: 21, Ringe: 3



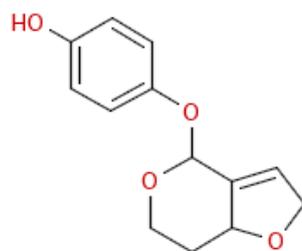
Cluster: 223, Mitglieder: 88, Ringe: 3



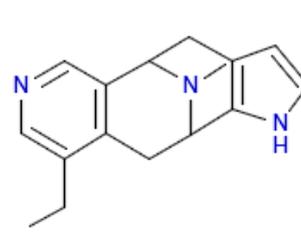
Cluster: 224, Mitglieder: 33, Ringe: 2



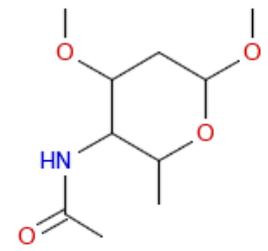
Cluster: 225, Mitglieder: 70, Ringe: 3



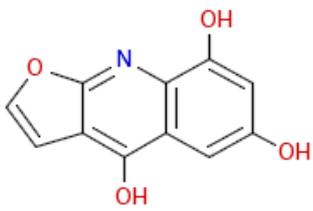
Cluster: 226, Mitglieder: 45, Ringe: 3



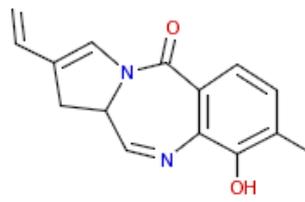
Cluster: 227, Mitglieder: 99, Ringe: 4



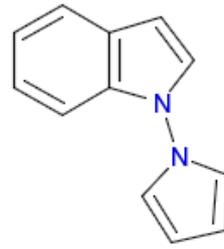
Cluster: 228, Mitglieder: 262, Ringe: 1



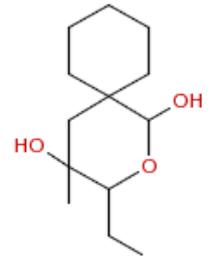
Cluster: 229, Mitglieder: 23, Ringe: 3



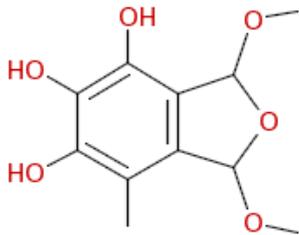
Cluster: 230, Mitglieder: 34, Ringe: 3



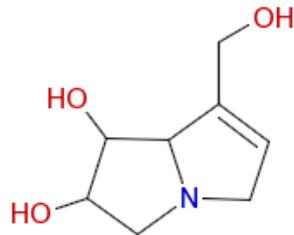
Cluster: 231, Mitglieder: 14, Ringe: 3



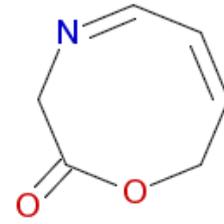
Cluster: 232, Mitglieder: 191, Ringe: 2



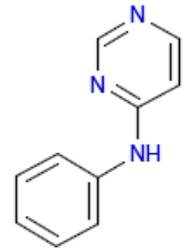
Cluster: 233, Mitglieder: 32, Ringe: 2



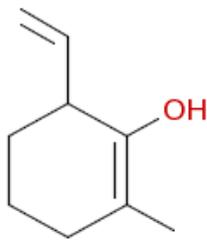
Cluster: 234, Mitglieder: 19, Ringe: 2



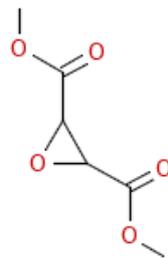
Cluster: 235, Mitglieder: 4, Ringe: 1



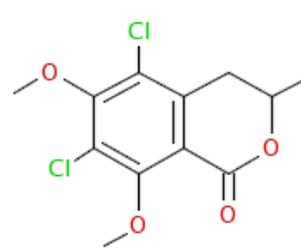
Cluster: 236, Mitglieder: 10, Ringe: 2



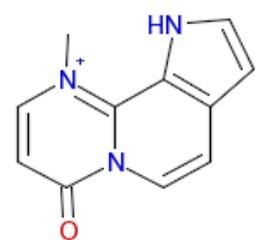
Cluster: 237, Mitglieder: 39, Ringe: 1



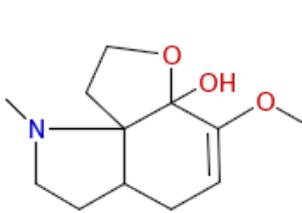
Cluster: 238, Mitglieder: 43, Ringe: 1



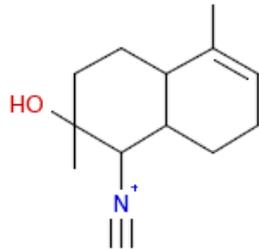
Cluster: 239, Mitglieder: 49, Ringe: 2



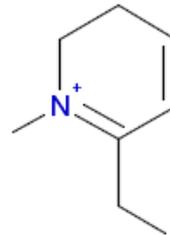
Cluster: 240, Mitglieder: 71, Ringe: 3



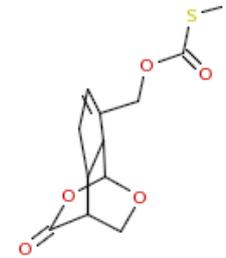
Cluster: 241, Mitglieder: 20, Ringe: 3



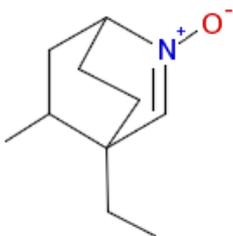
Cluster: 242, Mitglieder: 40, Ringe: 2



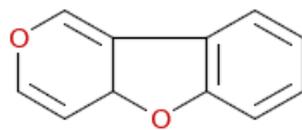
Cluster: 243, Mitglieder: 13, Ringe: 1



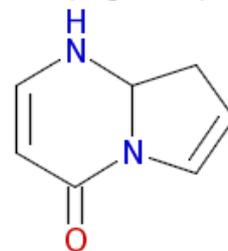
Cluster: 244, Mitglieder: 32, Ringe: 3



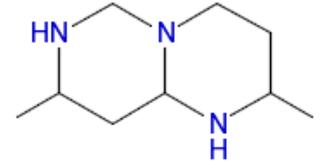
Cluster: 245, Mitglieder: 7, Ringe: 2



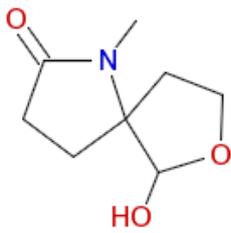
Cluster: 246, Mitglieder: 199, Ringe: 3



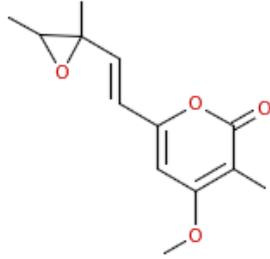
Cluster: 247, Mitglieder: 26, Ringe: 2



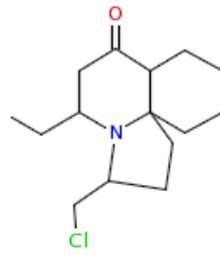
Cluster: 248, Mitglieder: 7, Ringe: 2



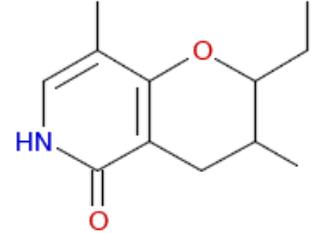
Cluster: 249, Mitglieder: 26, Ringe: 2



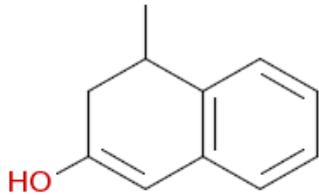
Cluster: 250, Mitglieder: 58, Ringe: 2



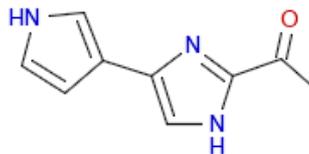
Cluster: 251, Mitglieder: 13, Ringe: 3



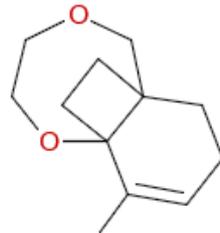
Cluster: 252, Mitglieder: 23, Ringe: 2



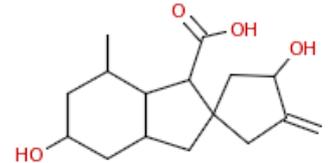
Cluster: 253, Mitglieder: 16, Ringe: 2



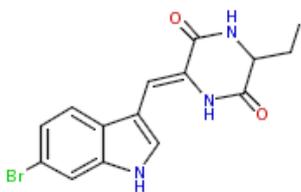
Cluster: 254, Mitglieder: 26, Ringe: 2



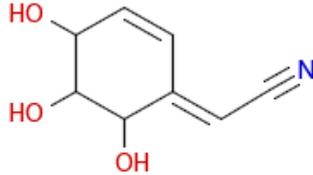
Cluster: 255, Mitglieder: 34, Ringe: 3



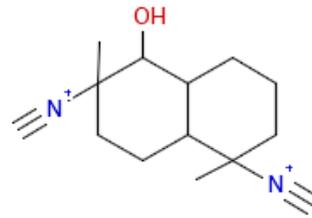
Cluster: 256, Mitglieder: 234, Ringe: 3



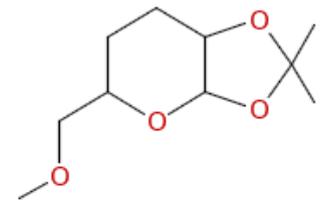
Cluster: 257, Mitglieder: 95, Ringe: 3



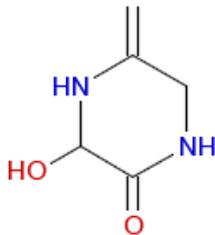
Cluster: 258, Mitglieder: 4, Ringe: 1



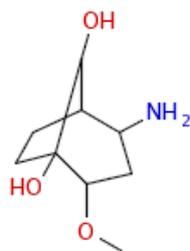
Cluster: 259, Mitglieder: 14, Ringe: 2



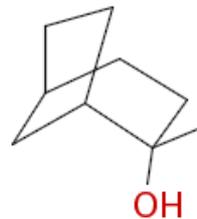
Cluster: 260, Mitglieder: 93, Ringe: 2



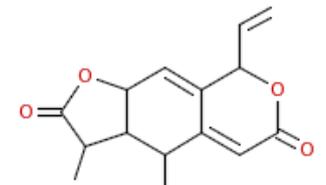
Cluster: 261, Mitglieder: 9, Ringe: 1



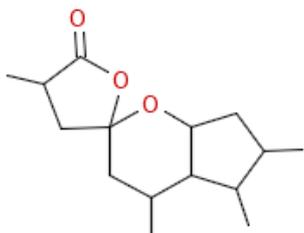
Cluster: 262, Mitglieder: 327, Ringe: 2



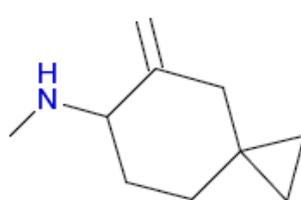
Cluster: 263, Mitglieder: 184, Ringe: 2



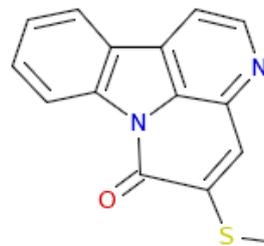
Cluster: 264, Mitglieder: 91, Ringe: 3



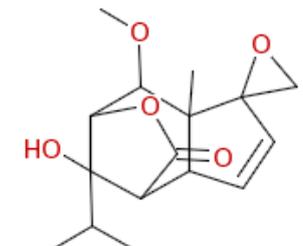
Cluster: 265, Mitglieder: 63, Ringe: 3



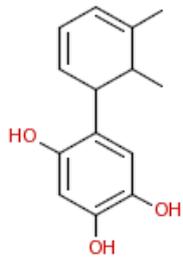
Cluster: 266, Mitglieder: 21, Ringe: 2



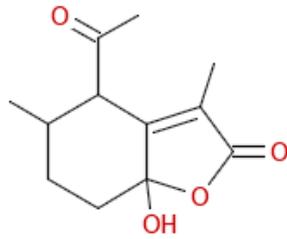
Cluster: 267, Mitglieder: 108, Ringe: 4



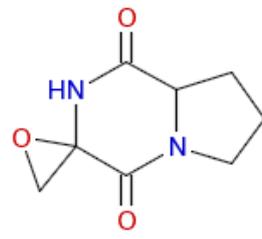
Cluster: 268, Mitglieder: 116, Ringe: 4



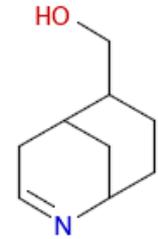
Cluster: 269, Mitglieder: 78, Ringe: 2



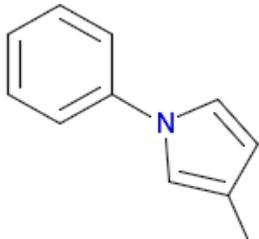
Cluster: 270, Mitglieder: 188, Ringe: 2



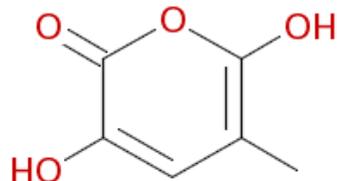
Cluster: 271, Mitglieder: 105, Ringe: 3



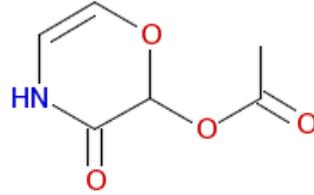
Cluster: 272, Mitglieder: 19, Ringe: 2



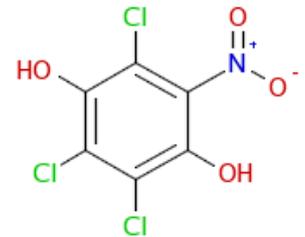
Cluster: 273, Mitglieder: 14, Ringe: 2



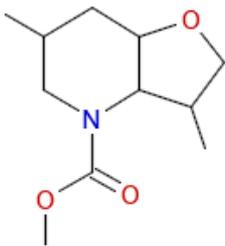
Cluster: 274, Mitglieder: 42, Ringe: 1



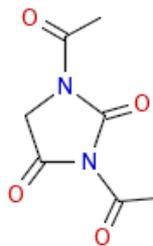
Cluster: 275, Mitglieder: 27, Ringe: 1



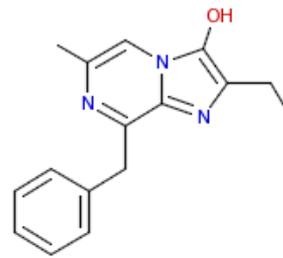
Cluster: 276, Mitglieder: 12, Ringe: 1



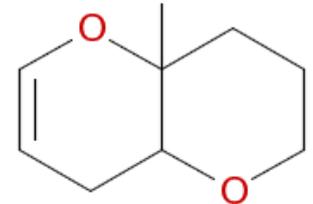
Cluster: 277, Mitglieder: 16, Ringe: 2



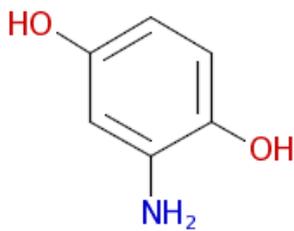
Cluster: 278, Mitglieder: 26, Ringe: 1



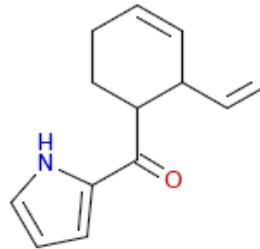
Cluster: 279, Mitglieder: 23, Ringe: 3



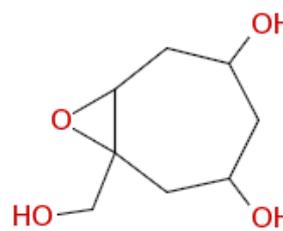
Cluster: 280, Mitglieder: 83, Ringe: 2



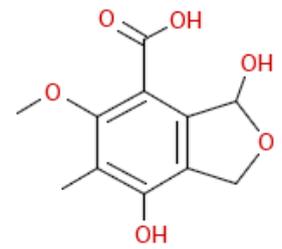
Cluster: 281, Mitglieder: 29, Ringe: 1



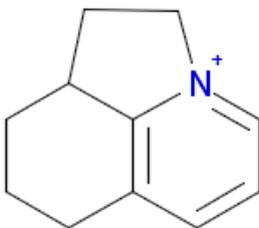
Cluster: 282, Mitglieder: 29, Ringe: 2



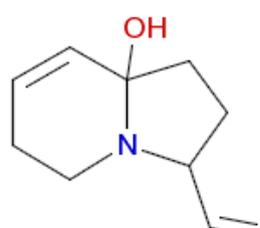
Cluster: 283, Mitglieder: 91, Ringe: 2



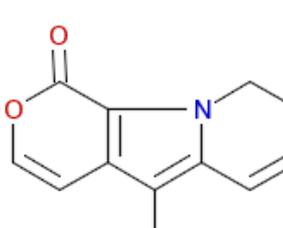
Cluster: 284, Mitglieder: 147, Ringe: 2



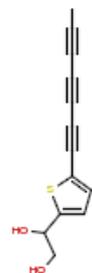
Cluster: 285, Mitglieder: 5, Ringe: 3



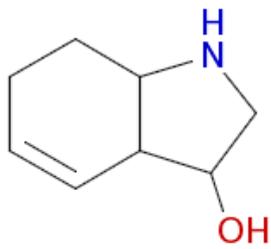
Cluster: 286, Mitglieder: 11, Ringe: 2



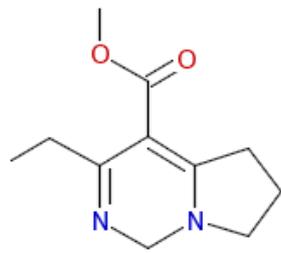
Cluster: 287, Mitglieder: 20, Ringe: 3



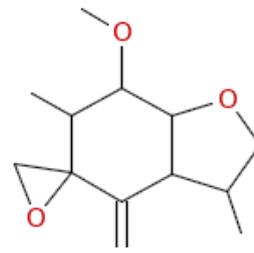
Cluster: 288, Mitglieder: 23, Ringe: 1



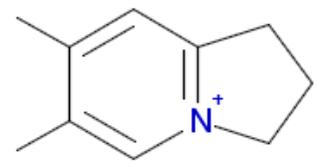
Cluster: 289, Mitglieder: 51, Ringe: 2



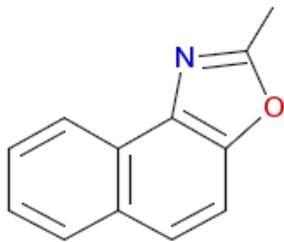
Cluster: 290, Mitglieder: 14, Ringe: 2



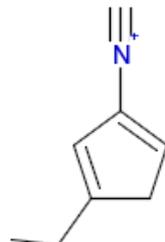
Cluster: 291, Mitglieder: 24, Ringe: 3



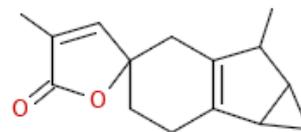
Cluster: 292, Mitglieder: 9, Ringe: 2



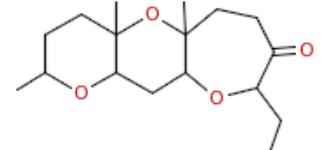
Cluster: 293, Mitglieder: 20, Ringe: 3



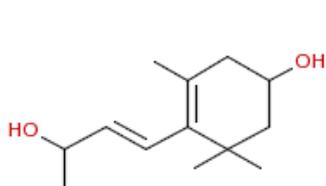
Cluster: 294, Mitglieder: 3, Ringe: 1



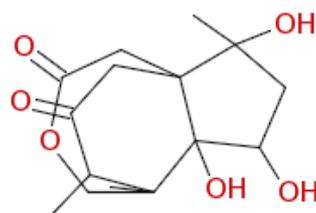
Cluster: 295, Mitglieder: 37, Ringe: 4



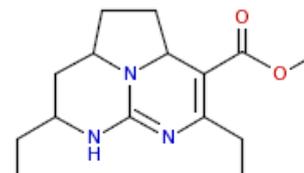
Cluster: 296, Mitglieder: 13, Ringe: 3



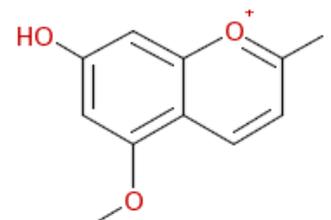
Cluster: 297, Mitglieder: 62, Ringe: 1



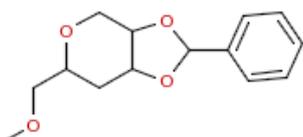
Cluster: 298, Mitglieder: 116, Ringe: 3



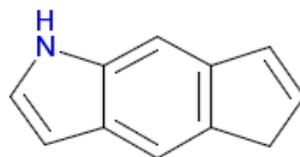
Cluster: 299, Mitglieder: 45, Ringe: 3



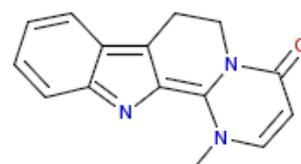
Cluster: 300, Mitglieder: 130, Ringe: 2



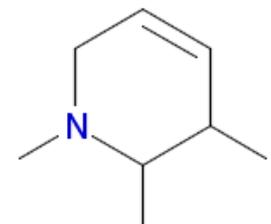
Cluster: 301, Mitglieder: 115, Ringe: 3



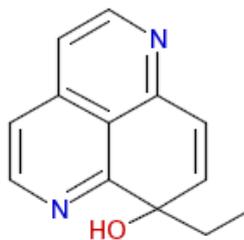
Cluster: 302, Mitglieder: 78, Ringe: 3



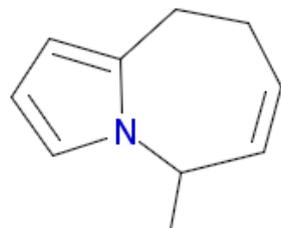
Cluster: 303, Mitglieder: 6, Ringe: 4



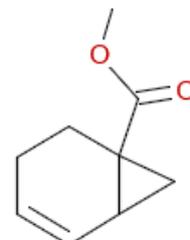
Cluster: 304, Mitglieder: 26, Ringe: 1



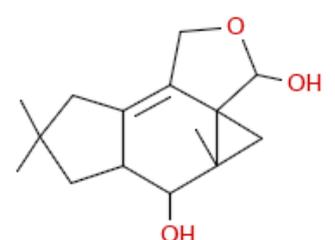
Cluster: 305, Mitglieder: 34, Ringe: 3



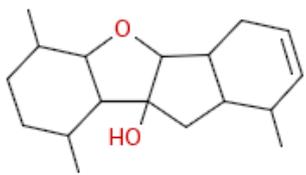
Cluster: 306, Mitglieder: 76, Ringe: 2



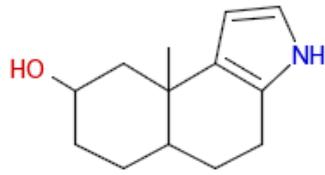
Cluster: 307, Mitglieder: 195, Ringe: 2



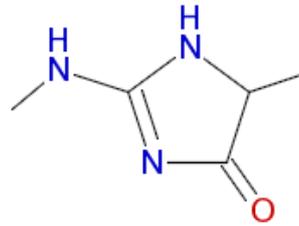
Cluster: 308, Mitglieder: 69, Ringe: 4



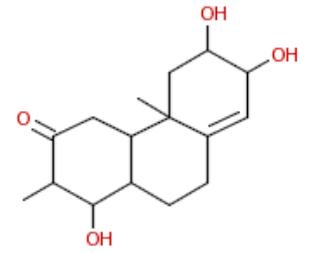
Cluster: 309, Mitglieder: 191, Ringe: 4



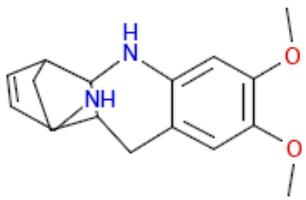
Cluster: 310, Mitglieder: 77, Ringe: 3



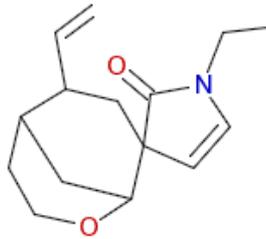
Cluster: 311, Mitglieder: 17, Ringe: 1



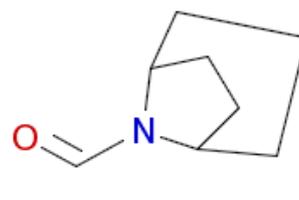
Cluster: 312, Mitglieder: 172, Ringe: 3



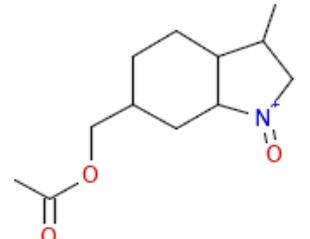
Cluster: 313, Mitglieder: 44, Ringe: 4



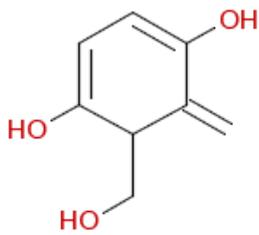
Cluster: 314, Mitglieder: 51, Ringe: 3



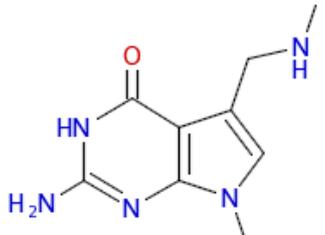
Cluster: 315, Mitglieder: 38, Ringe: 2



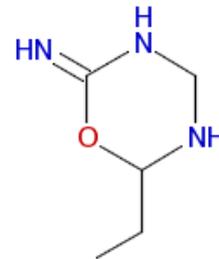
Cluster: 316, Mitglieder: 63, Ringe: 2



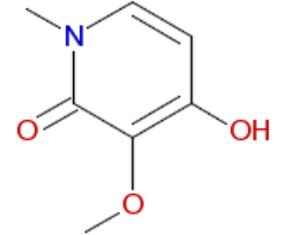
Cluster: 317, Mitglieder: 3, Ringe: 1



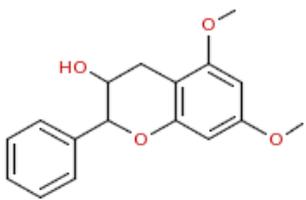
Cluster: 318, Mitglieder: 22, Ringe: 2



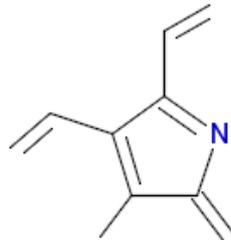
Cluster: 319, Mitglieder: 19, Ringe: 1



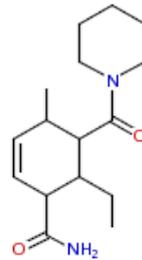
Cluster: 320, Mitglieder: 35, Ringe: 1



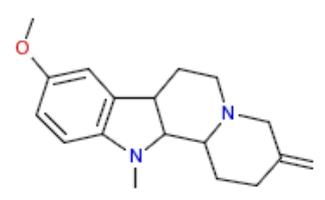
Cluster: 321, Mitglieder: 151, Ringe: 3



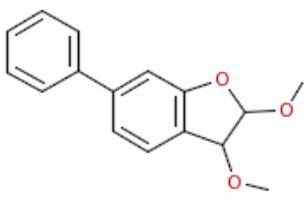
Cluster: 322, Mitglieder: 14, Ringe: 1



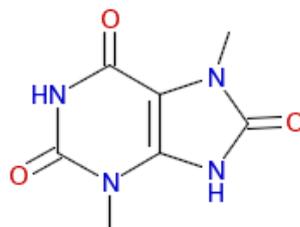
Cluster: 323, Mitglieder: 101, Ringe: 2



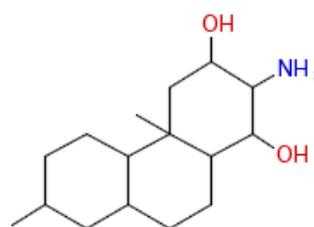
Cluster: 324, Mitglieder: 125, Ringe: 4



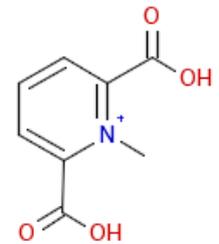
Cluster: 325, Mitglieder: 41, Ringe: 3



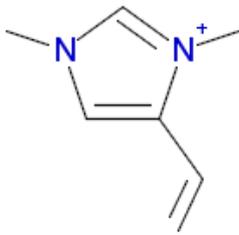
Cluster: 326, Mitglieder: 17, Ringe: 2



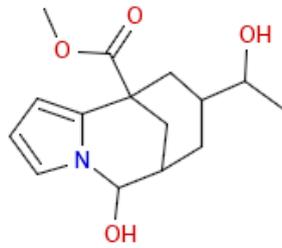
Cluster: 327, Mitglieder: 156, Ringe: 3



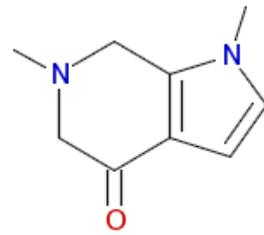
Cluster: 328, Mitglieder: 24, Ringe: 1



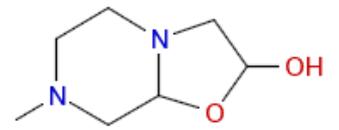
Cluster: 329, Mitglieder: 6, Ringe: 1



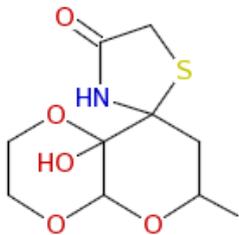
Cluster: 330, Mitglieder: 32, Ringe: 3



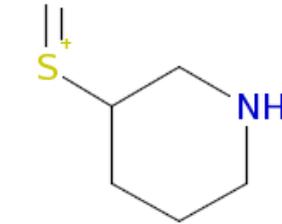
Cluster: 331, Mitglieder: 19, Ringe: 2



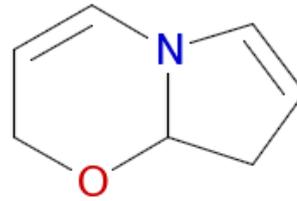
Cluster: 332, Mitglieder: 16, Ringe: 2



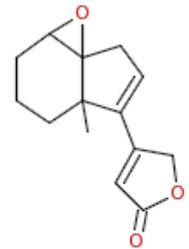
Cluster: 333, Mitglieder: 24, Ringe: 3



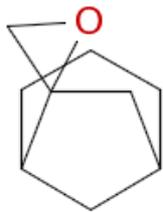
Cluster: 334, Mitglieder: 9, Ringe: 1



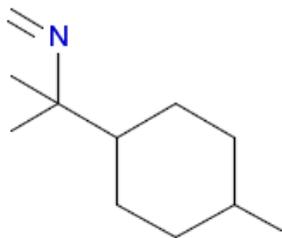
Cluster: 335, Mitglieder: 6, Ringe: 2



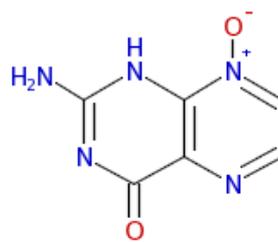
Cluster: 336, Mitglieder: 114, Ringe: 4



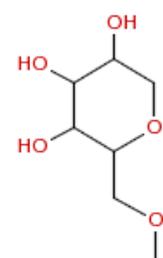
Cluster: 337, Mitglieder: 54, Ringe: 3



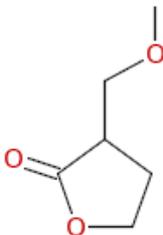
Cluster: 338, Mitglieder: 40, Ringe: 1



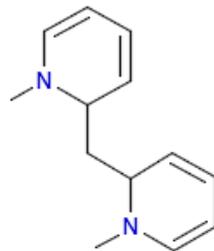
Cluster: 339, Mitglieder: 9, Ringe: 2



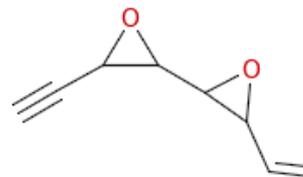
Cluster: 340, Mitglieder: 60, Ringe: 1



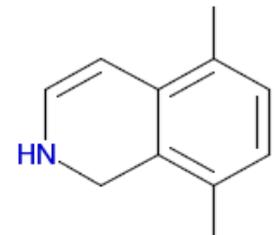
Cluster: 341, Mitglieder: 100, Ringe: 1



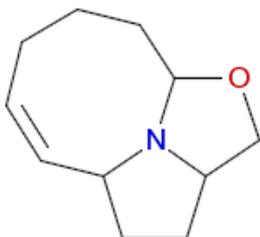
Cluster: 342, Mitglieder: 20, Ringe: 2



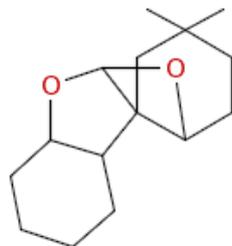
Cluster: 343, Mitglieder: 20, Ringe: 2



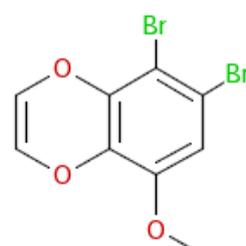
Cluster: 344, Mitglieder: 19, Ringe: 2



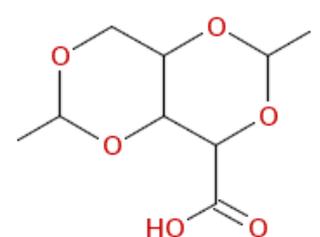
Cluster: 345, Mitglieder: 14, Ringe: 3



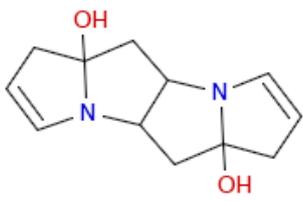
Cluster: 346, Mitglieder: 131, Ringe: 4



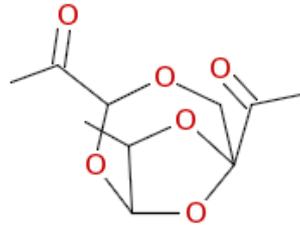
Cluster: 347, Mitglieder: 55, Ringe: 2



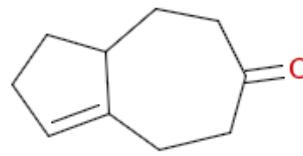
Cluster: 348, Mitglieder: 67, Ringe: 2



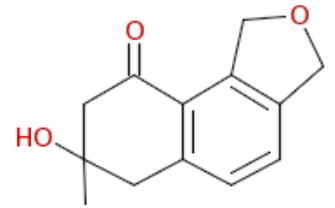
Cluster: 349, Mitglieder: 9, Ringe: 4



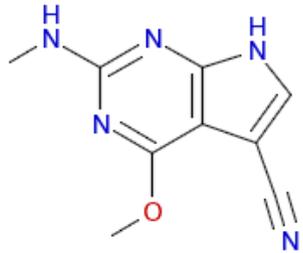
Cluster: 350, Mitglieder: 2, Ringe: 2



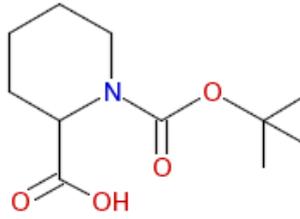
Cluster: 351, Mitglieder: 63, Ringe: 2



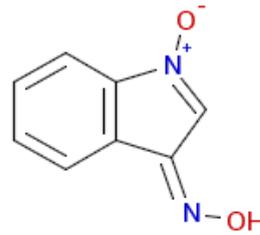
Cluster: 352, Mitglieder: 56, Ringe: 3



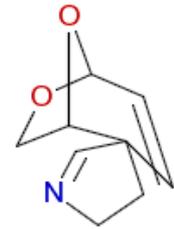
Cluster: 353, Mitglieder: 4, Ringe: 2



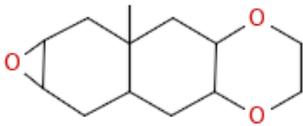
Cluster: 354, Mitglieder: 76, Ringe: 1



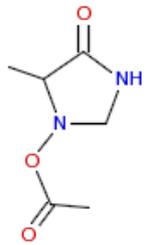
Cluster: 355, Mitglieder: 10, Ringe: 2



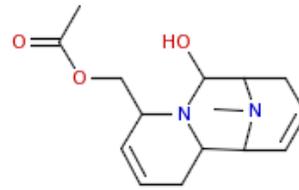
Cluster: 356, Mitglieder: 4, Ringe: 3



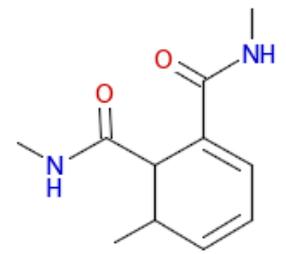
Cluster: 357, Mitglieder: 85, Ringe: 4



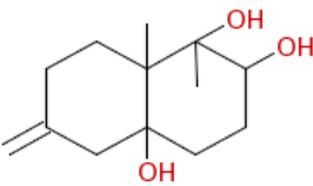
Cluster: 358, Mitglieder: 20, Ringe: 1



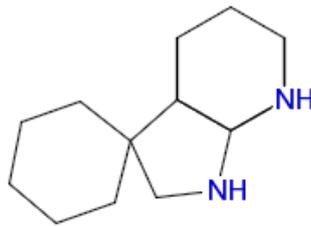
Cluster: 359, Mitglieder: 58, Ringe: 3



Cluster: 360, Mitglieder: 40, Ringe: 1



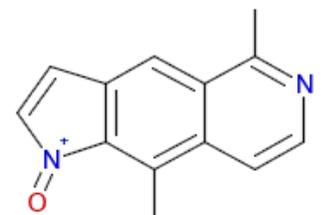
Cluster: 361, Mitglieder: 57, Ringe: 2



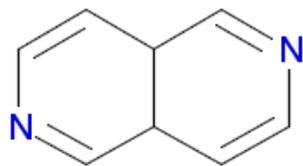
Cluster: 362, Mitglieder: 21, Ringe: 4



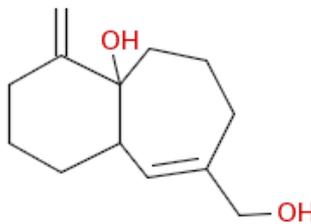
Cluster: 363, Mitglieder: 70, Ringe: 2



Cluster: 364, Mitglieder: 12, Ringe: 3



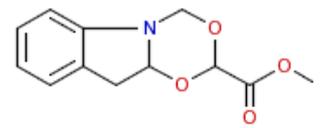
Cluster: 365, Mitglieder: 12, Ringe: 2



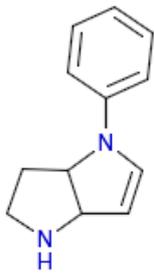
Cluster: 366, Mitglieder: 64, Ringe: 2



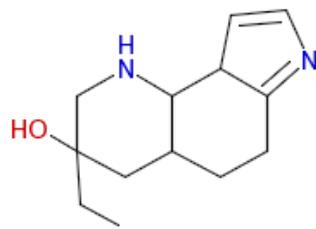
Cluster: 367, Mitglieder: 58, Ringe: 2



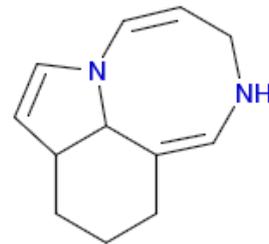
Cluster: 368, Mitglieder: 149, Ringe: 3



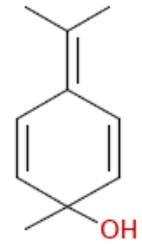
Cluster: 369, Mitglieder: 31, Ringe: 3



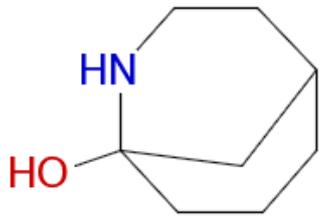
Cluster: 370, Mitglieder: 29, Ringe: 3



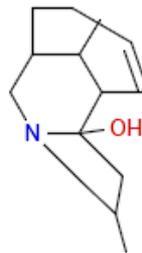
Cluster: 371, Mitglieder: 43, Ringe: 3



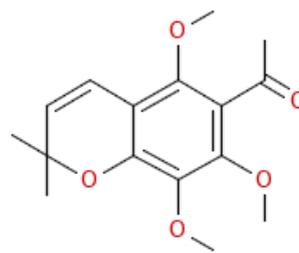
Cluster: 372, Mitglieder: 17, Ringe: 1



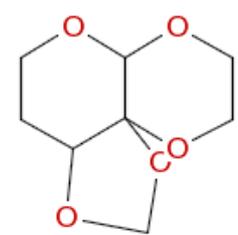
Cluster: 373, Mitglieder: 16, Ringe: 2



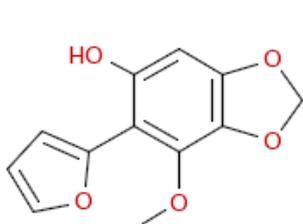
Cluster: 374, Mitglieder: 31, Ringe: 3



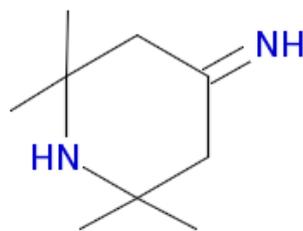
Cluster: 375, Mitglieder: 361, Ringe: 2



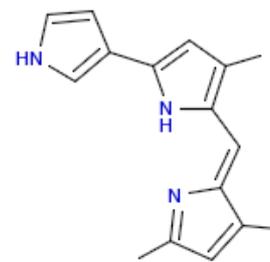
Cluster: 376, Mitglieder: 12, Ringe: 3



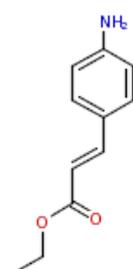
Cluster: 377, Mitglieder: 152, Ringe: 3



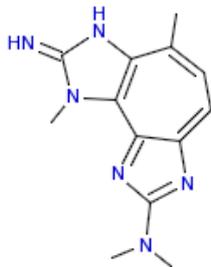
Cluster: 378, Mitglieder: 5, Ringe: 1



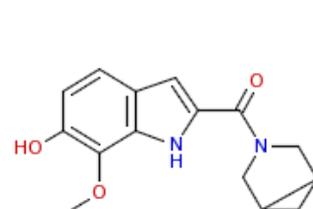
Cluster: 379, Mitglieder: 16, Ringe: 3



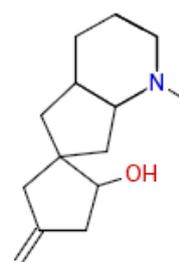
Cluster: 380, Mitglieder: 205, Ringe: 1



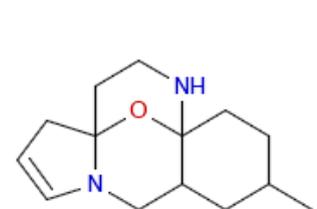
Cluster: 381, Mitglieder: 17, Ringe: 3



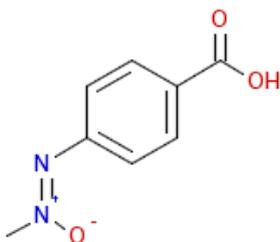
Cluster: 382, Mitglieder: 65, Ringe: 4



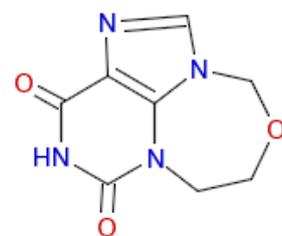
Cluster: 383, Mitglieder: 24, Ringe: 4



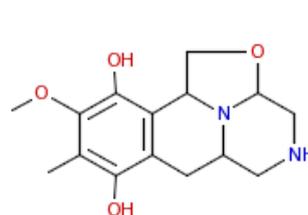
Cluster: 384, Mitglieder: 24, Ringe: 4



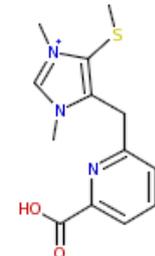
Cluster: 385, Mitglieder: 127, Ringe: 1



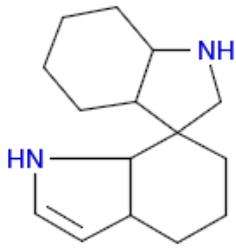
Cluster: 386, Mitglieder: 18, Ringe: 3



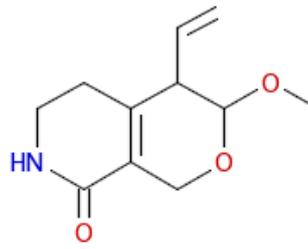
Cluster: 387, Mitglieder: 16, Ringe: 4



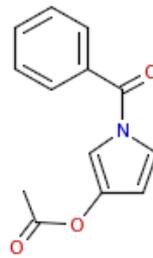
Cluster: 388, Mitglieder: 33, Ringe: 2



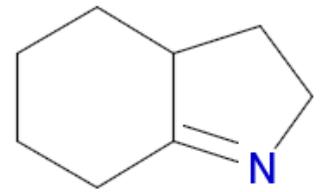
Cluster: 389, Mitglieder: 64, Ringe: 4



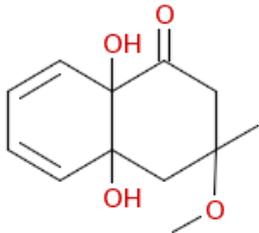
Cluster: 390, Mitglieder: 33, Ringe: 2



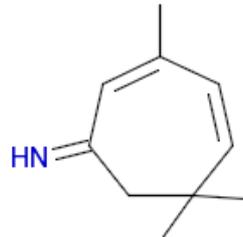
Cluster: 391, Mitglieder: 74, Ringe: 2



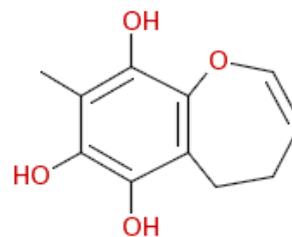
Cluster: 392, Mitglieder: 32, Ringe: 2



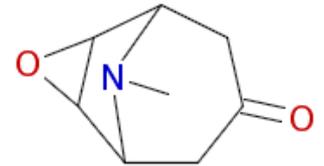
Cluster: 393, Mitglieder: 29, Ringe: 2



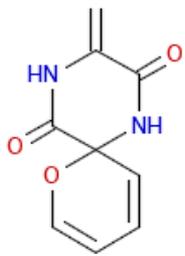
Cluster: 394, Mitglieder: 16, Ringe: 1



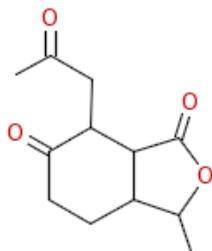
Cluster: 395, Mitglieder: 43, Ringe: 2



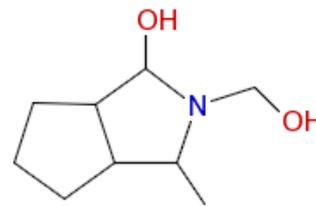
Cluster: 396, Mitglieder: 21, Ringe: 3



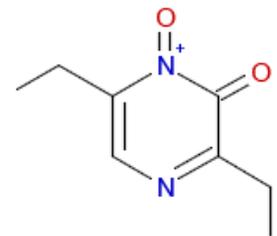
Cluster: 397, Mitglieder: 17, Ringe: 2



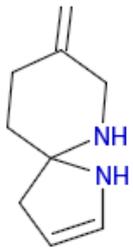
Cluster: 398, Mitglieder: 268, Ringe: 2



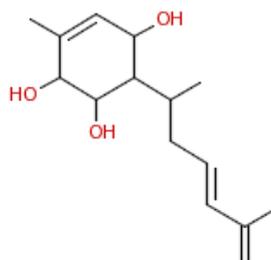
Cluster: 399, Mitglieder: 15, Ringe: 2



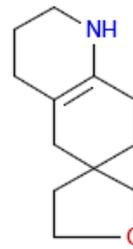
Cluster: 400, Mitglieder: 3, Ringe: 1



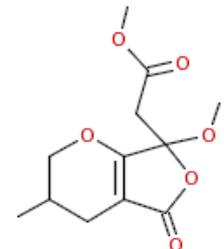
Cluster: 401, Mitglieder: 10, Ringe: 2



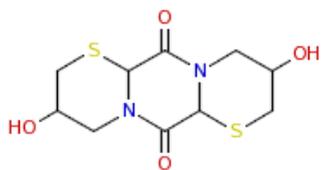
Cluster: 402, Mitglieder: 57, Ringe: 1



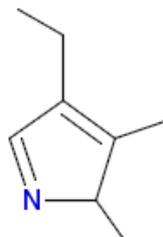
Cluster: 403, Mitglieder: 26, Ringe: 3



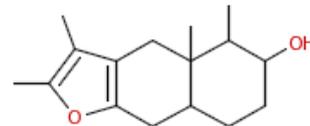
Cluster: 404, Mitglieder: 12, Ringe: 2



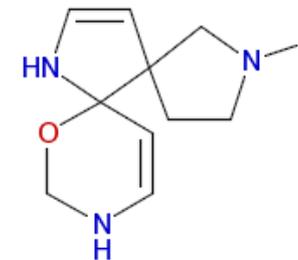
Cluster: 405, Mitglieder: 11, Ringe: 3



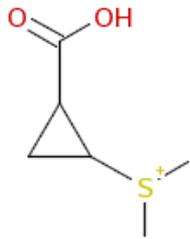
Cluster: 406, Mitglieder: 7, Ringe: 1



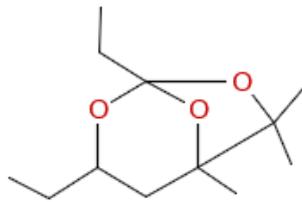
Cluster: 407, Mitglieder: 50, Ringe: 3



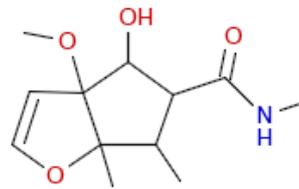
Cluster: 408, Mitglieder: 52, Ringe: 3



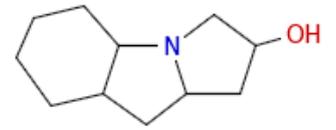
Cluster: 409, Mitglieder: 66, Ringe: 1



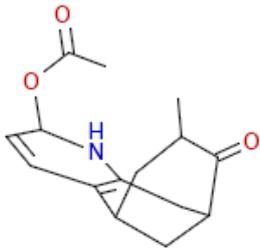
Cluster: 410, Mitglieder: 25, Ringe: 2



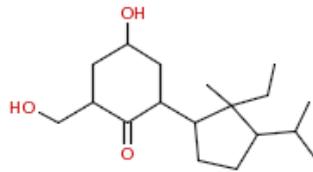
Cluster: 411, Mitglieder: 43, Ringe: 2



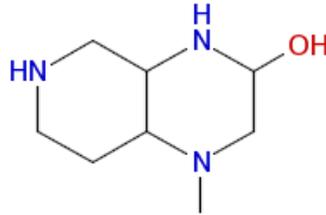
Cluster: 412, Mitglieder: 68, Ringe: 3



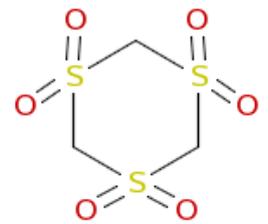
Cluster: 413, Mitglieder: 19, Ringe: 3



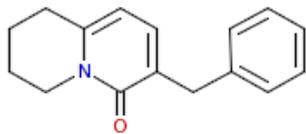
Cluster: 414, Mitglieder: 274, Ringe: 2



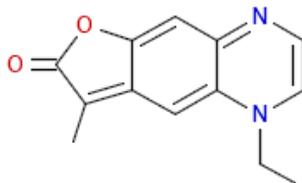
Cluster: 415, Mitglieder: 14, Ringe: 2



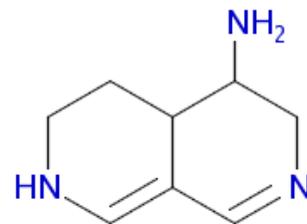
Cluster: 416, Mitglieder: 9, Ringe: 1



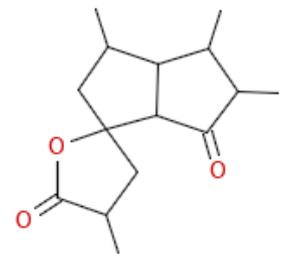
Cluster: 417, Mitglieder: 108, Ringe: 3



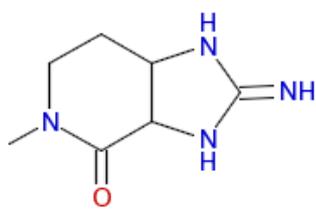
Cluster: 418, Mitglieder: 32, Ringe: 3



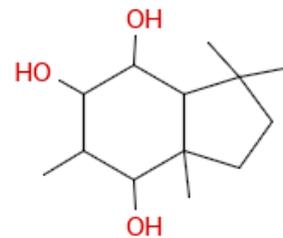
Cluster: 419, Mitglieder: 63, Ringe: 2



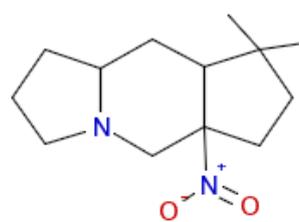
Cluster: 420, Mitglieder: 35, Ringe: 3



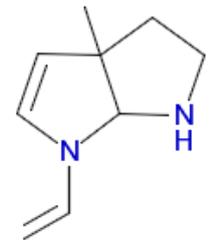
Cluster: 421, Mitglieder: 7, Ringe: 2



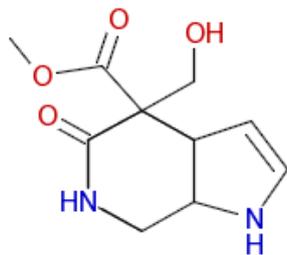
Cluster: 422, Mitglieder: 52, Ringe: 2



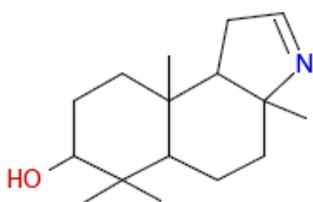
Cluster: 423, Mitglieder: 23, Ringe: 3



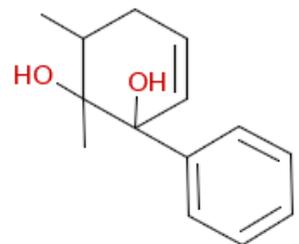
Cluster: 424, Mitglieder: 24, Ringe: 2



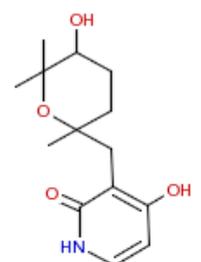
Cluster: 425, Mitglieder: 79, Ringe: 3



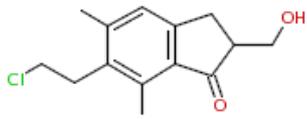
Cluster: 426, Mitglieder: 316, Ringe: 3



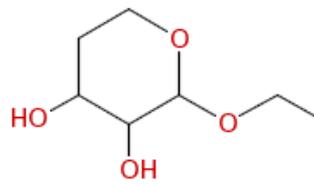
Cluster: 427, Mitglieder: 83, Ringe: 2



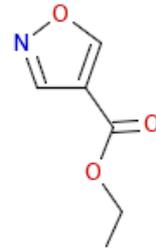
Cluster: 428, Mitglieder: 41, Ringe: 2



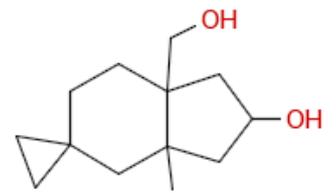
Cluster: 429, Mitglieder: 47, Ringe: 2



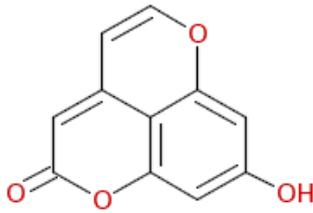
Cluster: 430, Mitglieder: 116, Ringe: 1



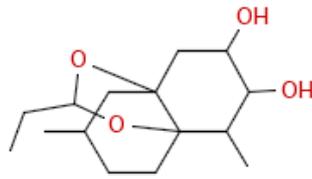
Cluster: 431, Mitglieder: 57, Ringe: 1



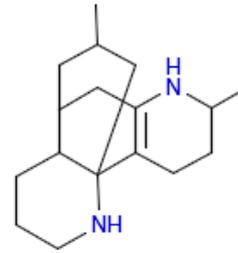
Cluster: 432, Mitglieder: 95, Ringe: 3



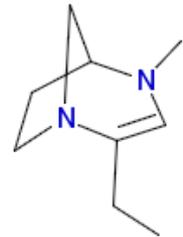
Cluster: 433, Mitglieder: 148, Ringe: 3



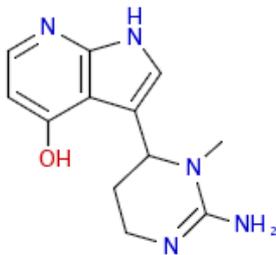
Cluster: 434, Mitglieder: 68, Ringe: 3



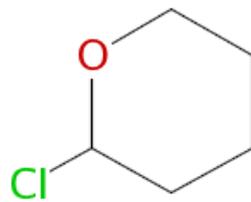
Cluster: 435, Mitglieder: 14, Ringe: 4



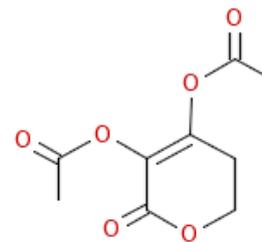
Cluster: 436, Mitglieder: 8, Ringe: 2



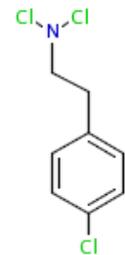
Cluster: 437, Mitglieder: 25, Ringe: 3



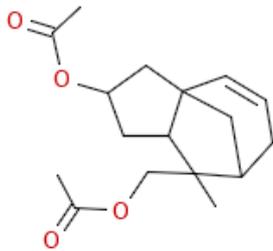
Cluster: 438, Mitglieder: 11, Ringe: 1



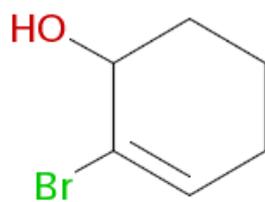
Cluster: 439, Mitglieder: 8, Ringe: 1



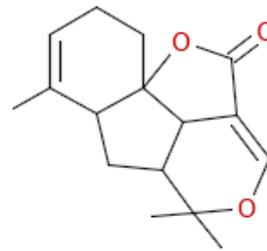
Cluster: 440, Mitglieder: 16, Ringe: 1



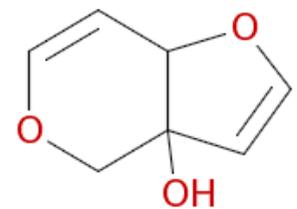
Cluster: 441, Mitglieder: 114, Ringe: 3



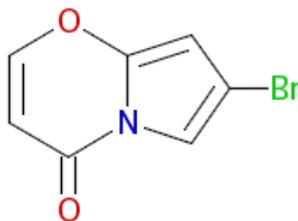
Cluster: 442, Mitglieder: 22, Ringe: 1



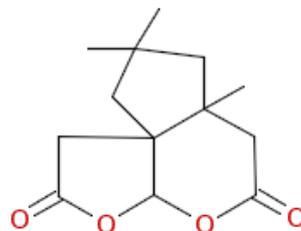
Cluster: 443, Mitglieder: 26, Ringe: 4



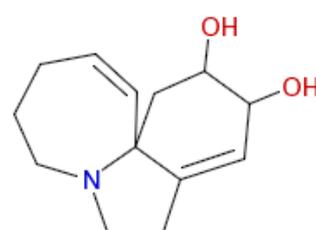
Cluster: 444, Mitglieder: 32, Ringe: 2



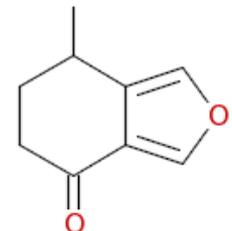
Cluster: 445, Mitglieder: 7, Ringe: 2



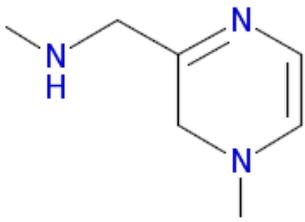
Cluster: 446, Mitglieder: 13, Ringe: 3



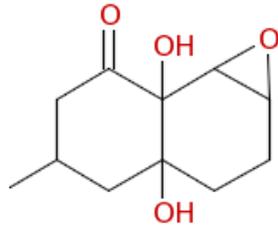
Cluster: 447, Mitglieder: 48, Ringe: 3



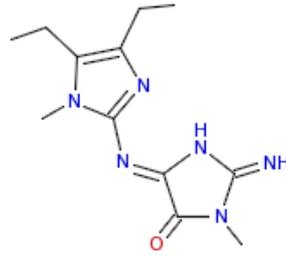
Cluster: 448, Mitglieder: 87, Ringe: 2



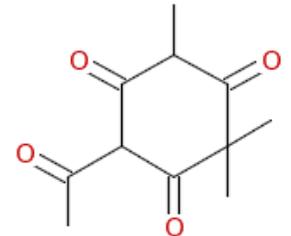
Cluster: 449, Mitglieder: 4, Ringe: 1



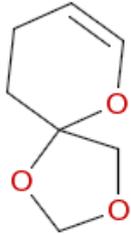
Cluster: 450, Mitglieder: 95, Ringe: 3



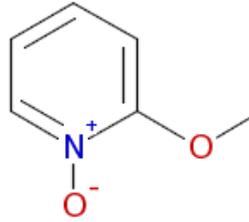
Cluster: 451, Mitglieder: 20, Ringe: 2



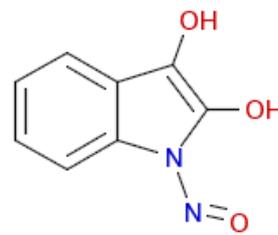
Cluster: 452, Mitglieder: 14, Ringe: 1



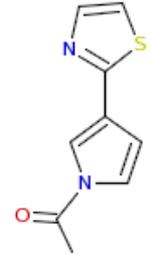
Cluster: 453, Mitglieder: 20, Ringe: 2



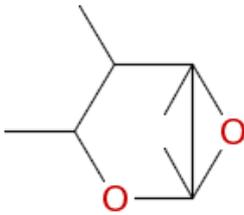
Cluster: 454, Mitglieder: 26, Ringe: 1



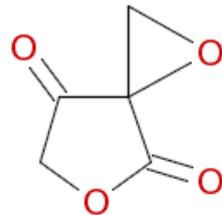
Cluster: 455, Mitglieder: 18, Ringe: 2



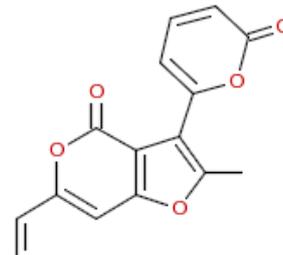
Cluster: 456, Mitglieder: 13, Ringe: 2



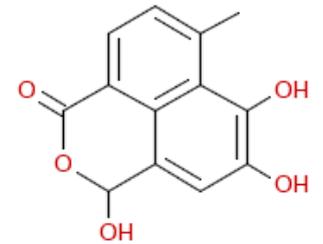
Cluster: 457, Mitglieder: 52, Ringe: 2



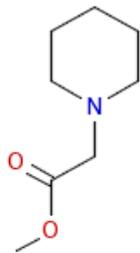
Cluster: 458, Mitglieder: 8, Ringe: 2



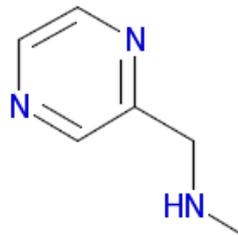
Cluster: 459, Mitglieder: 13, Ringe: 3



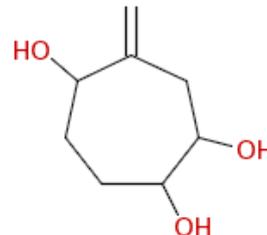
Cluster: 460, Mitglieder: 67, Ringe: 3



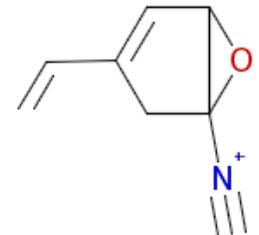
Cluster: 461, Mitglieder: 46, Ringe: 1



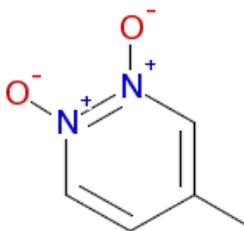
Cluster: 462, Mitglieder: 20, Ringe: 1



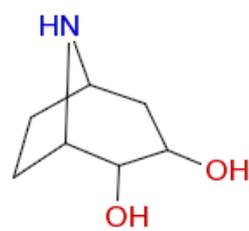
Cluster: 463, Mitglieder: 34, Ringe: 1



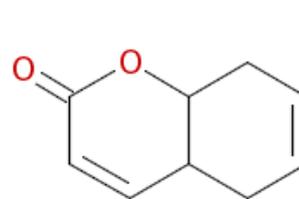
Cluster: 464, Mitglieder: 6, Ringe: 2



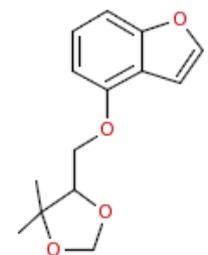
Cluster: 465, Mitglieder: 2, Ringe: 1



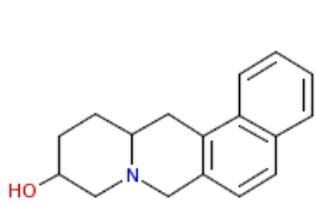
Cluster: 466, Mitglieder: 39, Ringe: 2



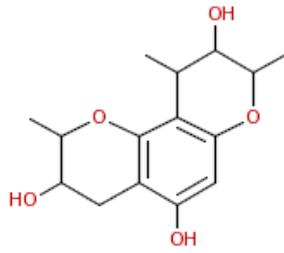
Cluster: 467, Mitglieder: 131, Ringe: 2



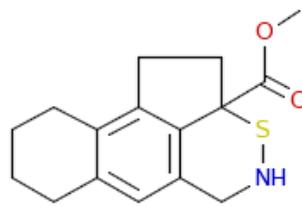
Cluster: 468, Mitglieder: 95, Ringe: 3



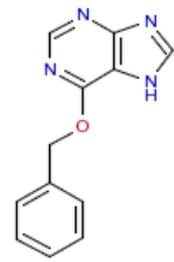
Cluster: 469, Mitglieder: 36, Ringe: 4



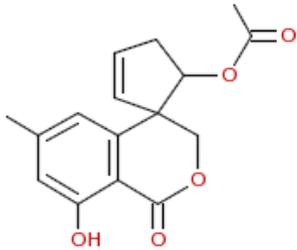
Cluster: 470, Mitglieder: 276, Ringe: 3



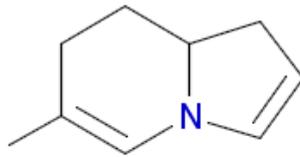
Cluster: 471, Mitglieder: 14, Ringe: 4



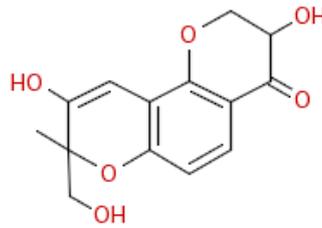
Cluster: 472, Mitglieder: 16, Ringe: 3



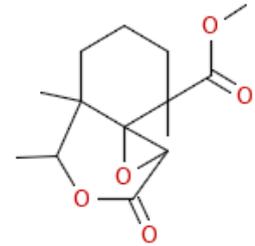
Cluster: 473, Mitglieder: 83, Ringe: 3



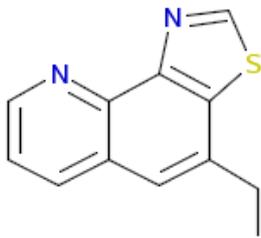
Cluster: 474, Mitglieder: 25, Ringe: 2



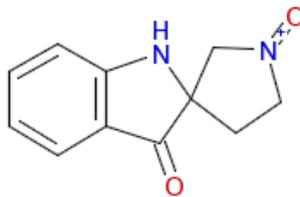
Cluster: 475, Mitglieder: 161, Ringe: 3



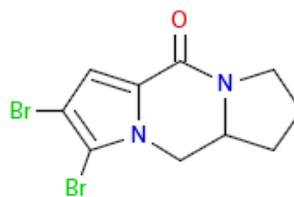
Cluster: 476, Mitglieder: 47, Ringe: 3



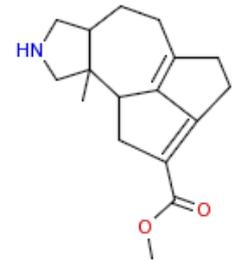
Cluster: 477, Mitglieder: 37, Ringe: 3



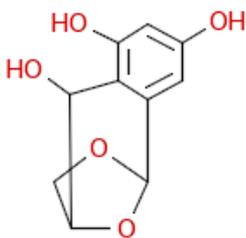
Cluster: 478, Mitglieder: 212, Ringe: 3



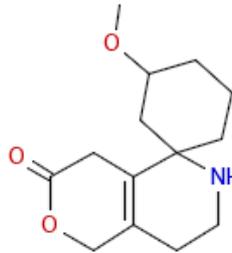
Cluster: 479, Mitglieder: 15, Ringe: 3



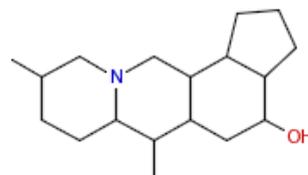
Cluster: 480, Mitglieder: 35, Ringe: 4



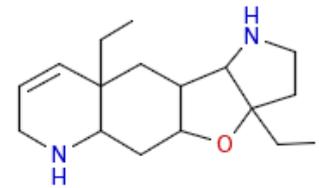
Cluster: 481, Mitglieder: 116, Ringe: 3



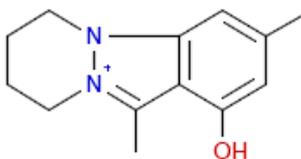
Cluster: 482, Mitglieder: 18, Ringe: 3



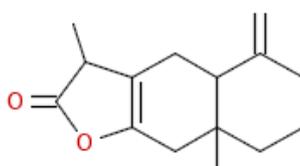
Cluster: 483, Mitglieder: 91, Ringe: 4



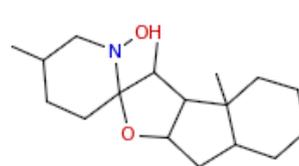
Cluster: 484, Mitglieder: 98, Ringe: 4



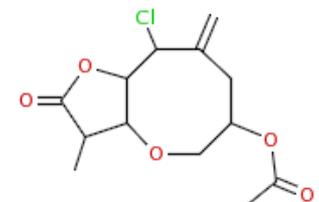
Cluster: 485, Mitglieder: 11, Ringe: 3



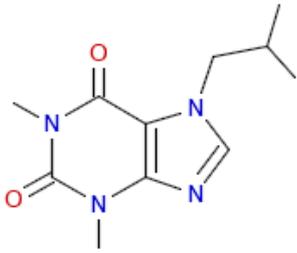
Cluster: 486, Mitglieder: 132, Ringe: 3



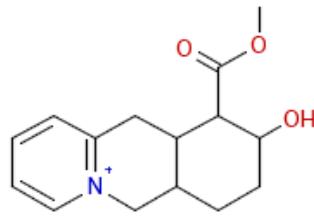
Cluster: 487, Mitglieder: 94, Ringe: 4



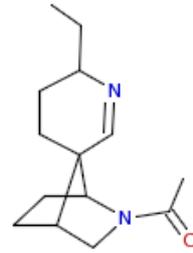
Cluster: 488, Mitglieder: 47, Ringe: 2



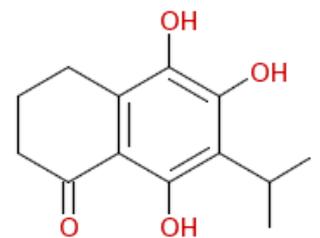
Cluster: 489, Mitglieder: 60, Ringe: 2



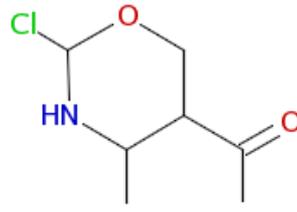
Cluster: 490, Mitglieder: 29, Ringe: 3



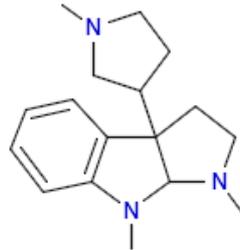
Cluster: 491, Mitglieder: 24, Ringe: 3



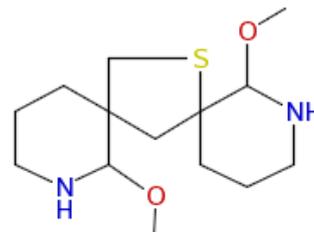
Cluster: 492, Mitglieder: 79, Ringe: 2



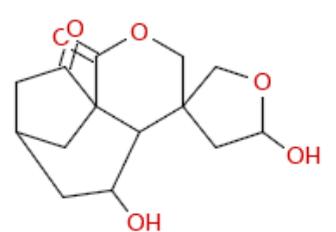
Cluster: 493, Mitglieder: 20, Ringe: 1



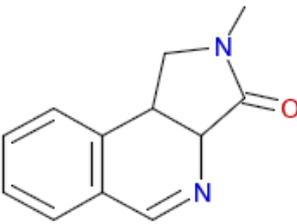
Cluster: 494, Mitglieder: 110, Ringe: 4



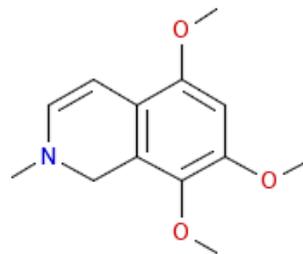
Cluster: 495, Mitglieder: 13, Ringe: 3



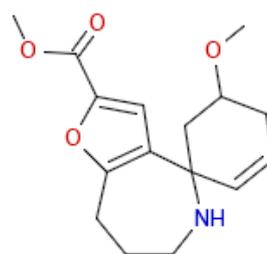
Cluster: 496, Mitglieder: 82, Ringe: 4



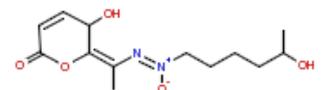
Cluster: 497, Mitglieder: 65, Ringe: 3



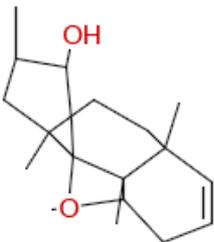
Cluster: 498, Mitglieder: 48, Ringe: 2



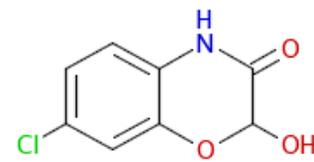
Cluster: 499, Mitglieder: 37, Ringe: 3



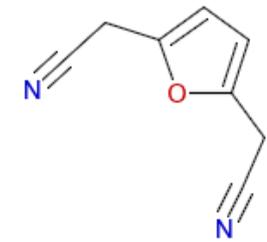
Cluster: 500, Mitglieder: 28, Ringe: 1



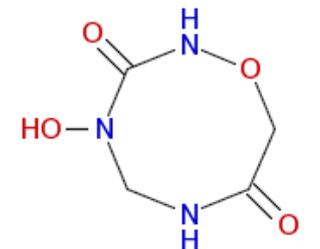
Cluster: 501, Mitglieder: 55, Ringe: 4



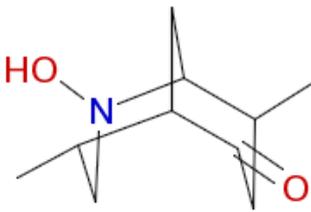
Cluster: 502, Mitglieder: 39, Ringe: 2



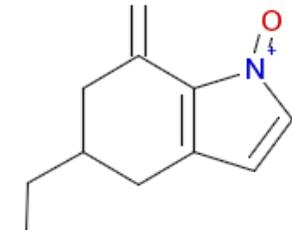
Cluster: 503, Mitglieder: 27, Ringe: 1



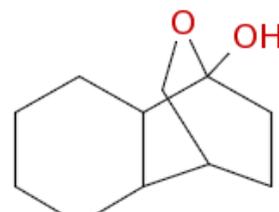
Cluster: 504, Mitglieder: 1, Ringe: 1



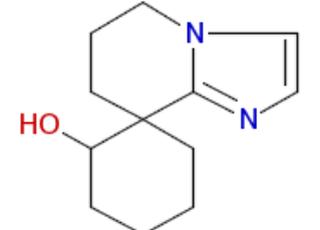
Cluster: 505, Mitglieder: 12, Ringe: 2



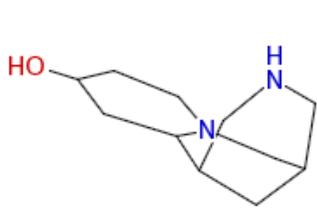
Cluster: 506, Mitglieder: 5, Ringe: 2



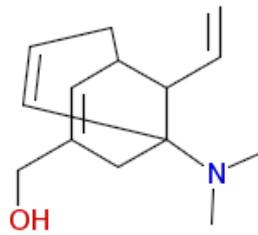
Cluster: 507, Mitglieder: 161, Ringe: 3



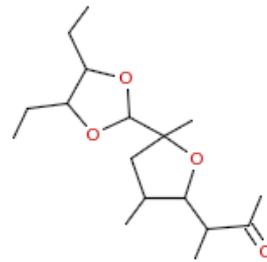
Cluster: 508, Mitglieder: 1, Ringe: 3



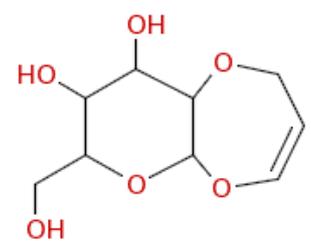
Cluster: 509, Mitglieder: 85, Ringe: 3



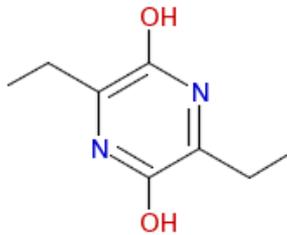
Cluster: 510, Mitglieder: 7, Ringe: 2



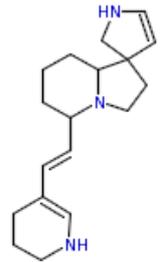
Cluster: 511, Mitglieder: 23, Ringe: 2



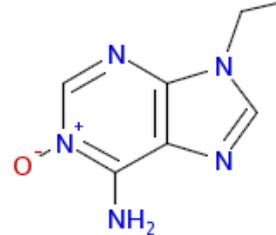
Cluster: 512, Mitglieder: 69, Ringe: 2



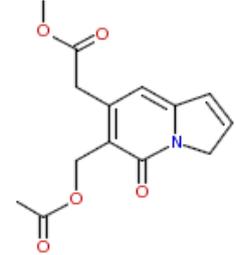
Cluster: 513, Mitglieder: 22, Ringe: 1



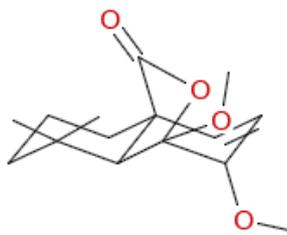
Cluster: 514, Mitglieder: 47, Ringe: 4



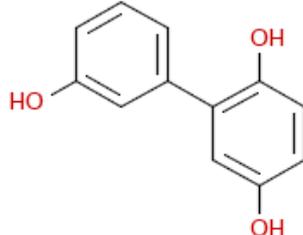
Cluster: 515, Mitglieder: 4, Ringe: 2



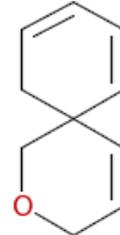
Cluster: 516, Mitglieder: 28, Ringe: 2



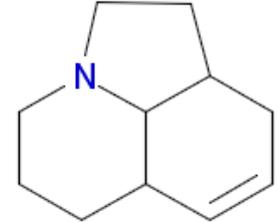
Cluster: 517, Mitglieder: 79, Ringe: 3



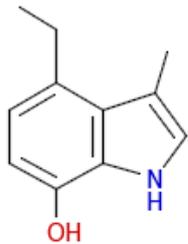
Cluster: 518, Mitglieder: 46, Ringe: 2



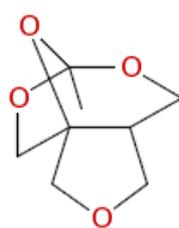
Cluster: 519, Mitglieder: 9, Ringe: 2



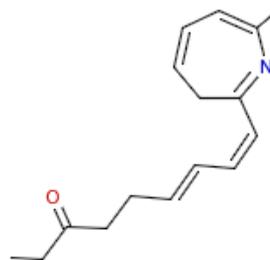
Cluster: 520, Mitglieder: 96, Ringe: 3



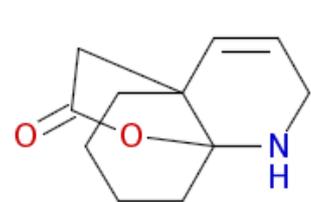
Cluster: 521, Mitglieder: 87, Ringe: 2



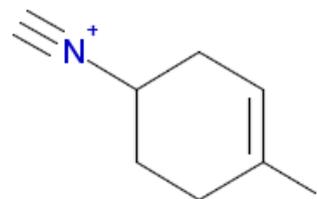
Cluster: 522, Mitglieder: 6, Ringe: 3



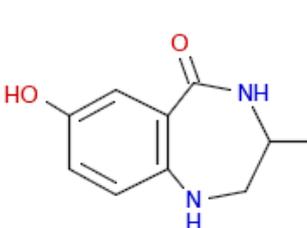
Cluster: 523, Mitglieder: 6, Ringe: 1



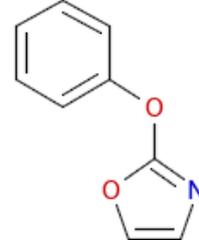
Cluster: 524, Mitglieder: 36, Ringe: 3



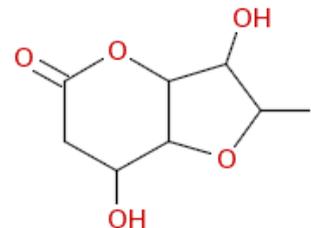
Cluster: 525, Mitglieder: 10, Ringe: 1



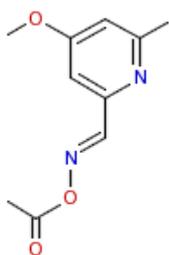
Cluster: 526, Mitglieder: 131, Ringe: 2



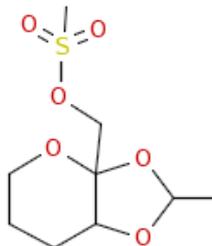
Cluster: 527, Mitglieder: 15, Ringe: 2



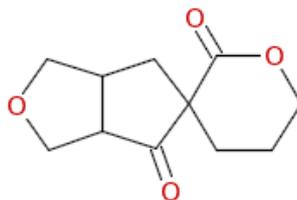
Cluster: 528, Mitglieder: 341, Ringe: 2



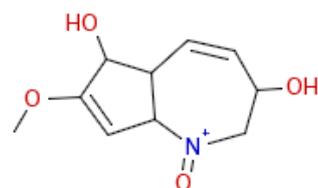
Cluster: 529, Mitglieder: 46, Ringe: 1



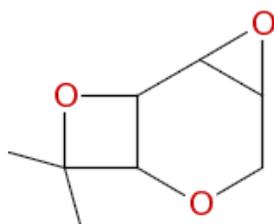
Cluster: 530, Mitglieder: 14, Ringe: 2



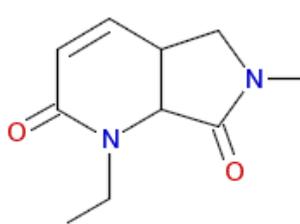
Cluster: 531, Mitglieder: 37, Ringe: 3



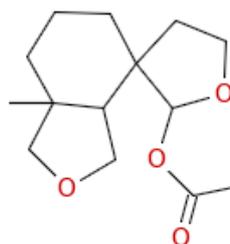
Cluster: 532, Mitglieder: 10, Ringe: 2



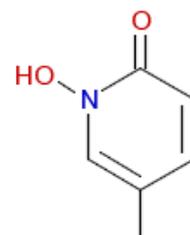
Cluster: 533, Mitglieder: 12, Ringe: 3



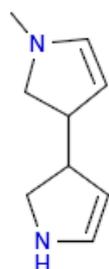
Cluster: 534, Mitglieder: 28, Ringe: 2



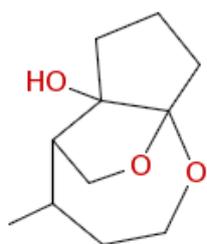
Cluster: 535, Mitglieder: 60, Ringe: 3



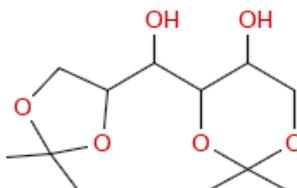
Cluster: 536, Mitglieder: 33, Ringe: 1



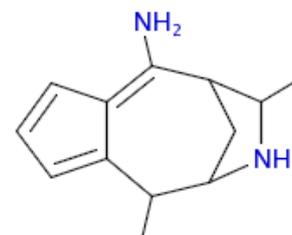
Cluster: 537, Mitglieder: 25, Ringe: 2



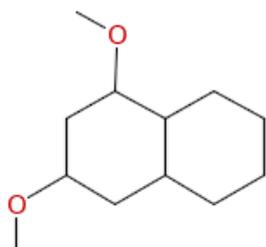
Cluster: 538, Mitglieder: 52, Ringe: 3



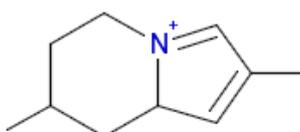
Cluster: 539, Mitglieder: 144, Ringe: 2



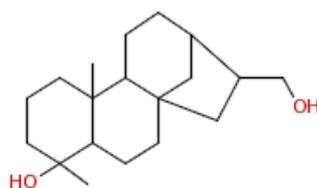
Cluster: 540, Mitglieder: 16, Ringe: 3



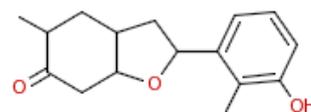
Cluster: 541, Mitglieder: 157, Ringe: 2



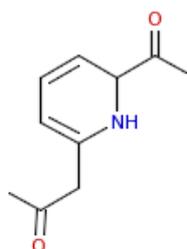
Cluster: 542, Mitglieder: 3, Ringe: 2



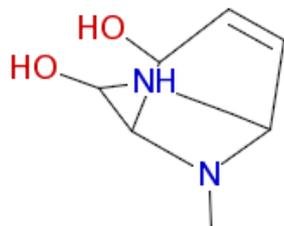
Cluster: 543, Mitglieder: 67, Ringe: 4



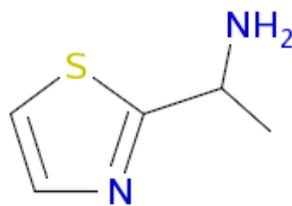
Cluster: 544, Mitglieder: 191, Ringe: 3



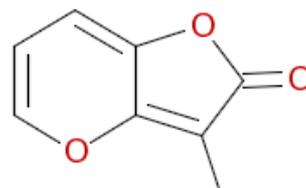
Cluster: 545, Mitglieder: 29, Ringe: 1



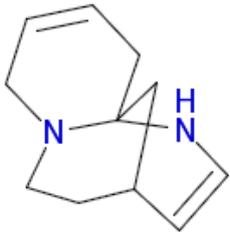
Cluster: 546, Mitglieder: 15, Ringe: 2



Cluster: 547, Mitglieder: 23, Ringe: 1



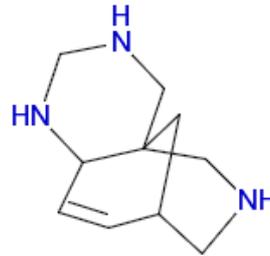
Cluster: 548, Mitglieder: 26, Ringe: 2



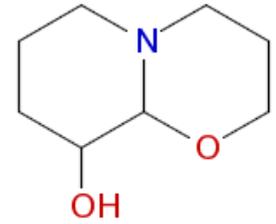
Cluster: 549, Mitglieder: 15, Ringe: 3



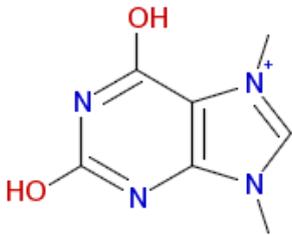
Cluster: 550, Mitglieder: 20, Ringe: 2



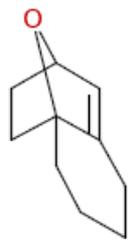
Cluster: 551, Mitglieder: 8, Ringe: 3



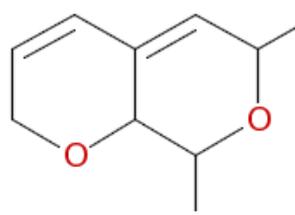
Cluster: 552, Mitglieder: 20, Ringe: 2



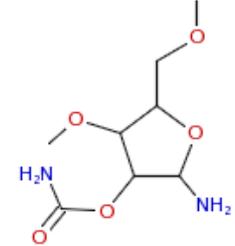
Cluster: 553, Mitglieder: 8, Ringe: 2



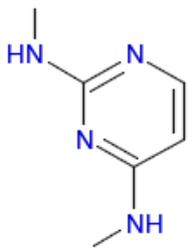
Cluster: 554, Mitglieder: 21, Ringe: 3



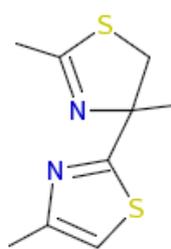
Cluster: 555, Mitglieder: 12, Ringe: 2



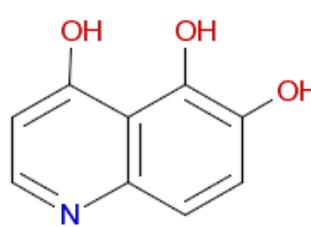
Cluster: 556, Mitglieder: 59, Ringe: 1



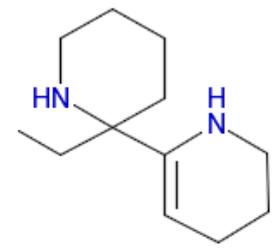
Cluster: 557, Mitglieder: 25, Ringe: 1



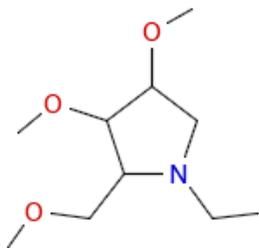
Cluster: 558, Mitglieder: 64, Ringe: 2



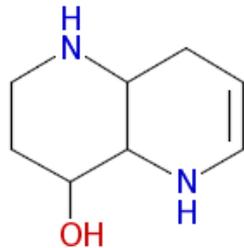
Cluster: 559, Mitglieder: 43, Ringe: 2



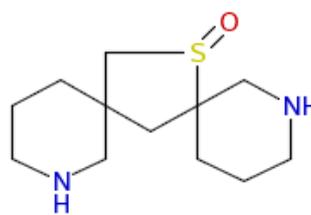
Cluster: 560, Mitglieder: 14, Ringe: 2



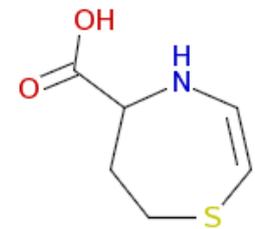
Cluster: 561, Mitglieder: 29, Ringe: 1



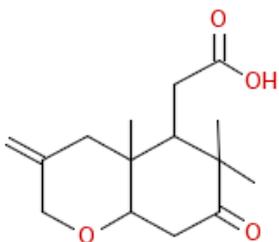
Cluster: 562, Mitglieder: 22, Ringe: 2



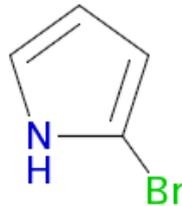
Cluster: 563, Mitglieder: 44, Ringe: 3



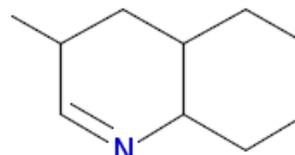
Cluster: 564, Mitglieder: 27, Ringe: 1



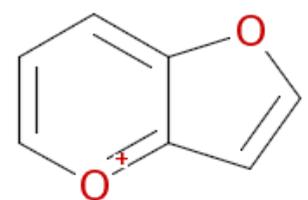
Cluster: 565, Mitglieder: 31, Ringe: 2



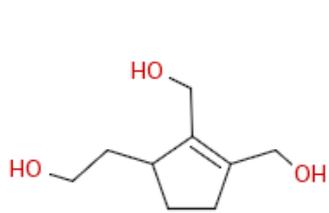
Cluster: 566, Mitglieder: 18, Ringe: 1



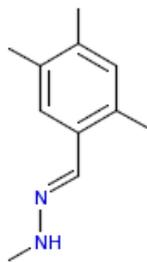
Cluster: 567, Mitglieder: 66, Ringe: 2



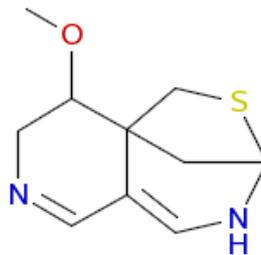
Cluster: 568, Mitglieder: 1, Ringe: 2



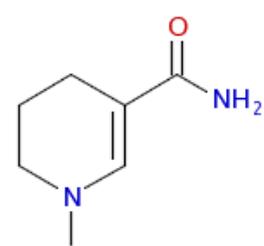
Cluster: 569, Mitglieder: 26, Ringe: 1



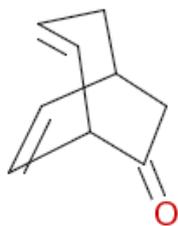
Cluster: 570, Mitglieder: 13, Ringe: 1



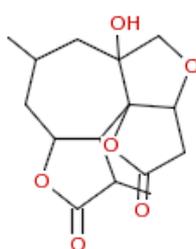
Cluster: 571, Mitglieder: 11, Ringe: 3



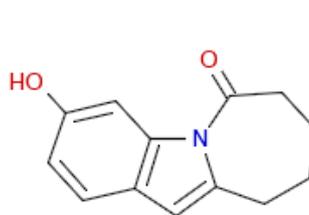
Cluster: 572, Mitglieder: 26, Ringe: 1



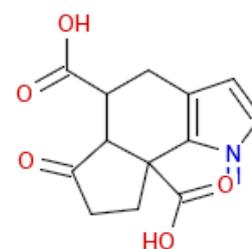
Cluster: 573, Mitglieder: 59, Ringe: 2



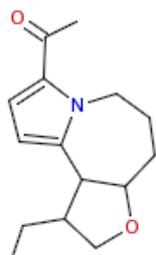
Cluster: 574, Mitglieder: 213, Ringe: 4



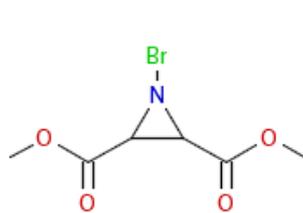
Cluster: 575, Mitglieder: 59, Ringe: 3



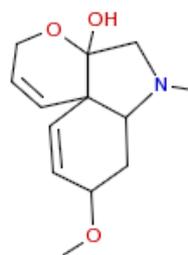
Cluster: 576, Mitglieder: 104, Ringe: 3



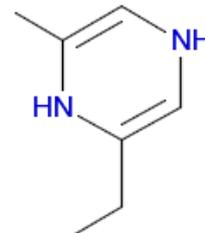
Cluster: 577, Mitglieder: 31, Ringe: 3



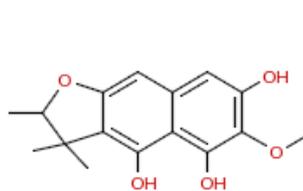
Cluster: 578, Mitglieder: 3, Ringe: 1



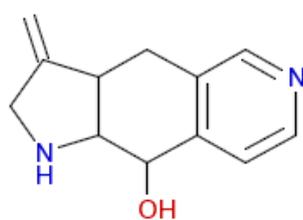
Cluster: 579, Mitglieder: 53, Ringe: 3



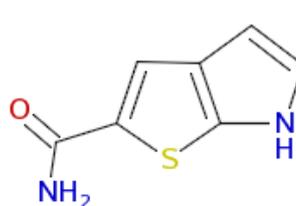
Cluster: 580, Mitglieder: 2, Ringe: 1



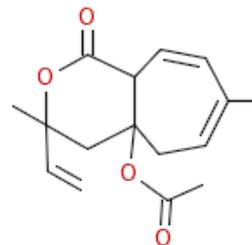
Cluster: 581, Mitglieder: 78, Ringe: 3



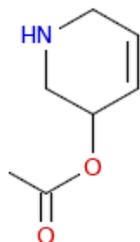
Cluster: 582, Mitglieder: 87, Ringe: 3



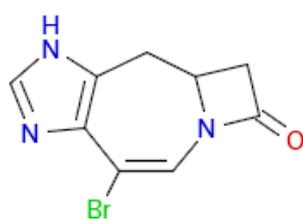
Cluster: 583, Mitglieder: 32, Ringe: 2



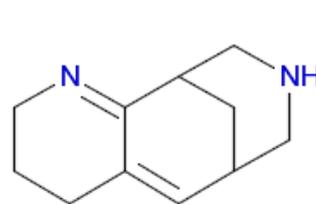
Cluster: 584, Mitglieder: 21, Ringe: 2



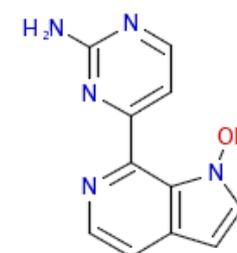
Cluster: 585, Mitglieder: 96, Ringe: 1



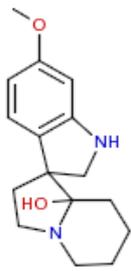
Cluster: 586, Mitglieder: 7, Ringe: 3



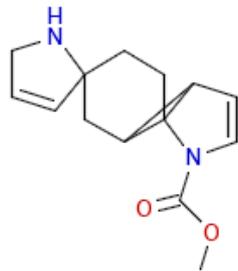
Cluster: 587, Mitglieder: 18, Ringe: 3



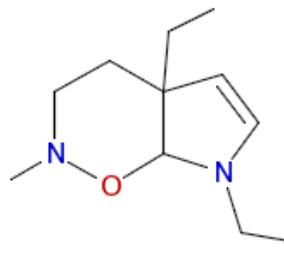
Cluster: 588, Mitglieder: 5, Ringe: 3



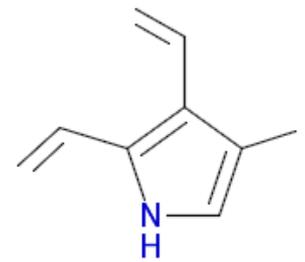
Cluster: 589, Mitglieder: 111, Ringe: 4



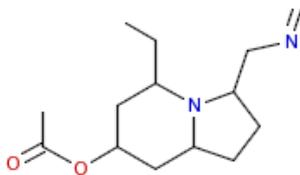
Cluster: 590, Mitglieder: 22, Ringe: 4



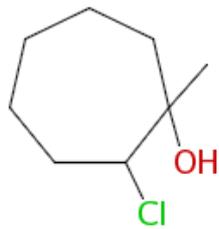
Cluster: 591, Mitglieder: 19, Ringe: 2



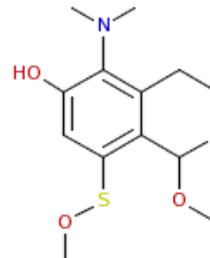
Cluster: 592, Mitglieder: 31, Ringe: 1



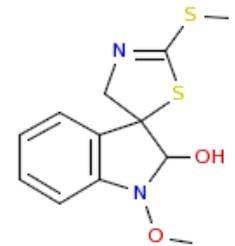
Cluster: 593, Mitglieder: 45, Ringe: 2



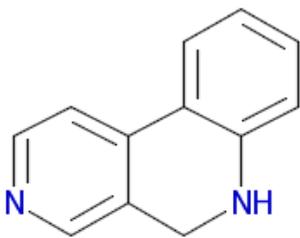
Cluster: 594, Mitglieder: 65, Ringe: 1



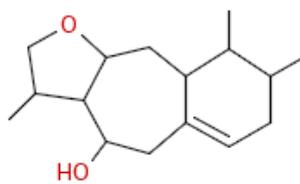
Cluster: 595, Mitglieder: 17, Ringe: 2



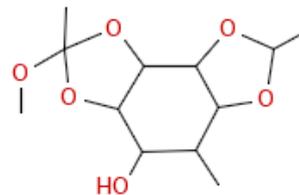
Cluster: 596, Mitglieder: 48, Ringe: 3



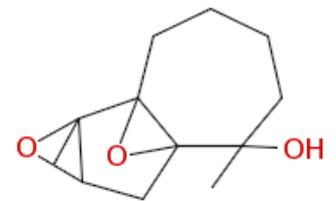
Cluster: 597, Mitglieder: 21, Ringe: 3



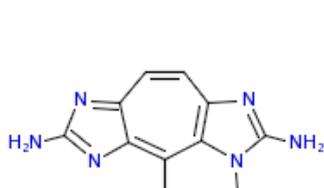
Cluster: 598, Mitglieder: 315, Ringe: 3



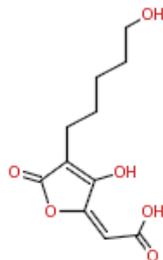
Cluster: 599, Mitglieder: 34, Ringe: 3



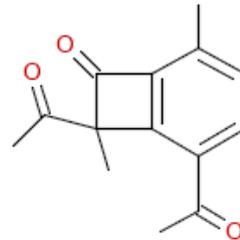
Cluster: 600, Mitglieder: 63, Ringe: 4



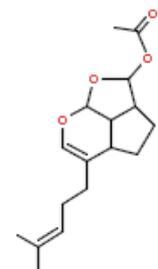
Cluster: 601, Mitglieder: 16, Ringe: 3



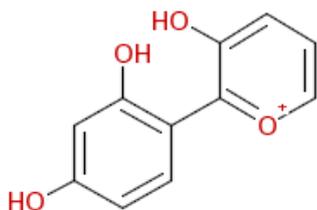
Cluster: 602, Mitglieder: 42, Ringe: 1



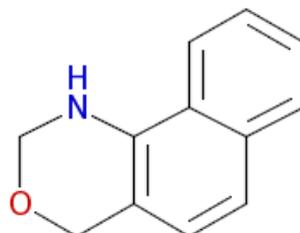
Cluster: 603, Mitglieder: 27, Ringe: 2



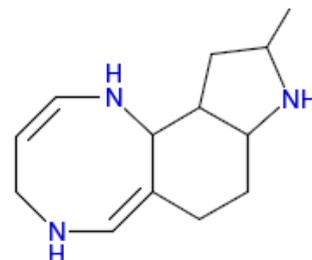
Cluster: 604, Mitglieder: 72, Ringe: 3



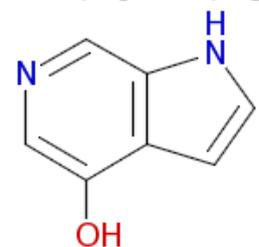
Cluster: 605, Mitglieder: 20, Ringe: 2



Cluster: 606, Mitglieder: 35, Ringe: 3



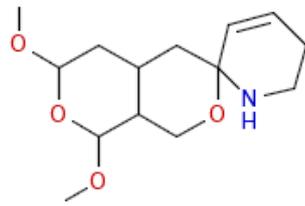
Cluster: 607, Mitglieder: 21, Ringe: 3



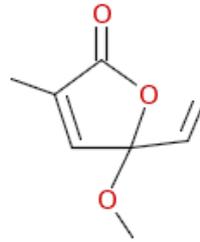
Cluster: 608, Mitglieder: 44, Ringe: 2



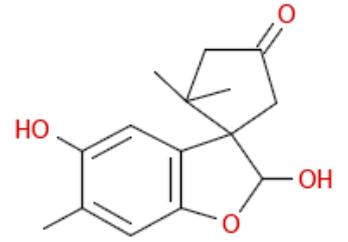
Cluster: 609, Mitglieder: 2, Ringe: 2



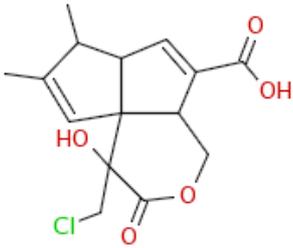
Cluster: 610, Mitglieder: 33, Ringe: 3



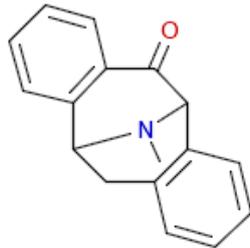
Cluster: 611, Mitglieder: 61, Ringe: 1



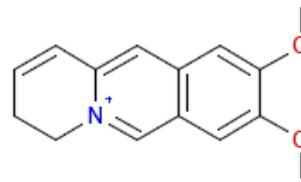
Cluster: 612, Mitglieder: 86, Ringe: 3



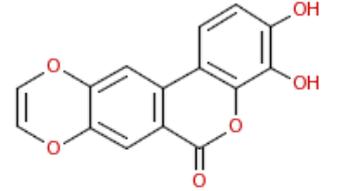
Cluster: 613, Mitglieder: 49, Ringe: 3



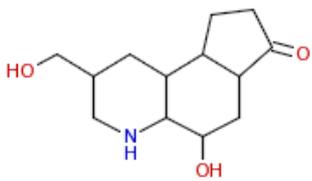
Cluster: 614, Mitglieder: 77, Ringe: 4



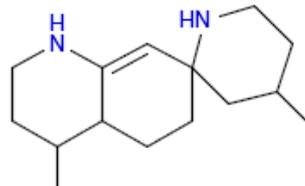
Cluster: 615, Mitglieder: 54, Ringe: 3



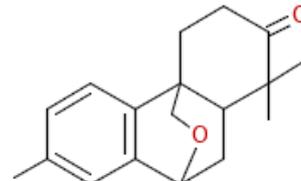
Cluster: 616, Mitglieder: 80, Ringe: 4



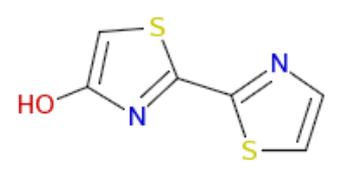
Cluster: 617, Mitglieder: 69, Ringe: 3



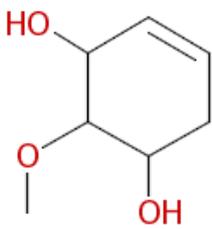
Cluster: 618, Mitglieder: 8, Ringe: 3



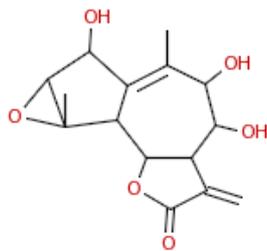
Cluster: 619, Mitglieder: 6, Ringe: 4



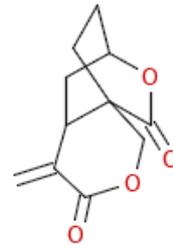
Cluster: 620, Mitglieder: 7, Ringe: 2



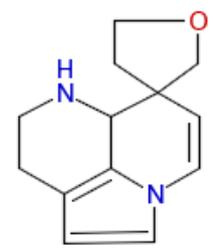
Cluster: 621, Mitglieder: 262, Ringe: 1



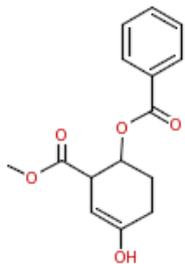
Cluster: 622, Mitglieder: 267, Ringe: 4



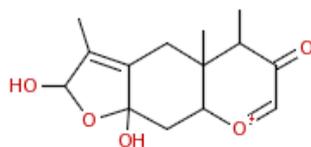
Cluster: 623, Mitglieder: 119, Ringe: 3



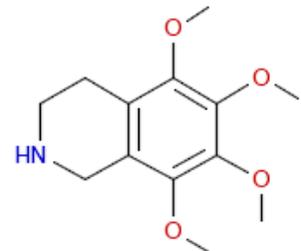
Cluster: 624, Mitglieder: 86, Ringe: 4



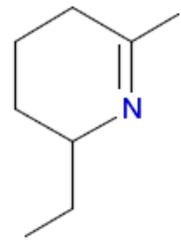
Cluster: 625, Mitglieder: 446, Ringe: 2



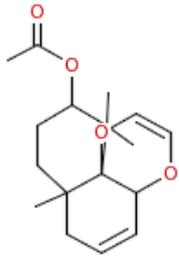
Cluster: 626, Mitglieder: 12, Ringe: 3



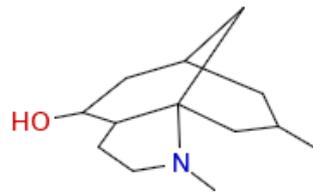
Cluster: 627, Mitglieder: 138, Ringe: 2



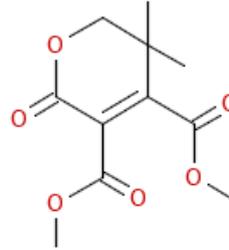
Cluster: 628, Mitglieder: 26, Ringe: 1



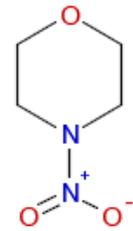
Cluster: 629, Mitglieder: 35, Ringe: 3



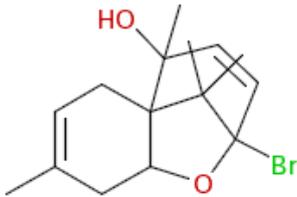
Cluster: 630, Mitglieder: 19, Ringe: 3



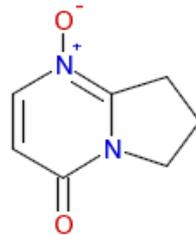
Cluster: 631, Mitglieder: 13, Ringe: 1



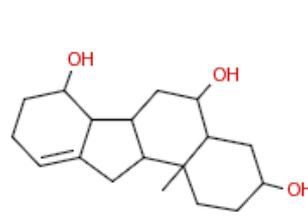
Cluster: 632, Mitglieder: 2, Ringe: 1



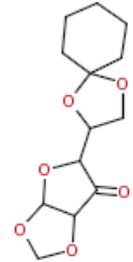
Cluster: 633, Mitglieder: 57, Ringe: 3



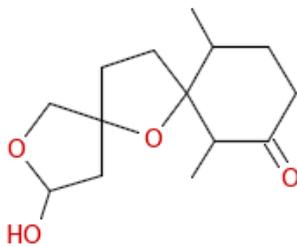
Cluster: 634, Mitglieder: 9, Ringe: 2



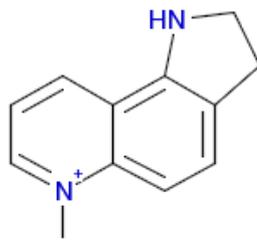
Cluster: 635, Mitglieder: 139, Ringe: 4



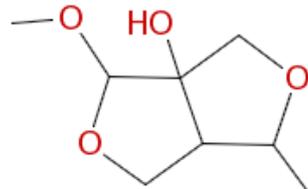
Cluster: 636, Mitglieder: 39, Ringe: 4



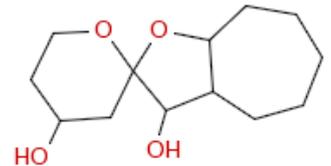
Cluster: 637, Mitglieder: 152, Ringe: 3



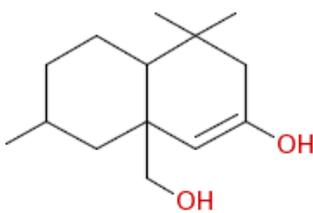
Cluster: 638, Mitglieder: 18, Ringe: 3



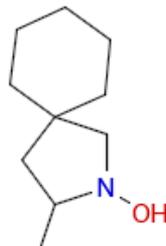
Cluster: 639, Mitglieder: 75, Ringe: 2



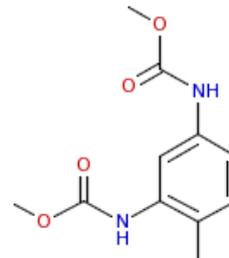
Cluster: 640, Mitglieder: 84, Ringe: 3



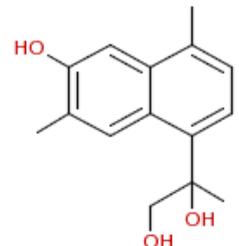
Cluster: 641, Mitglieder: 74, Ringe: 2



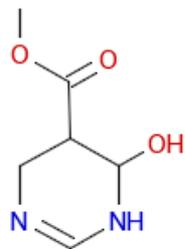
Cluster: 642, Mitglieder: 6, Ringe: 2



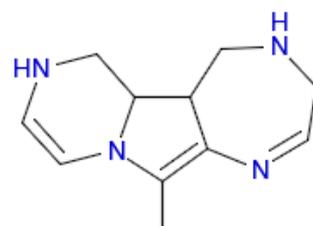
Cluster: 643, Mitglieder: 49, Ringe: 1



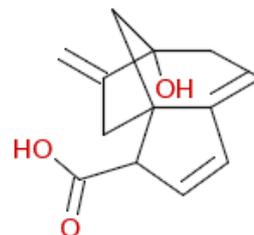
Cluster: 644, Mitglieder: 35, Ringe: 2



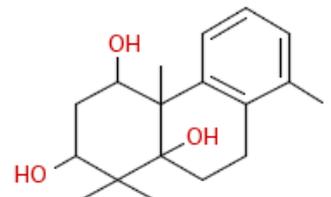
Cluster: 645, Mitglieder: 20, Ringe: 1



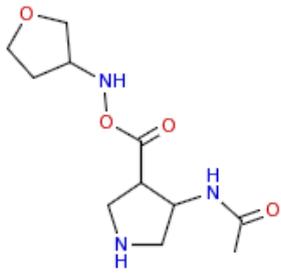
Cluster: 646, Mitglieder: 2, Ringe: 3



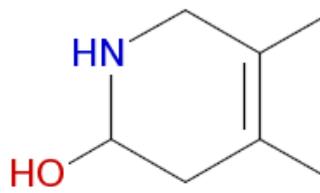
Cluster: 647, Mitglieder: 54, Ringe: 3



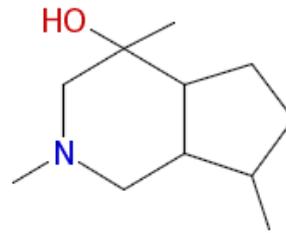
Cluster: 648, Mitglieder: 12, Ringe: 3



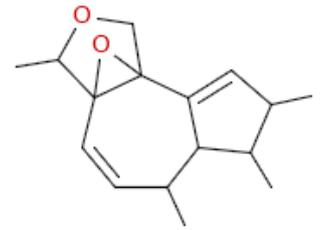
Cluster: 649, Mitglieder: 22, Ringe: 2



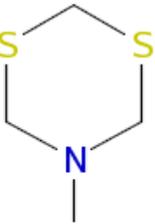
Cluster: 650, Mitglieder: 16, Ringe: 1



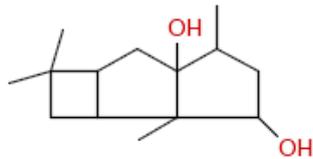
Cluster: 651, Mitglieder: 22, Ringe: 2



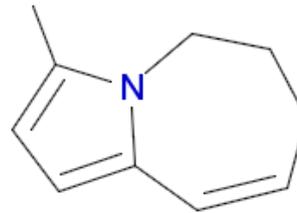
Cluster: 652, Mitglieder: 4, Ringe: 4



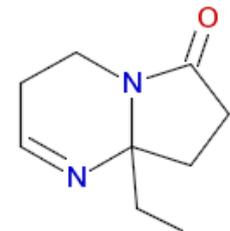
Cluster: 653, Mitglieder: 2, Ringe: 1



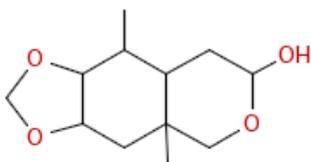
Cluster: 654, Mitglieder: 110, Ringe: 3



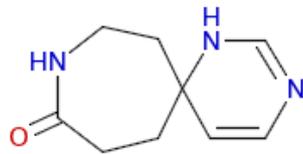
Cluster: 655, Mitglieder: 7, Ringe: 2



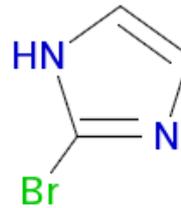
Cluster: 656, Mitglieder: 11, Ringe: 2



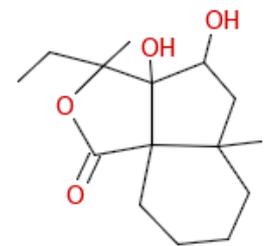
Cluster: 657, Mitglieder: 131, Ringe: 3



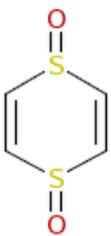
Cluster: 658, Mitglieder: 9, Ringe: 2



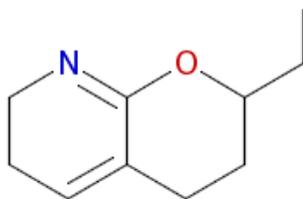
Cluster: 659, Mitglieder: 3, Ringe: 1



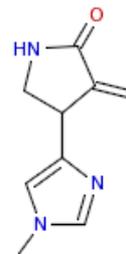
Cluster: 660, Mitglieder: 165, Ringe: 3



Cluster: 661, Mitglieder: 4, Ringe: 1



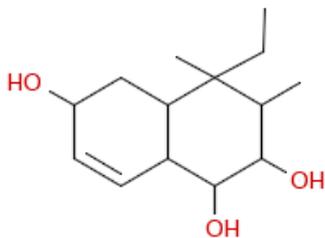
Cluster: 662, Mitglieder: 56, Ringe: 2



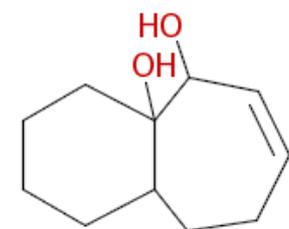
Cluster: 663, Mitglieder: 38, Ringe: 2



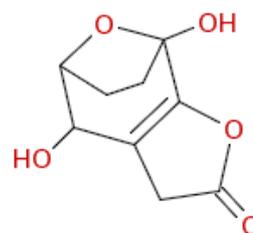
Cluster: 664, Mitglieder: 56, Ringe: 1



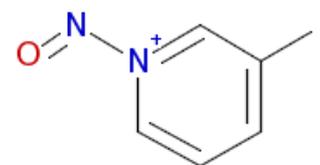
Cluster: 665, Mitglieder: 104, Ringe: 2



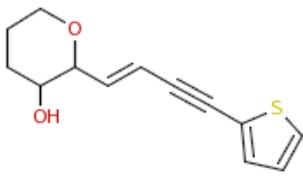
Cluster: 666, Mitglieder: 60, Ringe: 2



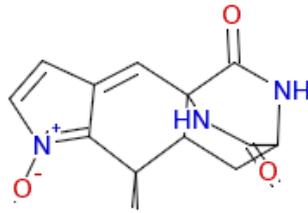
Cluster: 667, Mitglieder: 29, Ringe: 3



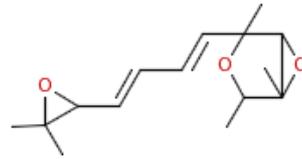
Cluster: 668, Mitglieder: 3, Ringe: 1



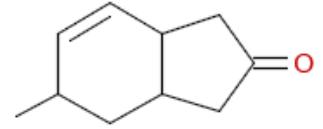
Cluster: 669, Mitglieder: 44, Ringe: 2



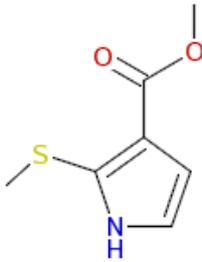
Cluster: 670, Mitglieder: 15, Ringe: 4



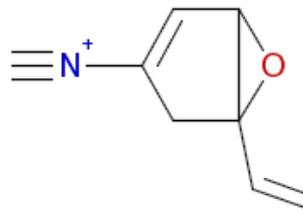
Cluster: 671, Mitglieder: 16, Ringe: 3



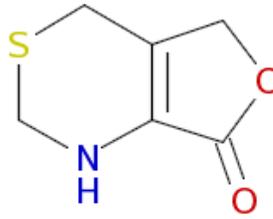
Cluster: 672, Mitglieder: 116, Ringe: 2



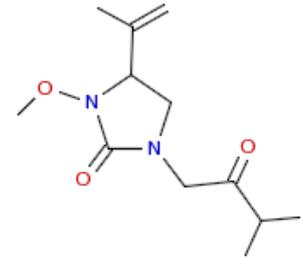
Cluster: 673, Mitglieder: 98, Ringe: 1



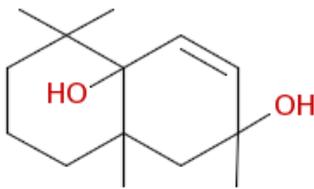
Cluster: 674, Mitglieder: 20, Ringe: 2



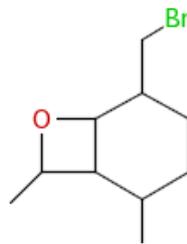
Cluster: 675, Mitglieder: 10, Ringe: 2



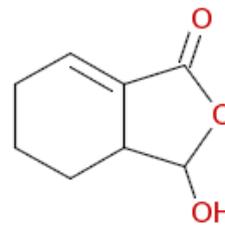
Cluster: 676, Mitglieder: 8, Ringe: 1



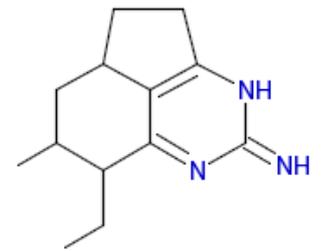
Cluster: 677, Mitglieder: 25, Ringe: 2



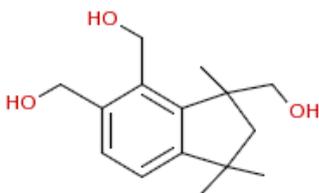
Cluster: 678, Mitglieder: 26, Ringe: 2



Cluster: 679, Mitglieder: 251, Ringe: 2



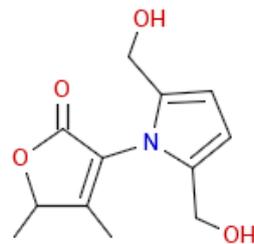
Cluster: 680, Mitglieder: 9, Ringe: 3



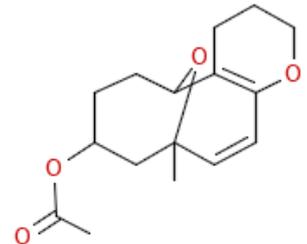
Cluster: 681, Mitglieder: 4, Ringe: 2



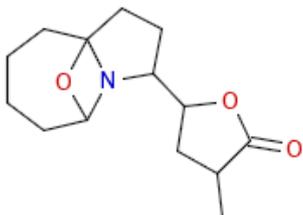
Cluster: 682, Mitglieder: 27, Ringe: 3



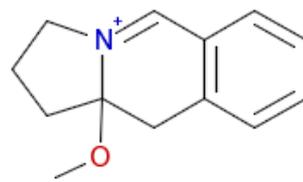
Cluster: 683, Mitglieder: 22, Ringe: 2



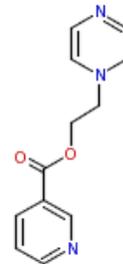
Cluster: 684, Mitglieder: 54, Ringe: 3



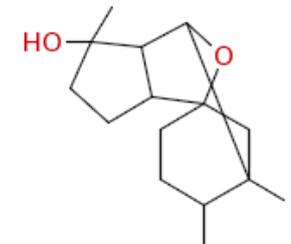
Cluster: 685, Mitglieder: 23, Ringe: 4



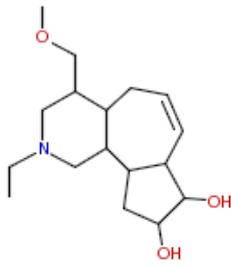
Cluster: 686, Mitglieder: 16, Ringe: 3



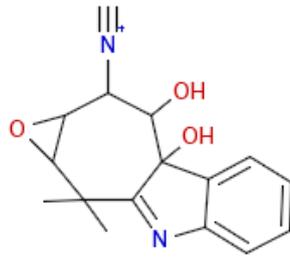
Cluster: 687, Mitglieder: 95, Ringe: 2



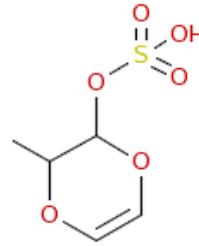
Cluster: 688, Mitglieder: 129, Ringe: 4



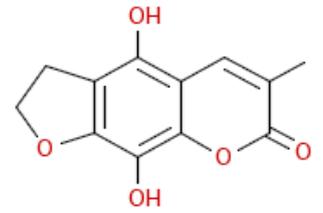
Cluster: 689, Mitglieder: 74, Ringe: 3



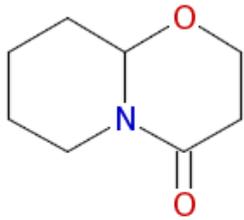
Cluster: 690, Mitglieder: 41, Ringe: 4



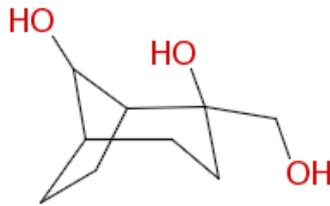
Cluster: 691, Mitglieder: 9, Ringe: 1



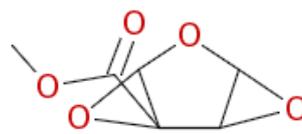
Cluster: 692, Mitglieder: 81, Ringe: 3



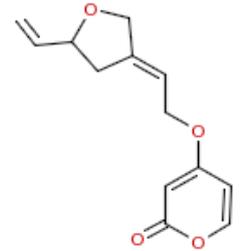
Cluster: 693, Mitglieder: 23, Ringe: 2



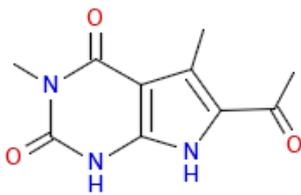
Cluster: 694, Mitglieder: 36, Ringe: 2



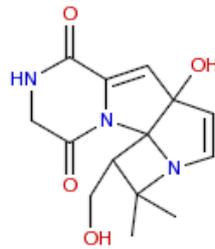
Cluster: 695, Mitglieder: 11, Ringe: 3



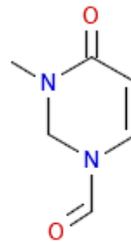
Cluster: 696, Mitglieder: 13, Ringe: 2



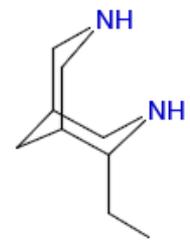
Cluster: 697, Mitglieder: 8, Ringe: 2



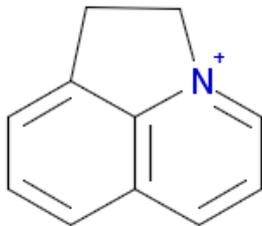
Cluster: 698, Mitglieder: 32, Ringe: 4



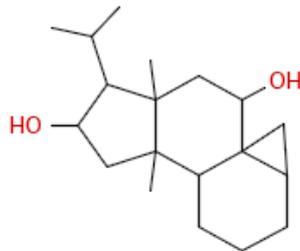
Cluster: 699, Mitglieder: 14, Ringe: 1



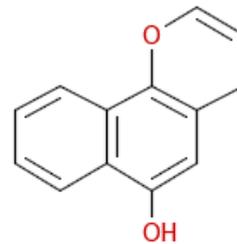
Cluster: 700, Mitglieder: 58, Ringe: 2



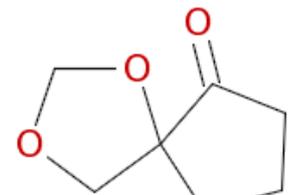
Cluster: 701, Mitglieder: 12, Ringe: 3



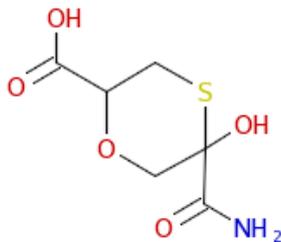
Cluster: 702, Mitglieder: 93, Ringe: 4



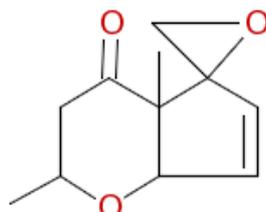
Cluster: 703, Mitglieder: 86, Ringe: 3



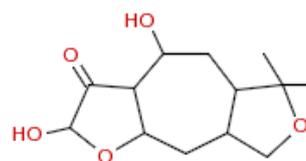
Cluster: 704, Mitglieder: 23, Ringe: 2



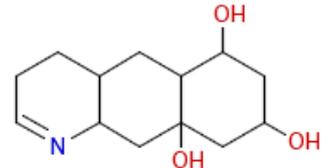
Cluster: 705, Mitglieder: 20, Ringe: 1



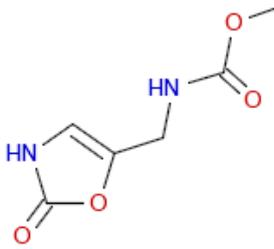
Cluster: 706, Mitglieder: 51, Ringe: 3



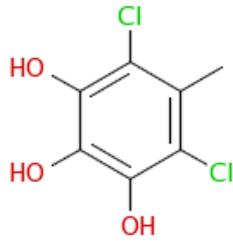
Cluster: 707, Mitglieder: 76, Ringe: 3



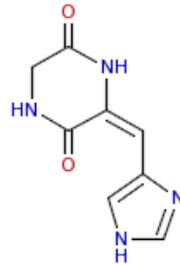
Cluster: 708, Mitglieder: 28, Ringe: 3



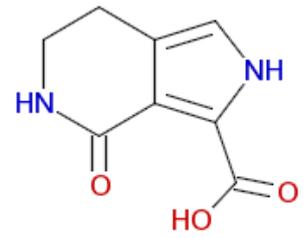
Cluster: 709, Mitglieder: 8, Ringe: 1



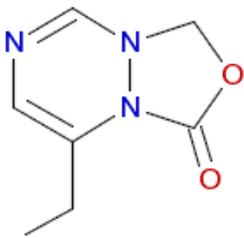
Cluster: 710, Mitglieder: 47, Ringe: 1



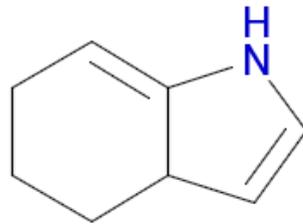
Cluster: 711, Mitglieder: 28, Ringe: 2



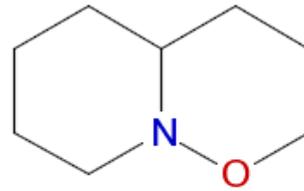
Cluster: 712, Mitglieder: 68, Ringe: 2



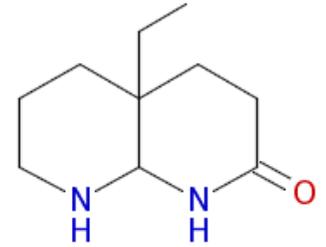
Cluster: 713, Mitglieder: 2, Ringe: 2



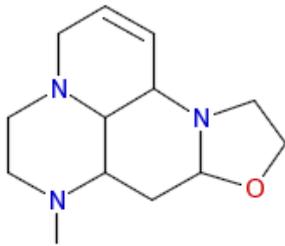
Cluster: 714, Mitglieder: 11, Ringe: 2



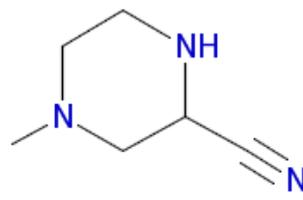
Cluster: 715, Mitglieder: 15, Ringe: 2



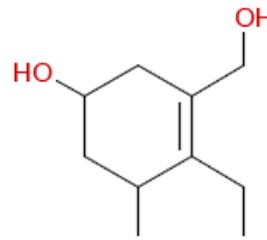
Cluster: 716, Mitglieder: 40, Ringe: 2



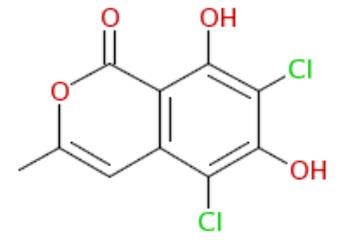
Cluster: 717, Mitglieder: 26, Ringe: 4



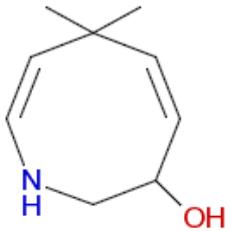
Cluster: 718, Mitglieder: 15, Ringe: 1



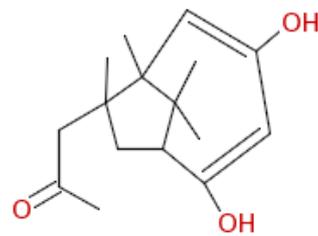
Cluster: 719, Mitglieder: 82, Ringe: 1



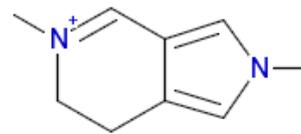
Cluster: 720, Mitglieder: 82, Ringe: 2



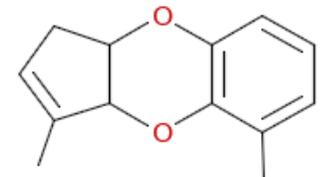
Cluster: 721, Mitglieder: 11, Ringe: 1



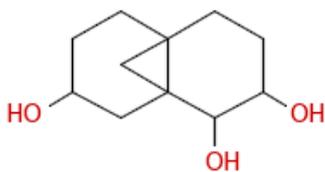
Cluster: 722, Mitglieder: 9, Ringe: 2



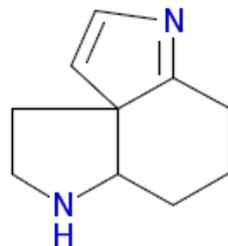
Cluster: 723, Mitglieder: 8, Ringe: 2



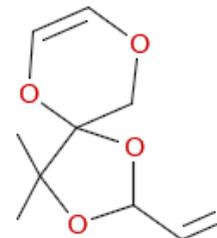
Cluster: 724, Mitglieder: 58, Ringe: 3



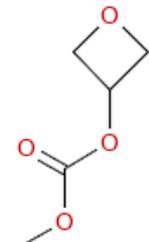
Cluster: 725, Mitglieder: 77, Ringe: 3



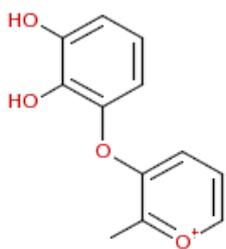
Cluster: 726, Mitglieder: 104, Ringe: 3



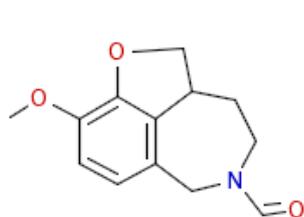
Cluster: 727, Mitglieder: 7, Ringe: 2



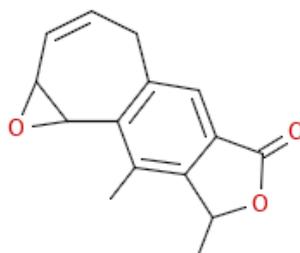
Cluster: 728, Mitglieder: 12, Ringe: 1



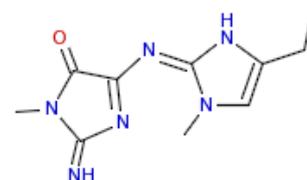
Cluster: 729, Mitglieder: 45, Ringe: 2



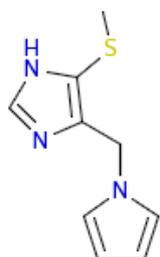
Cluster: 730, Mitglieder: 204, Ringe: 3



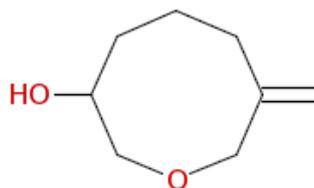
Cluster: 731, Mitglieder: 14, Ringe: 4



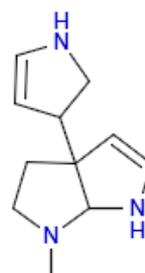
Cluster: 732, Mitglieder: 6, Ringe: 2



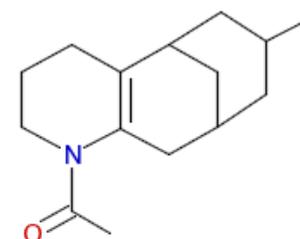
Cluster: 733, Mitglieder: 13, Ringe: 2



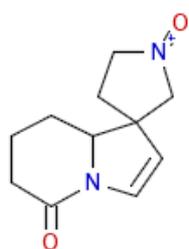
Cluster: 734, Mitglieder: 72, Ringe: 1



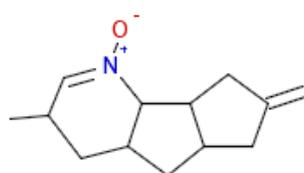
Cluster: 735, Mitglieder: 34, Ringe: 3



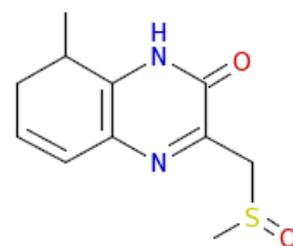
Cluster: 736, Mitglieder: 11, Ringe: 3



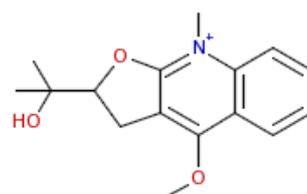
Cluster: 737, Mitglieder: 43, Ringe: 3



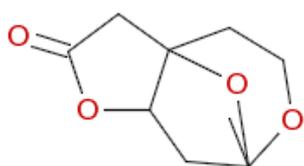
Cluster: 738, Mitglieder: 4, Ringe: 3



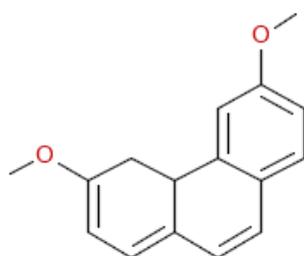
Cluster: 739, Mitglieder: 14, Ringe: 2



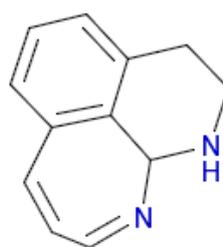
Cluster: 740, Mitglieder: 48, Ringe: 3



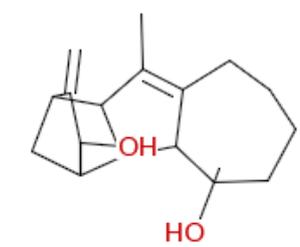
Cluster: 741, Mitglieder: 33, Ringe: 3



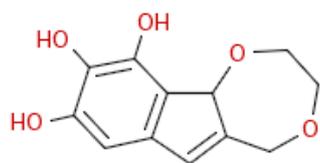
Cluster: 742, Mitglieder: 194, Ringe: 3



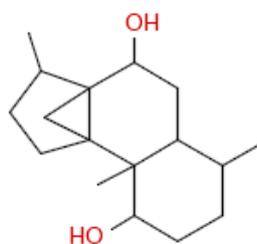
Cluster: 743, Mitglieder: 25, Ringe: 3



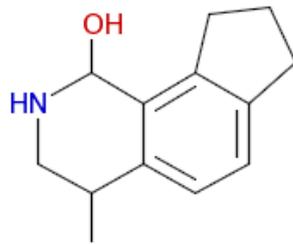
Cluster: 744, Mitglieder: 10, Ringe: 4



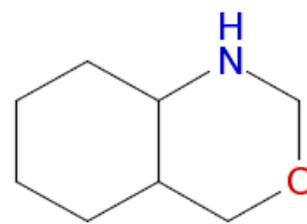
Cluster: 745, Mitglieder: 22, Ringe: 3



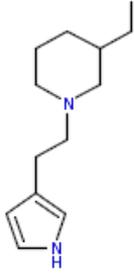
Cluster: 746, Mitglieder: 236, Ringe: 4



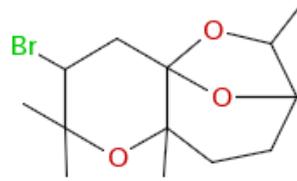
Cluster: 747, Mitglieder: 12, Ringe: 3



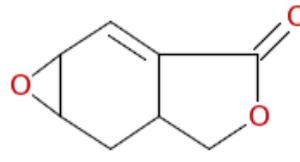
Cluster: 748, Mitglieder: 74, Ringe: 2



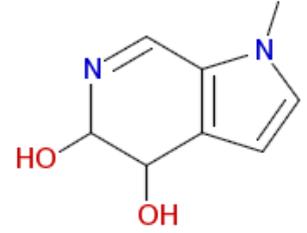
Cluster: 749, Mitglieder: 85, Ringe: 2



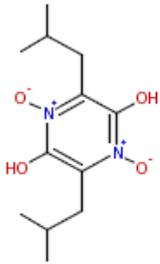
Cluster: 750, Mitglieder: 9, Ringe: 3



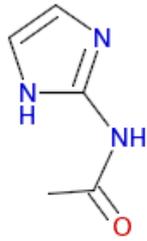
Cluster: 751, Mitglieder: 58, Ringe: 3



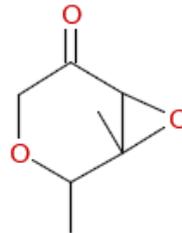
Cluster: 752, Mitglieder: 19, Ringe: 2



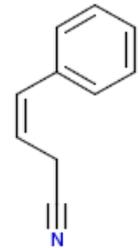
Cluster: 753, Mitglieder: 6, Ringe: 1



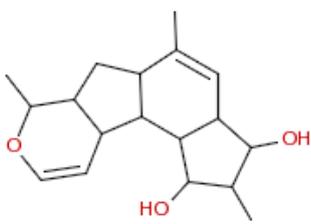
Cluster: 754, Mitglieder: 9, Ringe: 1



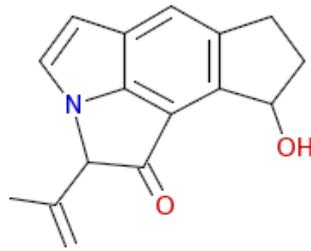
Cluster: 755, Mitglieder: 14, Ringe: 2



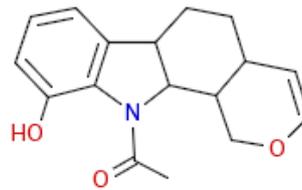
Cluster: 756, Mitglieder: 83, Ringe: 1



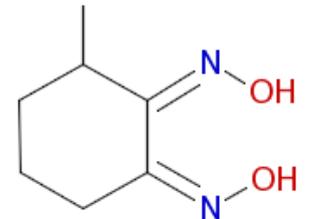
Cluster: 757, Mitglieder: 27, Ringe: 4



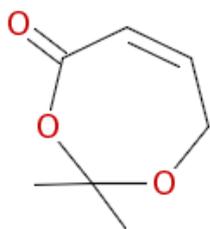
Cluster: 758, Mitglieder: 29, Ringe: 4



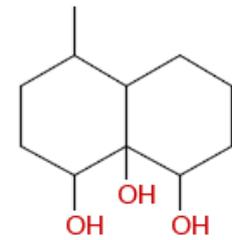
Cluster: 759, Mitglieder: 151, Ringe: 4



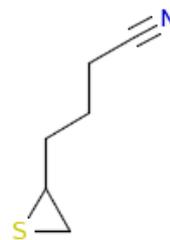
Cluster: 760, Mitglieder: 29, Ringe: 1



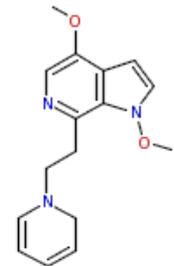
Cluster: 761, Mitglieder: 13, Ringe: 1



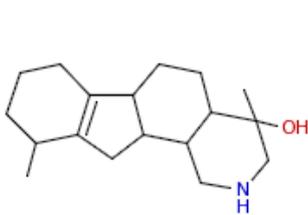
Cluster: 762, Mitglieder: 337, Ringe: 2



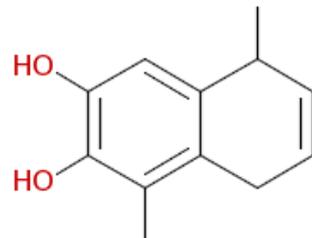
Cluster: 763, Mitglieder: 23, Ringe: 1



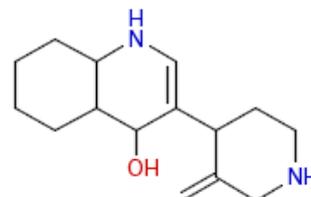
Cluster: 764, Mitglieder: 25, Ringe: 3



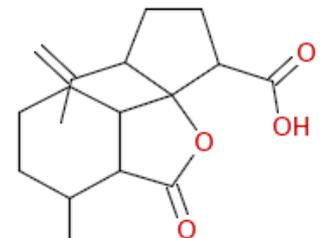
Cluster: 765, Mitglieder: 21, Ringe: 4



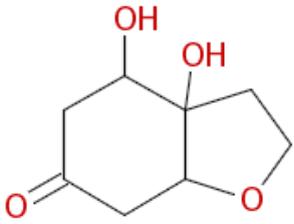
Cluster: 766, Mitglieder: 37, Ringe: 2



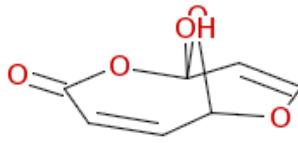
Cluster: 767, Mitglieder: 32, Ringe: 3



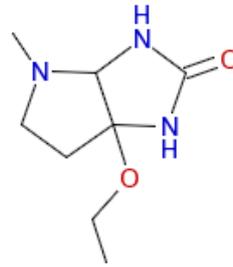
Cluster: 768, Mitglieder: 109, Ringe: 3



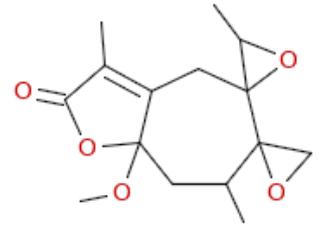
Cluster: 769, Mitglieder: 78, Ringe: 2



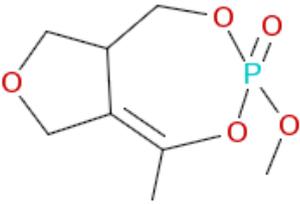
Cluster: 770, Mitglieder: 5, Ringe: 2



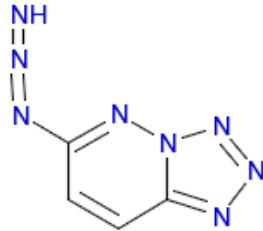
Cluster: 771, Mitglieder: 3, Ringe: 2



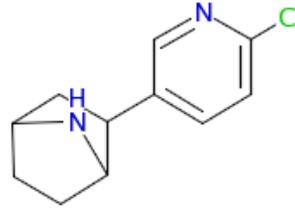
Cluster: 772, Mitglieder: 45, Ringe: 4



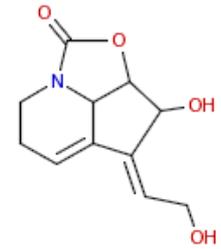
Cluster: 773, Mitglieder: 6, Ringe: 2



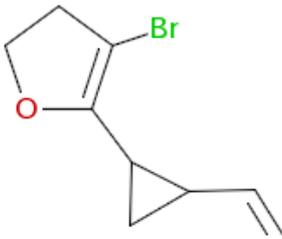
Cluster: 774, Mitglieder: 2, Ringe: 2



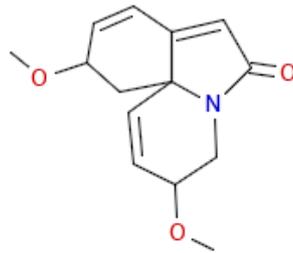
Cluster: 775, Mitglieder: 7, Ringe: 3



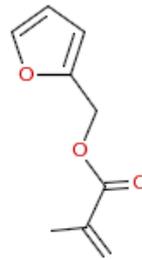
Cluster: 776, Mitglieder: 14, Ringe: 3



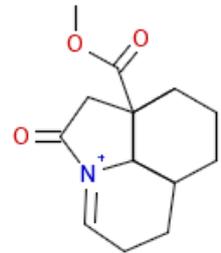
Cluster: 777, Mitglieder: 11, Ringe: 2



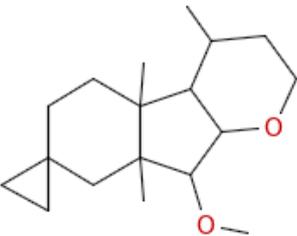
Cluster: 778, Mitglieder: 20, Ringe: 3



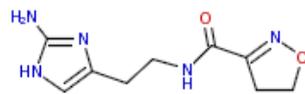
Cluster: 779, Mitglieder: 145, Ringe: 1



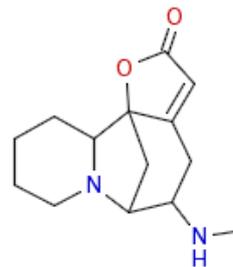
Cluster: 780, Mitglieder: 12, Ringe: 4



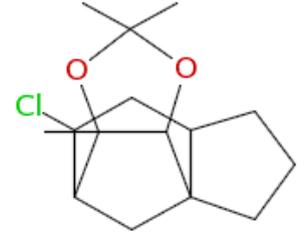
Cluster: 781, Mitglieder: 38, Ringe: 4



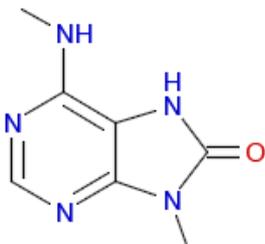
Cluster: 782, Mitglieder: 16, Ringe: 2



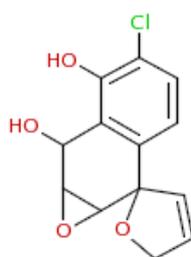
Cluster: 783, Mitglieder: 83, Ringe: 4



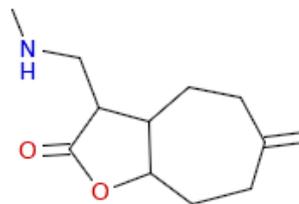
Cluster: 784, Mitglieder: 47, Ringe: 4



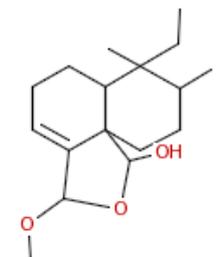
Cluster: 785, Mitglieder: 8, Ringe: 2



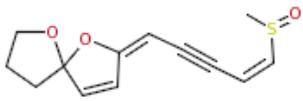
Cluster: 786, Mitglieder: 35, Ringe: 4



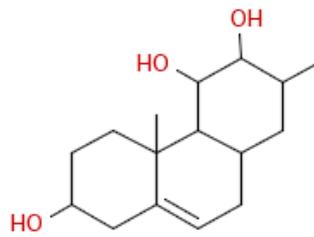
Cluster: 787, Mitglieder: 187, Ringe: 2



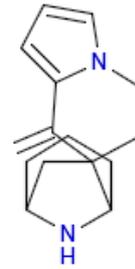
Cluster: 788, Mitglieder: 240, Ringe: 3



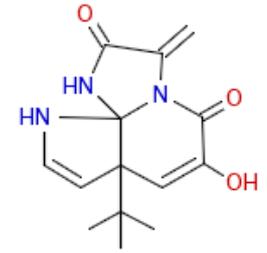
Cluster: 789, Mitglieder: 23, Ringe: 2



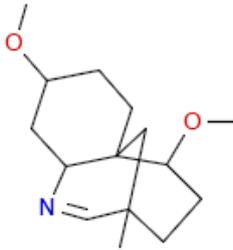
Cluster: 790, Mitglieder: 230, Ringe: 3



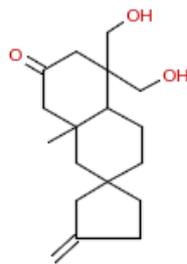
Cluster: 791, Mitglieder: 18, Ringe: 4



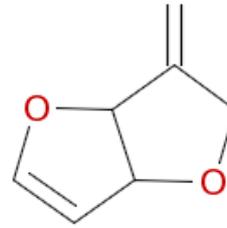
Cluster: 792, Mitglieder: 10, Ringe: 3



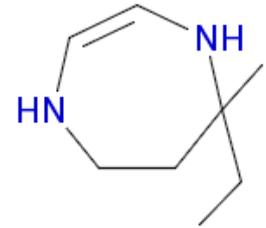
Cluster: 793, Mitglieder: 31, Ringe: 3



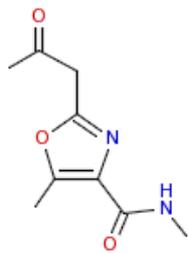
Cluster: 794, Mitglieder: 193, Ringe: 3



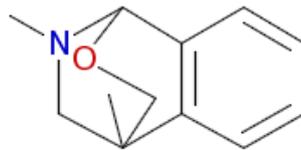
Cluster: 795, Mitglieder: 24, Ringe: 2



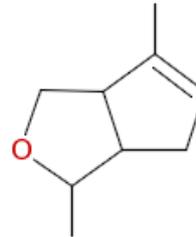
Cluster: 796, Mitglieder: 1, Ringe: 1



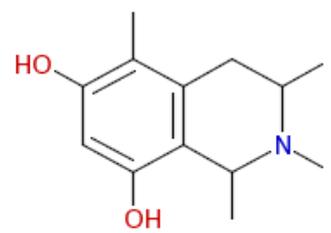
Cluster: 797, Mitglieder: 32, Ringe: 1



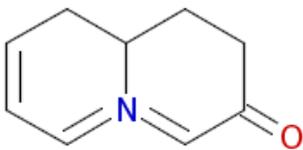
Cluster: 798, Mitglieder: 32, Ringe: 3



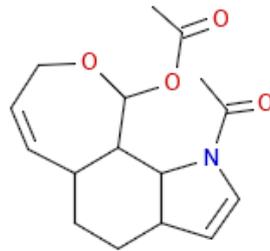
Cluster: 799, Mitglieder: 195, Ringe: 2



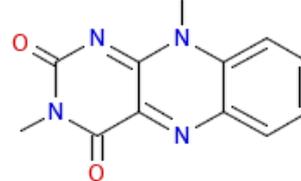
Cluster: 800, Mitglieder: 42, Ringe: 2



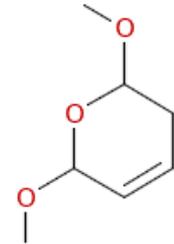
Cluster: 801, Mitglieder: 17, Ringe: 2



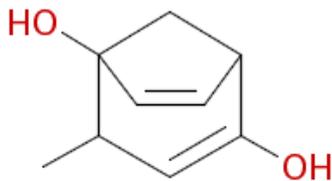
Cluster: 802, Mitglieder: 78, Ringe: 3



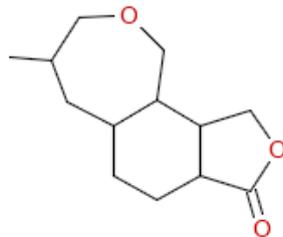
Cluster: 803, Mitglieder: 26, Ringe: 3



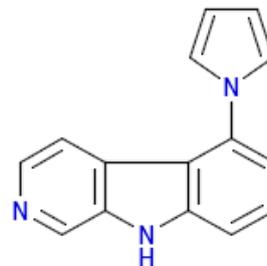
Cluster: 804, Mitglieder: 15, Ringe: 1



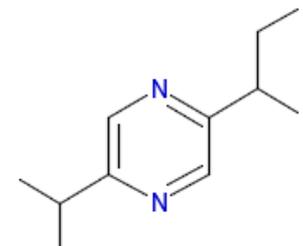
Cluster: 805, Mitglieder: 16, Ringe: 2



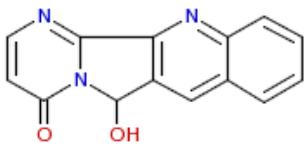
Cluster: 806, Mitglieder: 169, Ringe: 3



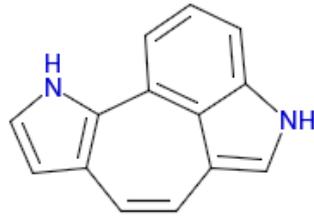
Cluster: 807, Mitglieder: 48, Ringe: 4



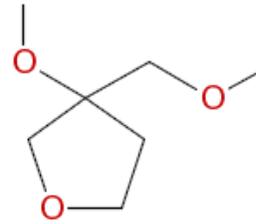
Cluster: 808, Mitglieder: 29, Ringe: 1



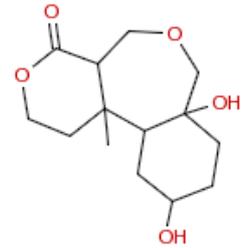
Cluster: 809, Mitglieder: 44, Ringe: 4



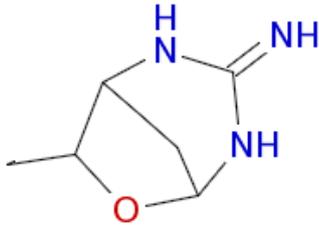
Cluster: 810, Mitglieder: 27, Ringe: 4



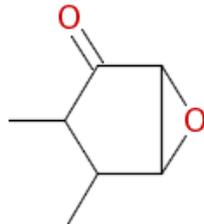
Cluster: 811, Mitglieder: 15, Ringe: 1



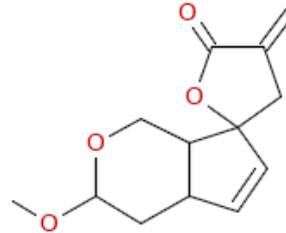
Cluster: 812, Mitglieder: 110, Ringe: 3



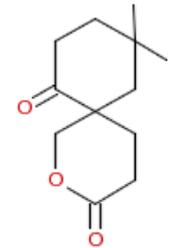
Cluster: 813, Mitglieder: 23, Ringe: 2



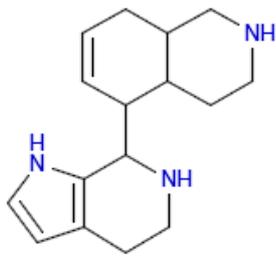
Cluster: 814, Mitglieder: 93, Ringe: 2



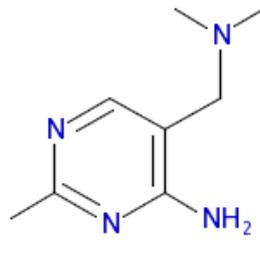
Cluster: 815, Mitglieder: 29, Ringe: 3



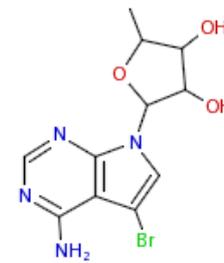
Cluster: 816, Mitglieder: 71, Ringe: 2



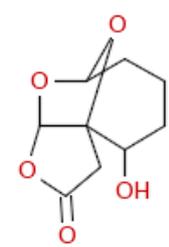
Cluster: 817, Mitglieder: 65, Ringe: 4



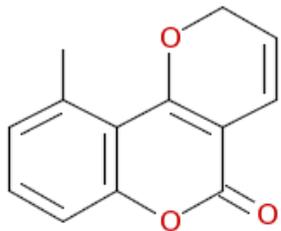
Cluster: 818, Mitglieder: 10, Ringe: 1



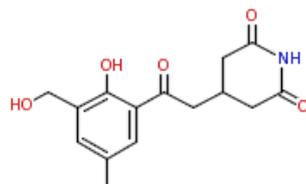
Cluster: 819, Mitglieder: 22, Ringe: 3



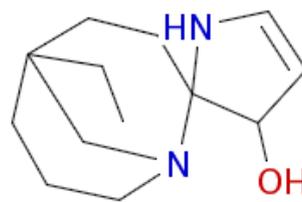
Cluster: 820, Mitglieder: 18, Ringe: 3



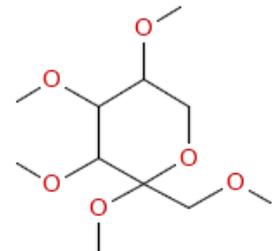
Cluster: 821, Mitglieder: 232, Ringe: 3



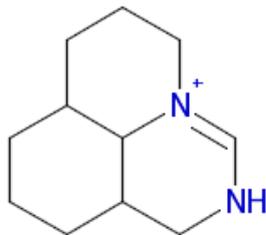
Cluster: 822, Mitglieder: 34, Ringe: 2



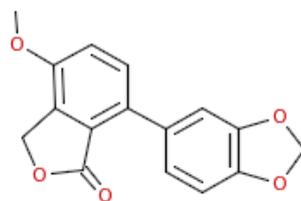
Cluster: 823, Mitglieder: 10, Ringe: 3



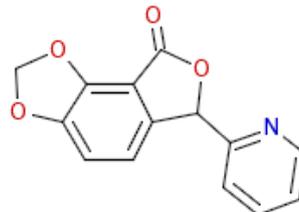
Cluster: 824, Mitglieder: 22, Ringe: 1



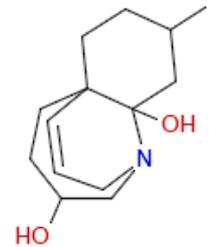
Cluster: 825, Mitglieder: 4, Ringe: 3



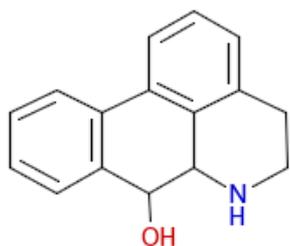
Cluster: 826, Mitglieder: 134, Ringe: 4



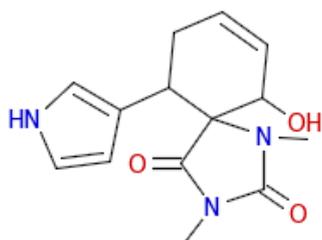
Cluster: 827, Mitglieder: 211, Ringe: 4



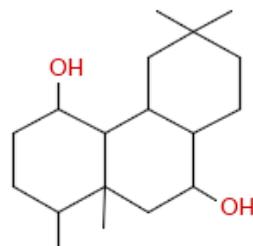
Cluster: 828, Mitglieder: 32, Ringe: 3



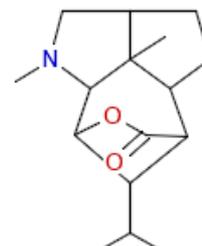
Cluster: 829, Mitglieder: 43, Ringe: 4



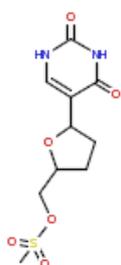
Cluster: 830, Mitglieder: 65, Ringe: 3



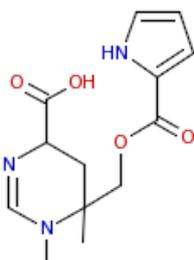
Cluster: 831, Mitglieder: 92, Ringe: 3



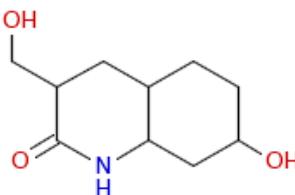
Cluster: 832, Mitglieder: 56, Ringe: 4



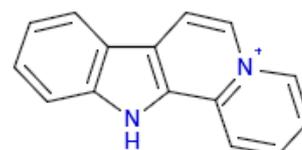
Cluster: 833, Mitglieder: 11, Ringe: 2



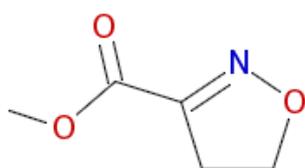
Cluster: 834, Mitglieder: 66, Ringe: 2



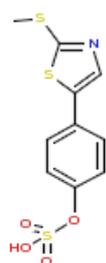
Cluster: 835, Mitglieder: 103, Ringe: 2



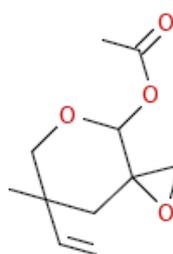
Cluster: 836, Mitglieder: 75, Ringe: 4



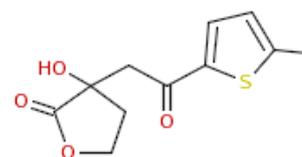
Cluster: 837, Mitglieder: 3, Ringe: 1



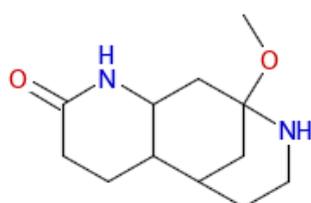
Cluster: 838, Mitglieder: 39, Ringe: 2



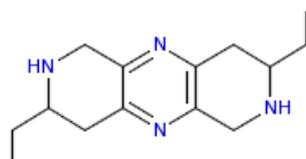
Cluster: 839, Mitglieder: 38, Ringe: 2



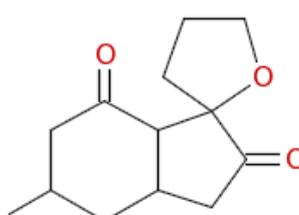
Cluster: 840, Mitglieder: 26, Ringe: 2



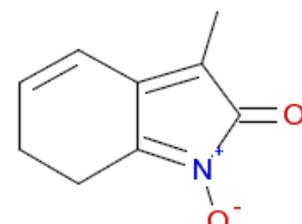
Cluster: 841, Mitglieder: 36, Ringe: 3



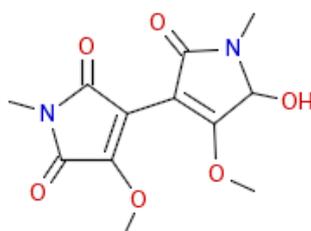
Cluster: 842, Mitglieder: 4, Ringe: 3



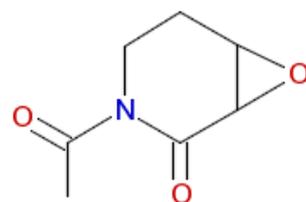
Cluster: 843, Mitglieder: 37, Ringe: 3



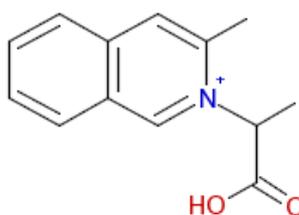
Cluster: 844, Mitglieder: 6, Ringe: 2



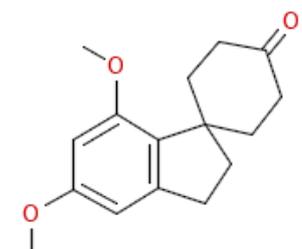
Cluster: 845, Mitglieder: 6, Ringe: 2



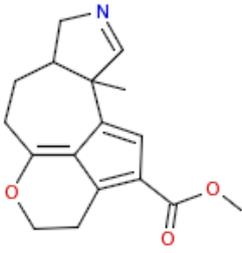
Cluster: 846, Mitglieder: 22, Ringe: 2



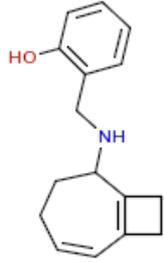
Cluster: 847, Mitglieder: 13, Ringe: 2



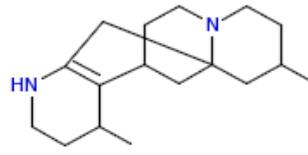
Cluster: 848, Mitglieder: 200, Ringe: 3



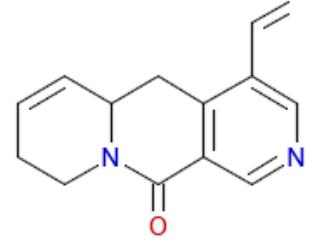
Cluster: 849, Mitglieder: 19, Ringe: 4



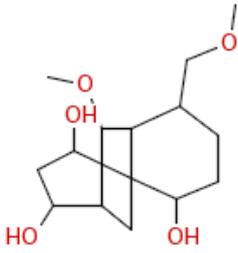
Cluster: 850, Mitglieder: 29, Ringe: 3



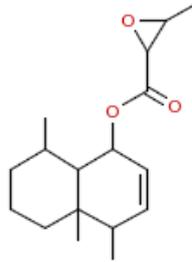
Cluster: 851, Mitglieder: 7, Ringe: 4



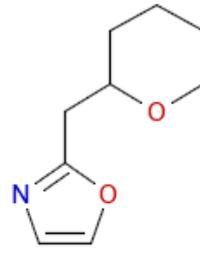
Cluster: 852, Mitglieder: 48, Ringe: 3



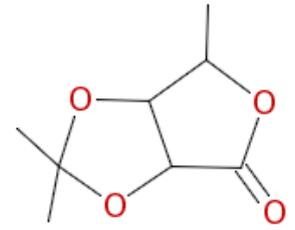
Cluster: 853, Mitglieder: 197, Ringe: 3



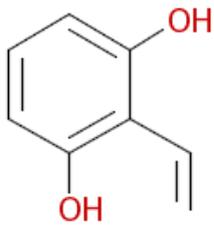
Cluster: 854, Mitglieder: 272, Ringe: 3



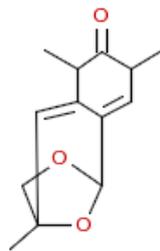
Cluster: 855, Mitglieder: 16, Ringe: 2



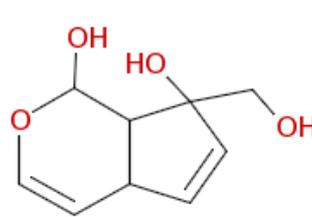
Cluster: 856, Mitglieder: 69, Ringe: 2



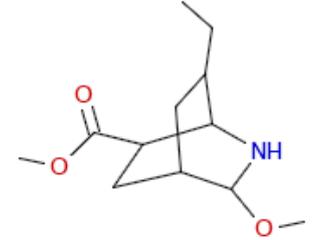
Cluster: 857, Mitglieder: 259, Ringe: 1



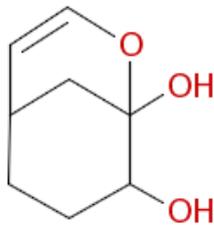
Cluster: 858, Mitglieder: 7, Ringe: 3



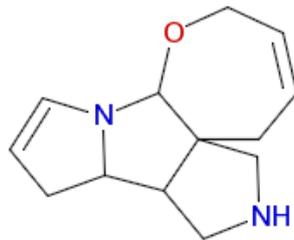
Cluster: 859, Mitglieder: 75, Ringe: 2



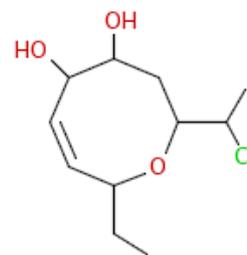
Cluster: 860, Mitglieder: 81, Ringe: 2



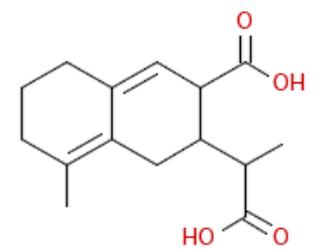
Cluster: 861, Mitglieder: 94, Ringe: 2



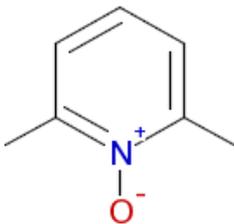
Cluster: 862, Mitglieder: 28, Ringe: 4



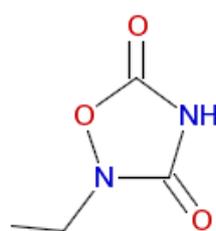
Cluster: 863, Mitglieder: 75, Ringe: 1



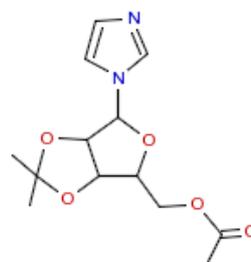
Cluster: 864, Mitglieder: 53, Ringe: 2



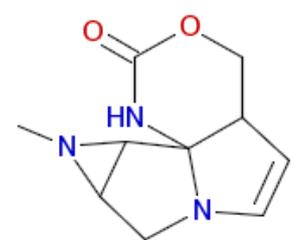
Cluster: 865, Mitglieder: 6, Ringe: 1



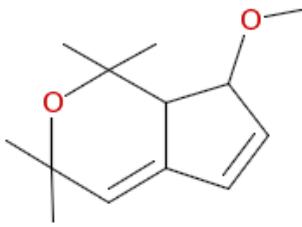
Cluster: 866, Mitglieder: 8, Ringe: 1



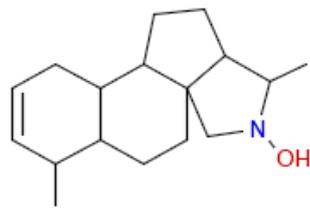
Cluster: 867, Mitglieder: 58, Ringe: 3



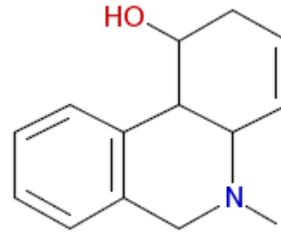
Cluster: 868, Mitglieder: 9, Ringe: 4



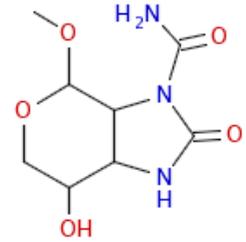
Cluster: 869, Mitglieder: 12, Ringe: 2



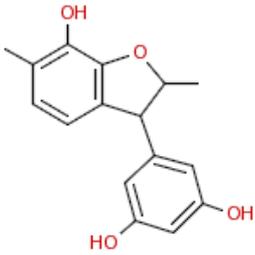
Cluster: 870, Mitglieder: 81, Ringe: 4



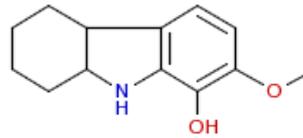
Cluster: 871, Mitglieder: 86, Ringe: 3



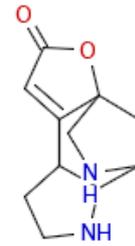
Cluster: 872, Mitglieder: 18, Ringe: 2



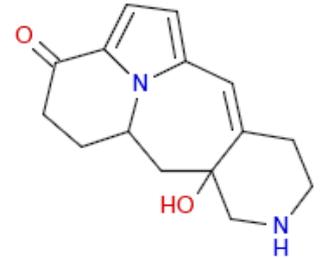
Cluster: 873, Mitglieder: 52, Ringe: 3



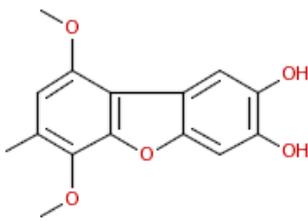
Cluster: 874, Mitglieder: 205, Ringe: 3



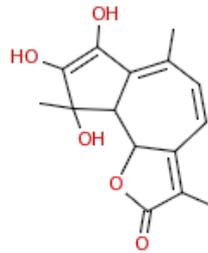
Cluster: 875, Mitglieder: 34, Ringe: 4



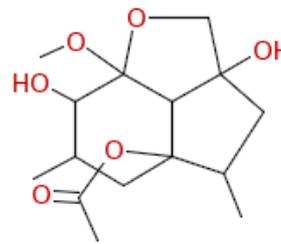
Cluster: 876, Mitglieder: 12, Ringe: 4



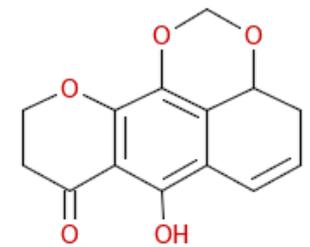
Cluster: 877, Mitglieder: 75, Ringe: 3



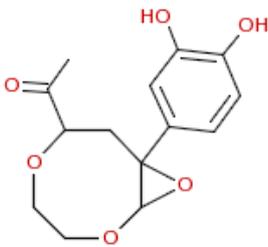
Cluster: 878, Mitglieder: 57, Ringe: 3



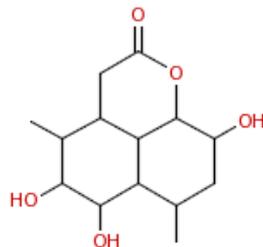
Cluster: 879, Mitglieder: 81, Ringe: 3



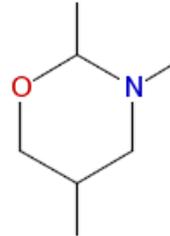
Cluster: 880, Mitglieder: 24, Ringe: 4



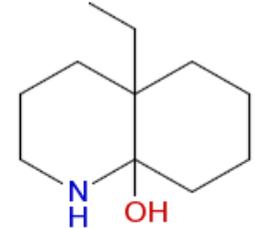
Cluster: 881, Mitglieder: 43, Ringe: 3



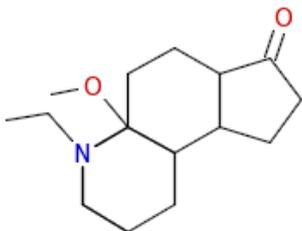
Cluster: 882, Mitglieder: 288, Ringe: 3



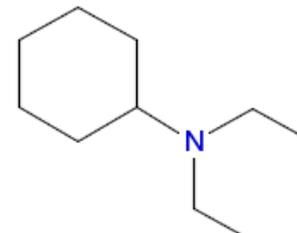
Cluster: 883, Mitglieder: 20, Ringe: 1



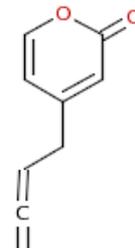
Cluster: 884, Mitglieder: 23, Ringe: 2



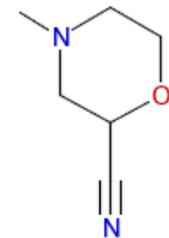
Cluster: 885, Mitglieder: 38, Ringe: 4



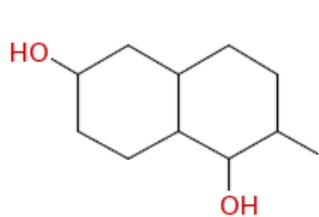
Cluster: 886, Mitglieder: 84, Ringe: 1



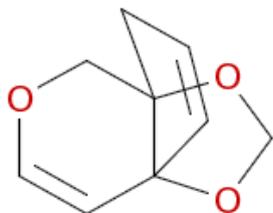
Cluster: 887, Mitglieder: 24, Ringe: 1



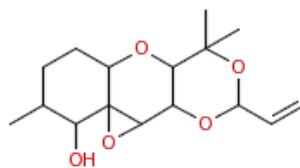
Cluster: 888, Mitglieder: 13, Ringe: 1



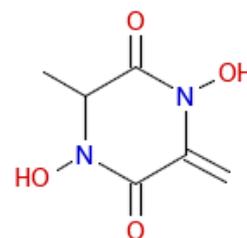
Cluster: 889, Mitglieder: 278, Ringe: 2



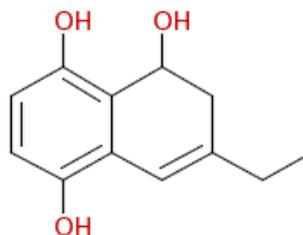
Cluster: 890, Mitglieder: 8, Ringe: 3



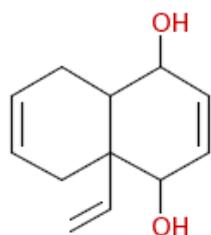
Cluster: 891, Mitglieder: 83, Ringe: 4



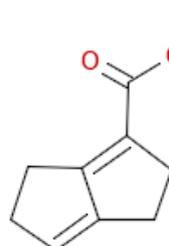
Cluster: 892, Mitglieder: 20, Ringe: 1



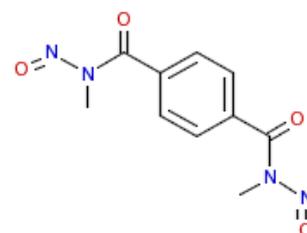
Cluster: 893, Mitglieder: 60, Ringe: 2



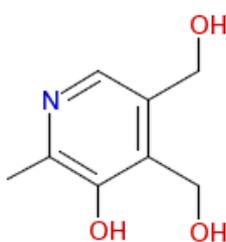
Cluster: 894, Mitglieder: 118, Ringe: 2



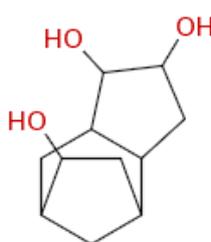
Cluster: 895, Mitglieder: 51, Ringe: 2



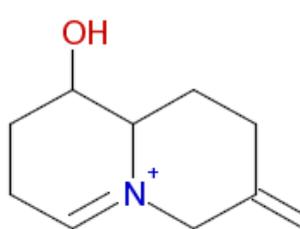
Cluster: 896, Mitglieder: 35, Ringe: 1



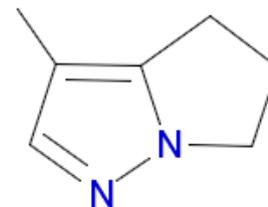
Cluster: 897, Mitglieder: 45, Ringe: 1



Cluster: 898, Mitglieder: 65, Ringe: 3



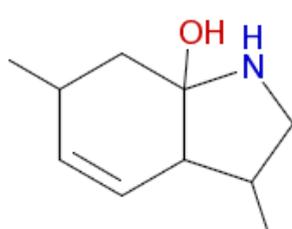
Cluster: 899, Mitglieder: 3, Ringe: 2



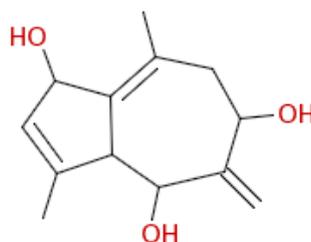
Cluster: 900, Mitglieder: 8, Ringe: 2



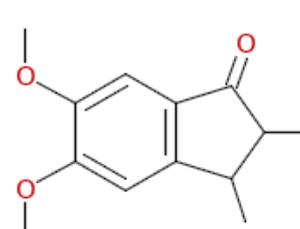
Cluster: 901, Mitglieder: 2, Ringe: 1



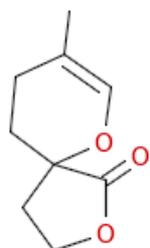
Cluster: 902, Mitglieder: 22, Ringe: 2



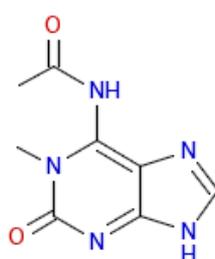
Cluster: 903, Mitglieder: 24, Ringe: 2



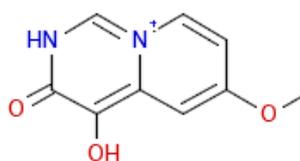
Cluster: 904, Mitglieder: 279, Ringe: 2



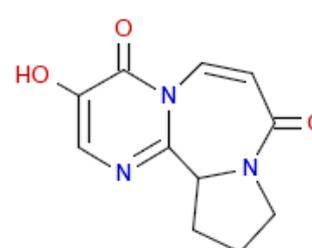
Cluster: 905, Mitglieder: 22, Ringe: 2



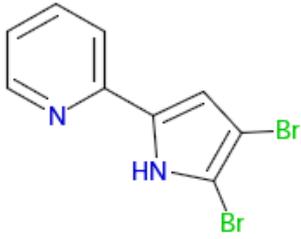
Cluster: 906, Mitglieder: 4, Ringe: 2



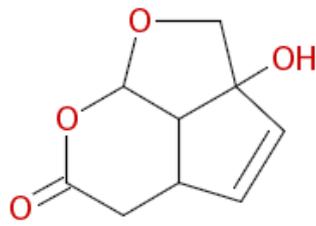
Cluster: 907, Mitglieder: 5, Ringe: 2



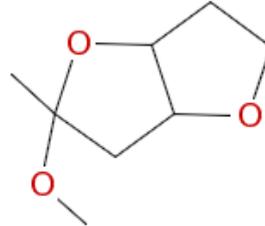
Cluster: 908, Mitglieder: 9, Ringe: 3



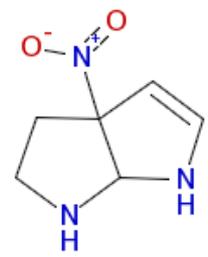
Cluster: 909, Mitglieder: 9, Ringe: 2



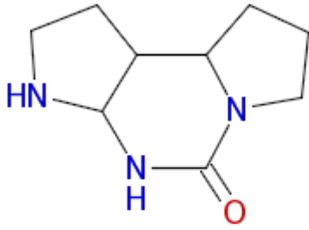
Cluster: 910, Mitglieder: 20, Ringe: 3



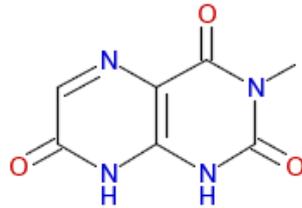
Cluster: 911, Mitglieder: 97, Ringe: 2



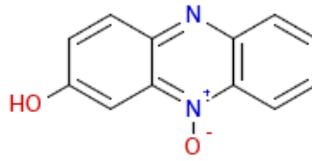
Cluster: 912, Mitglieder: 4, Ringe: 2



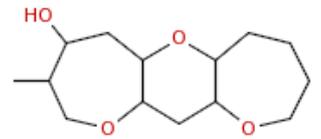
Cluster: 913, Mitglieder: 15, Ringe: 3



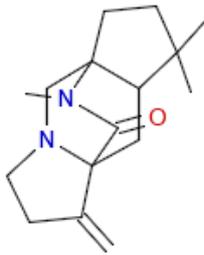
Cluster: 914, Mitglieder: 13, Ringe: 2



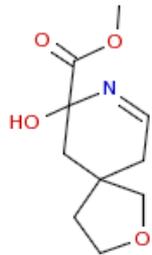
Cluster: 915, Mitglieder: 19, Ringe: 3



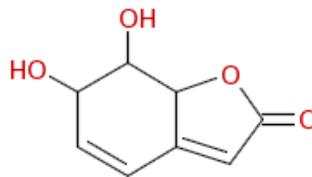
Cluster: 916, Mitglieder: 187, Ringe: 3



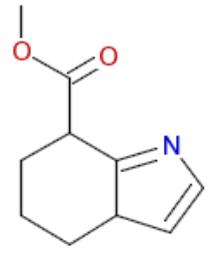
Cluster: 917, Mitglieder: 15, Ringe: 4



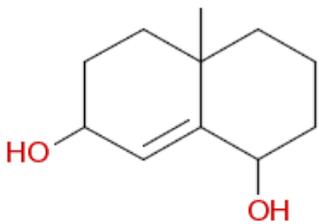
Cluster: 918, Mitglieder: 33, Ringe: 2



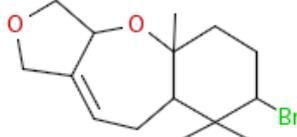
Cluster: 919, Mitglieder: 101, Ringe: 2



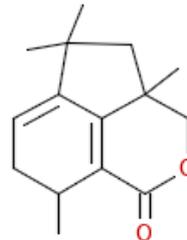
Cluster: 920, Mitglieder: 63, Ringe: 2



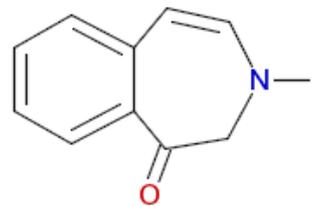
Cluster: 921, Mitglieder: 137, Ringe: 2



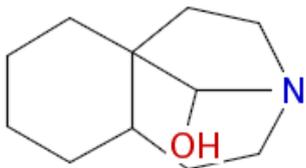
Cluster: 922, Mitglieder: 35, Ringe: 3



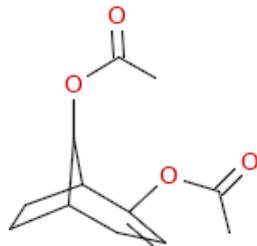
Cluster: 923, Mitglieder: 53, Ringe: 3



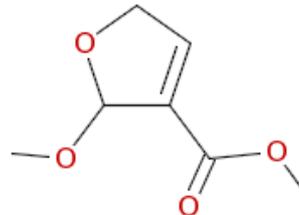
Cluster: 924, Mitglieder: 39, Ringe: 2



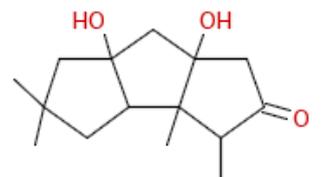
Cluster: 925, Mitglieder: 37, Ringe: 3



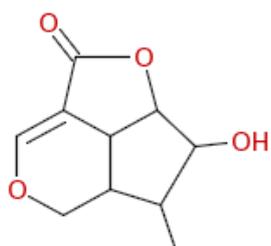
Cluster: 926, Mitglieder: 62, Ringe: 2



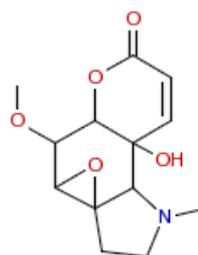
Cluster: 927, Mitglieder: 17, Ringe: 1



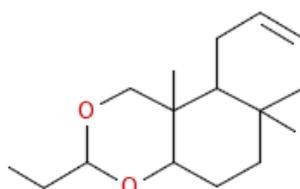
Cluster: 928, Mitglieder: 91, Ringe: 3



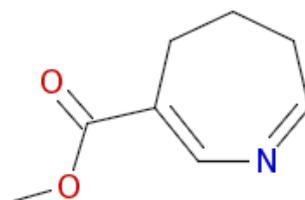
Cluster: 929, Mitglieder: 68, Ringe: 3



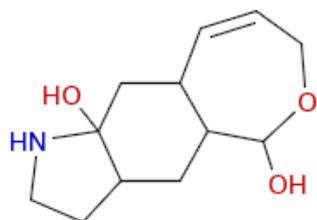
Cluster: 930, Mitglieder: 44, Ringe: 4



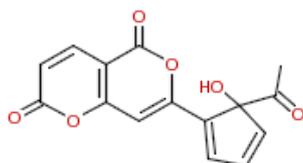
Cluster: 931, Mitglieder: 55, Ringe: 3



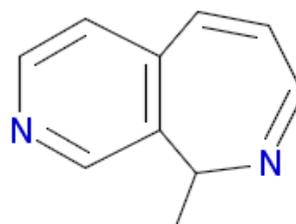
Cluster: 932, Mitglieder: 19, Ringe: 1



Cluster: 933, Mitglieder: 36, Ringe: 3



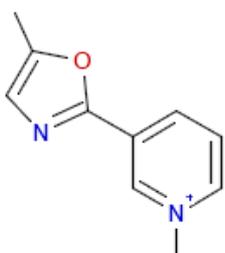
Cluster: 934, Mitglieder: 36, Ringe: 3



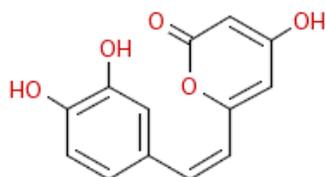
Cluster: 935, Mitglieder: 38, Ringe: 2



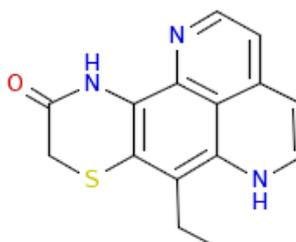
Cluster: 936, Mitglieder: 4, Ringe: 2



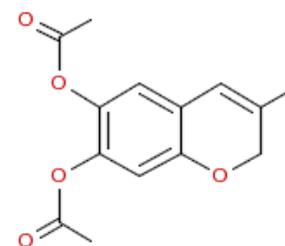
Cluster: 937, Mitglieder: 9, Ringe: 2



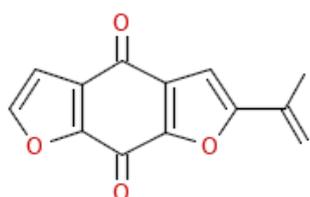
Cluster: 938, Mitglieder: 251, Ringe: 2



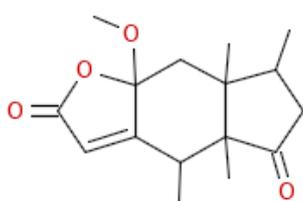
Cluster: 939, Mitglieder: 27, Ringe: 4



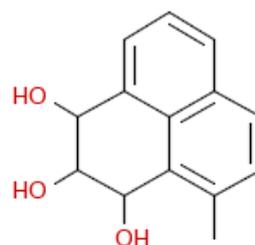
Cluster: 940, Mitglieder: 203, Ringe: 2



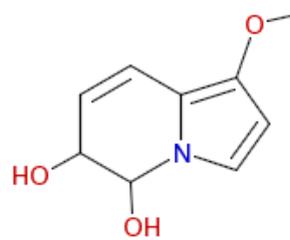
Cluster: 941, Mitglieder: 84, Ringe: 3



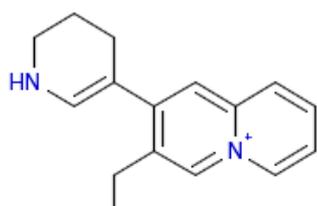
Cluster: 942, Mitglieder: 44, Ringe: 3



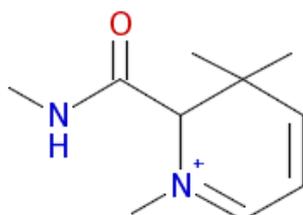
Cluster: 943, Mitglieder: 17, Ringe: 3



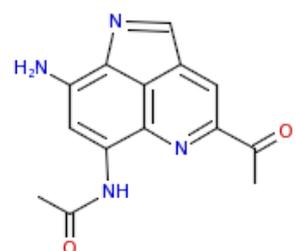
Cluster: 944, Mitglieder: 18, Ringe: 2



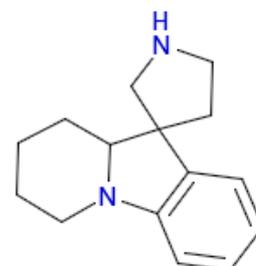
Cluster: 945, Mitglieder: 9, Ringe: 3



Cluster: 946, Mitglieder: 3, Ringe: 1



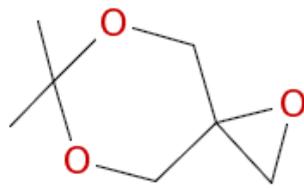
Cluster: 947, Mitglieder: 7, Ringe: 3



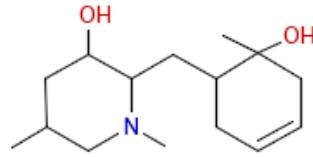
Cluster: 948, Mitglieder: 273, Ringe: 4



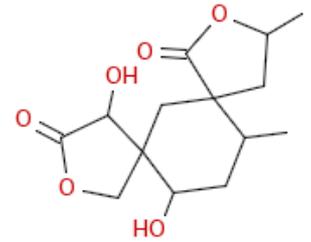
Cluster: 949, Mitglieder: 23, Ringe: 2



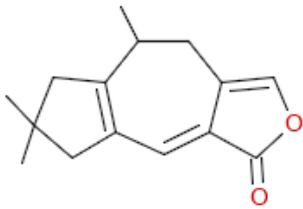
Cluster: 950, Mitglieder: 13, Ringe: 2



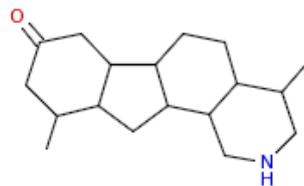
Cluster: 951, Mitglieder: 65, Ringe: 2



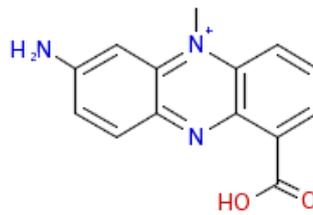
Cluster: 952, Mitglieder: 335, Ringe: 3



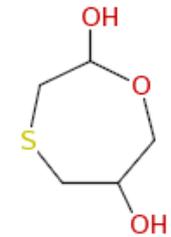
Cluster: 953, Mitglieder: 12, Ringe: 3



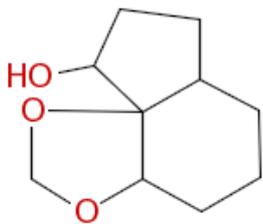
Cluster: 954, Mitglieder: 125, Ringe: 4



Cluster: 955, Mitglieder: 31, Ringe: 3



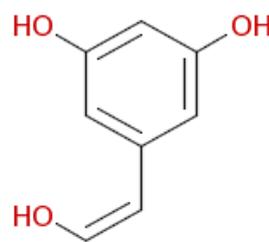
Cluster: 956, Mitglieder: 11, Ringe: 1



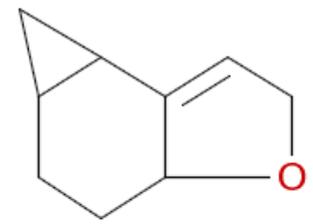
Cluster: 957, Mitglieder: 133, Ringe: 3



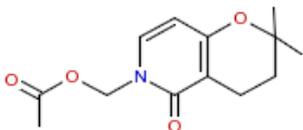
Cluster: 958, Mitglieder: 27, Ringe: 2



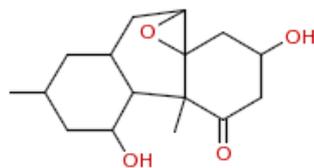
Cluster: 959, Mitglieder: 68, Ringe: 1



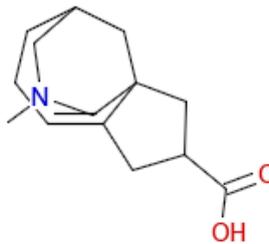
Cluster: 960, Mitglieder: 52, Ringe: 3



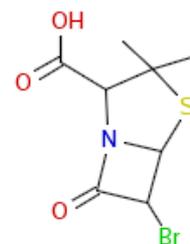
Cluster: 961, Mitglieder: 27, Ringe: 2



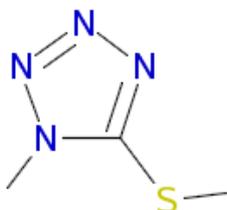
Cluster: 962, Mitglieder: 168, Ringe: 4



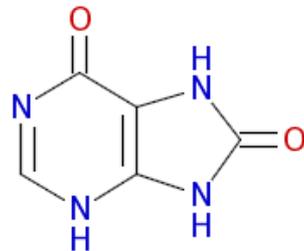
Cluster: 963, Mitglieder: 100, Ringe: 3



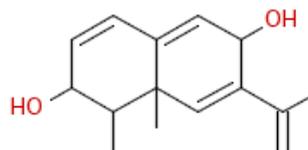
Cluster: 964, Mitglieder: 23, Ringe: 2



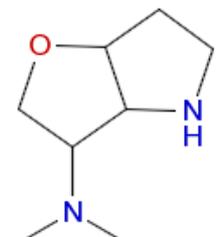
Cluster: 965, Mitglieder: 11, Ringe: 1



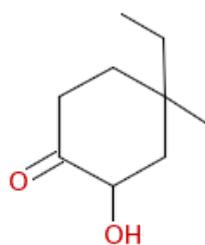
Cluster: 966, Mitglieder: 2, Ringe: 2



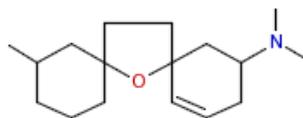
Cluster: 967, Mitglieder: 27, Ringe: 2



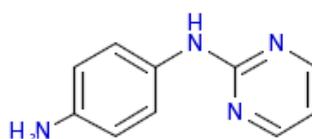
Cluster: 968, Mitglieder: 15, Ringe: 2



Cluster: 969, Mitglieder: 448, Ringe: 1



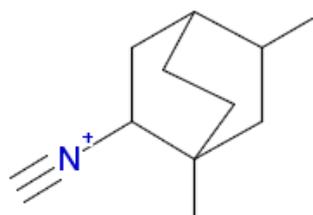
Cluster: 970, Mitglieder: 30, Ringe: 3



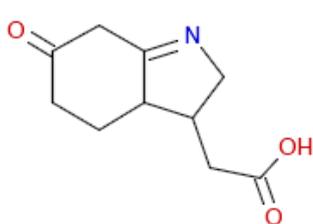
Cluster: 971, Mitglieder: 1, Ringe: 2



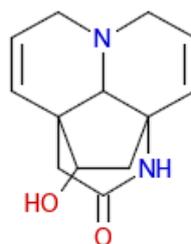
Cluster: 972, Mitglieder: 20, Ringe: 1



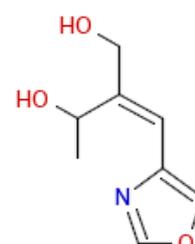
Cluster: 973, Mitglieder: 5, Ringe: 2



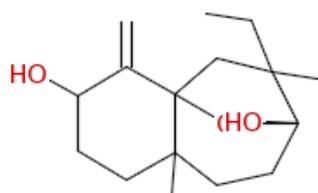
Cluster: 974, Mitglieder: 15, Ringe: 2



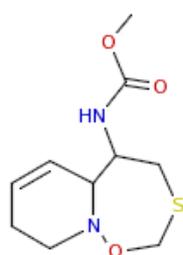
Cluster: 975, Mitglieder: 33, Ringe: 4



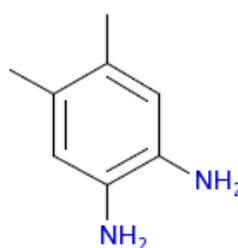
Cluster: 976, Mitglieder: 7, Ringe: 1



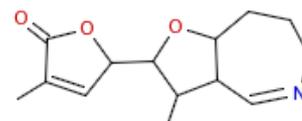
Cluster: 977, Mitglieder: 53, Ringe: 3



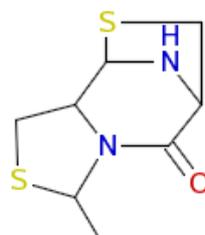
Cluster: 978, Mitglieder: 9, Ringe: 2



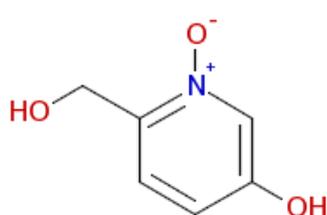
Cluster: 979, Mitglieder: 5, Ringe: 1



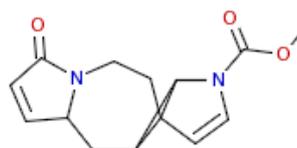
Cluster: 980, Mitglieder: 40, Ringe: 3



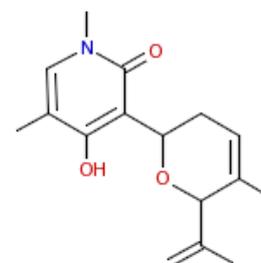
Cluster: 981, Mitglieder: 14, Ringe: 3



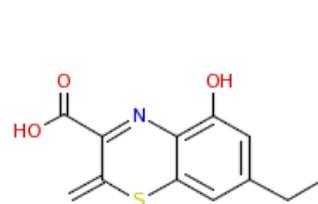
Cluster: 982, Mitglieder: 25, Ringe: 1



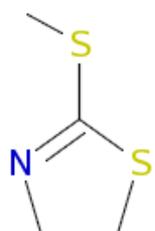
Cluster: 983, Mitglieder: 30, Ringe: 4



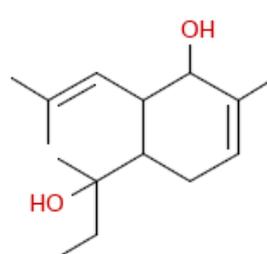
Cluster: 984, Mitglieder: 23, Ringe: 2



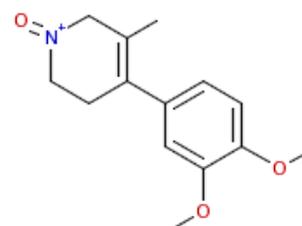
Cluster: 985, Mitglieder: 140, Ringe: 2



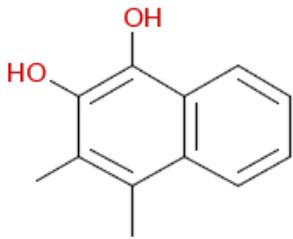
Cluster: 986, Mitglieder: 6, Ringe: 1



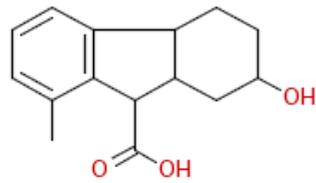
Cluster: 987, Mitglieder: 71, Ringe: 1



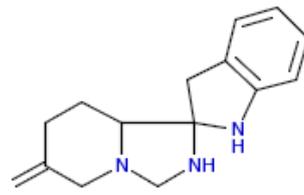
Cluster: 988, Mitglieder: 166, Ringe: 2



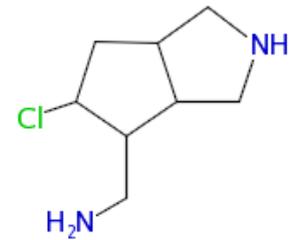
Cluster: 989, Mitglieder: 59, Ringe: 2



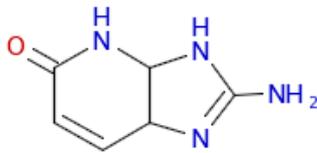
Cluster: 990, Mitglieder: 84, Ringe: 3



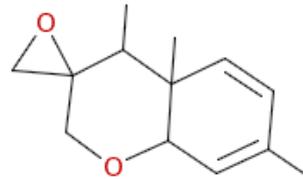
Cluster: 991, Mitglieder: 87, Ringe: 4



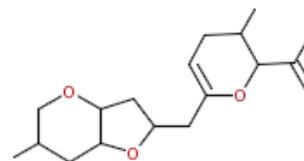
Cluster: 992, Mitglieder: 13, Ringe: 2



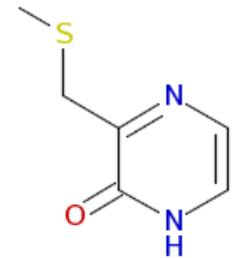
Cluster: 993, Mitglieder: 12, Ringe: 2



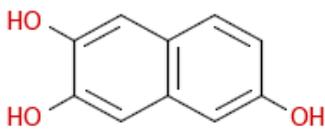
Cluster: 994, Mitglieder: 27, Ringe: 3



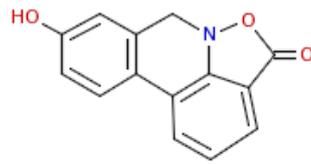
Cluster: 995, Mitglieder: 30, Ringe: 3



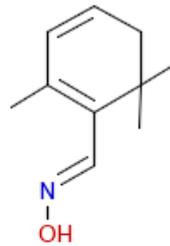
Cluster: 996, Mitglieder: 17, Ringe: 1



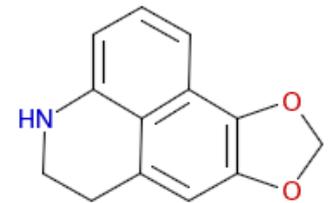
Cluster: 997, Mitglieder: 106, Ringe: 2



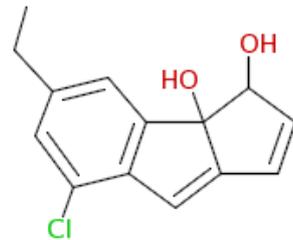
Cluster: 998, Mitglieder: 54, Ringe: 4



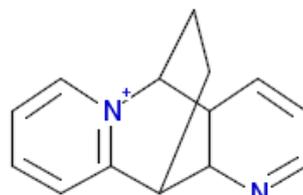
Cluster: 999, Mitglieder: 2, Ringe: 1



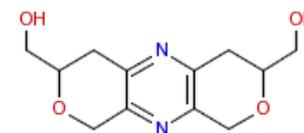
Cluster: 1000, Mitglieder: 211, Ringe: 4



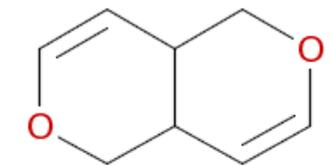
Cluster: 1001, Mitglieder: 3, Ringe: 3



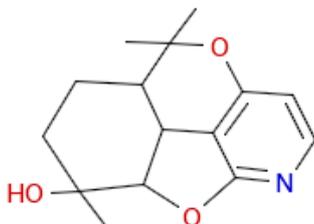
Cluster: 1002, Mitglieder: 3, Ringe: 4



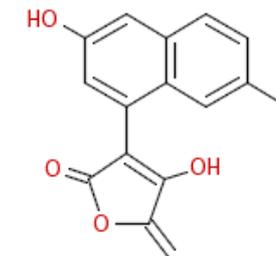
Cluster: 1003, Mitglieder: 9, Ringe: 3



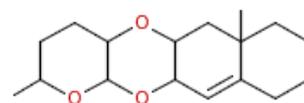
Cluster: 1004, Mitglieder: 45, Ringe: 2



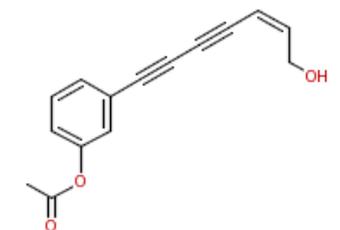
Cluster: 1005, Mitglieder: 48, Ringe: 4



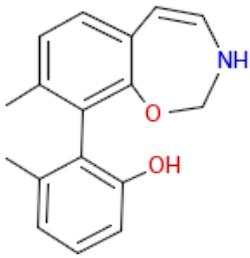
Cluster: 1006, Mitglieder: 91, Ringe: 3



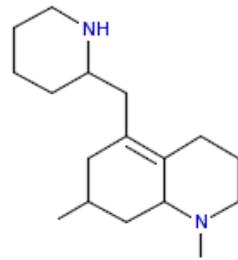
Cluster: 1007, Mitglieder: 40, Ringe: 4



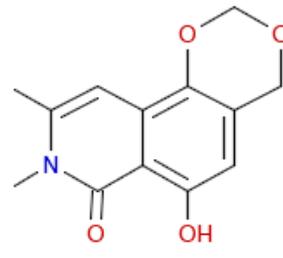
Cluster: 1008, Mitglieder: 158, Ringe: 1



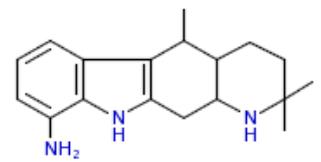
Cluster: 1009, Mitglieder: 22, Ringe: 3



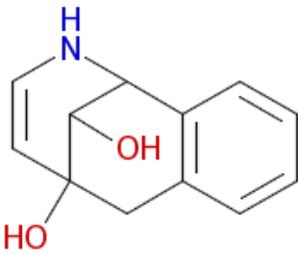
Cluster: 1010, Mitglieder: 15, Ringe: 3



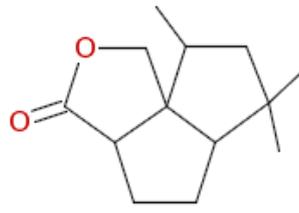
Cluster: 1011, Mitglieder: 52, Ringe: 3



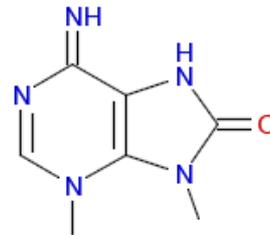
Cluster: 1012, Mitglieder: 19, Ringe: 4



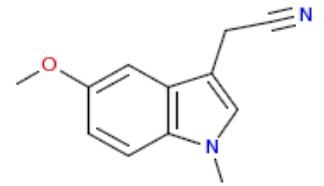
Cluster: 1013, Mitglieder: 40, Ringe: 3



Cluster: 1014, Mitglieder: 81, Ringe: 3



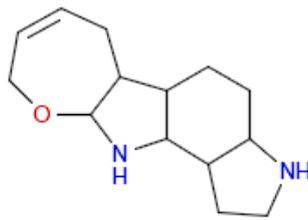
Cluster: 1015, Mitglieder: 15, Ringe: 2



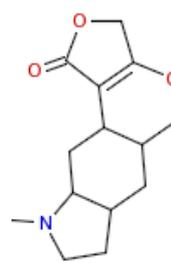
Cluster: 1016, Mitglieder: 93, Ringe: 2



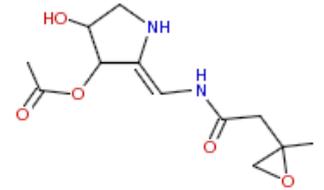
Cluster: 1017, Mitglieder: 152, Ringe: 4



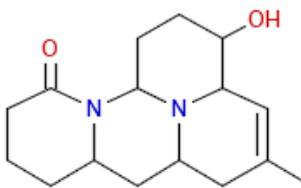
Cluster: 1018, Mitglieder: 55, Ringe: 4



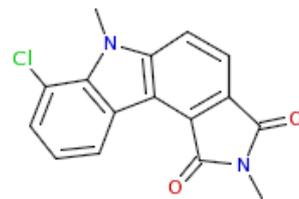
Cluster: 1019, Mitglieder: 31, Ringe: 4



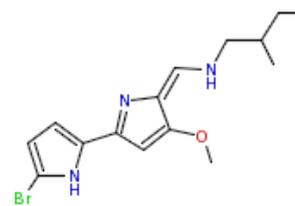
Cluster: 1020, Mitglieder: 74, Ringe: 2



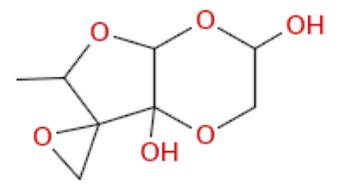
Cluster: 1021, Mitglieder: 28, Ringe: 4



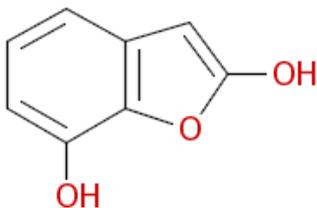
Cluster: 1022, Mitglieder: 21, Ringe: 4



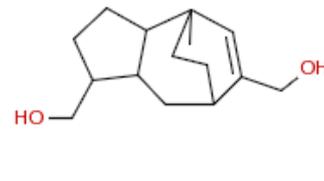
Cluster: 1023, Mitglieder: 16, Ringe: 2



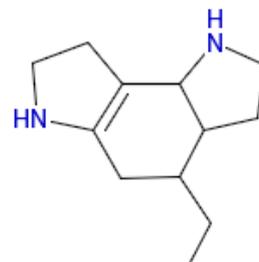
Cluster: 1024, Mitglieder: 14, Ringe: 3



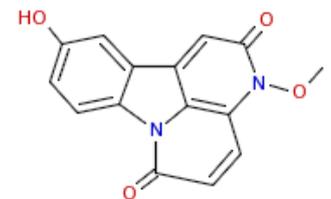
Cluster: 1025, Mitglieder: 34, Ringe: 2



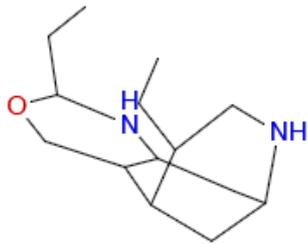
Cluster: 1026, Mitglieder: 53, Ringe: 3



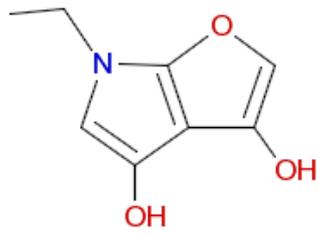
Cluster: 1027, Mitglieder: 20, Ringe: 3



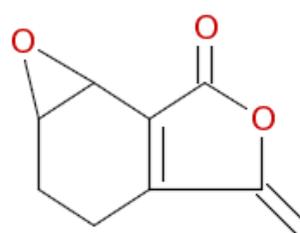
Cluster: 1028, Mitglieder: 16, Ringe: 4



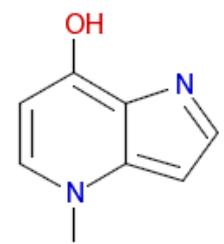
Cluster: 1029, Mitglieder: 22, Ringe: 3



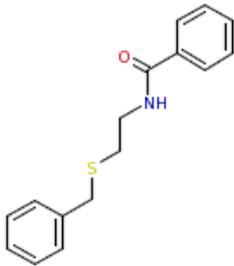
Cluster: 1030, Mitglieder: 10, Ringe: 2



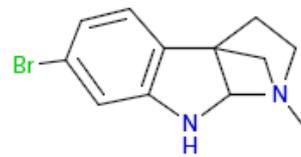
Cluster: 1031, Mitglieder: 27, Ringe: 3



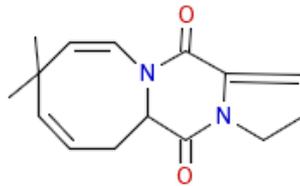
Cluster: 1032, Mitglieder: 32, Ringe: 2



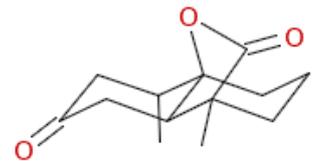
Cluster: 1033, Mitglieder: 447, Ringe: 2



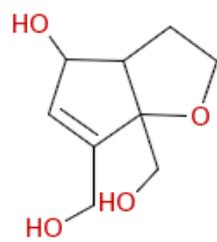
Cluster: 1034, Mitglieder: 64, Ringe: 3



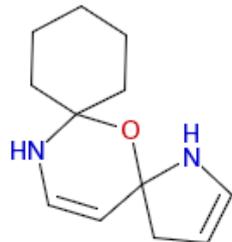
Cluster: 1035, Mitglieder: 26, Ringe: 3



Cluster: 1036, Mitglieder: 73, Ringe: 3



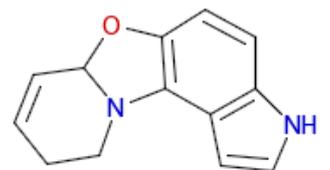
Cluster: 1037, Mitglieder: 59, Ringe: 2



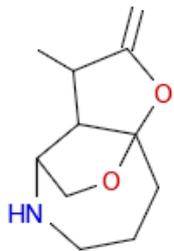
Cluster: 1038, Mitglieder: 29, Ringe: 3



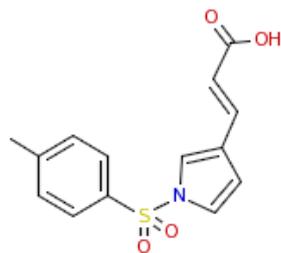
Cluster: 1039, Mitglieder: 5, Ringe: 2



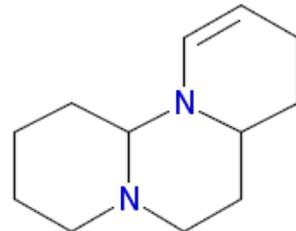
Cluster: 1040, Mitglieder: 44, Ringe: 4



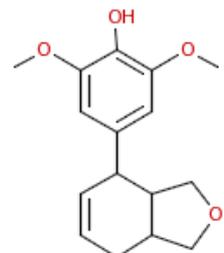
Cluster: 1041, Mitglieder: 12, Ringe: 3



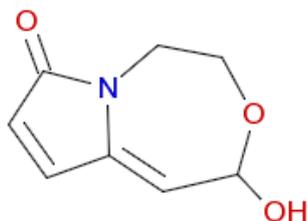
Cluster: 1042, Mitglieder: 31, Ringe: 2



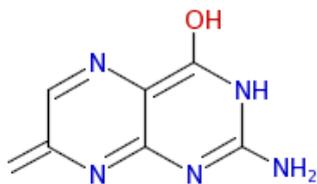
Cluster: 1043, Mitglieder: 8, Ringe: 3



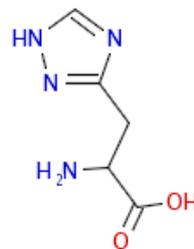
Cluster: 1044, Mitglieder: 320, Ringe: 3



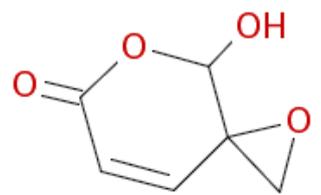
Cluster: 1045, Mitglieder: 19, Ringe: 2



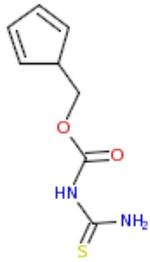
Cluster: 1046, Mitglieder: 1, Ringe: 2



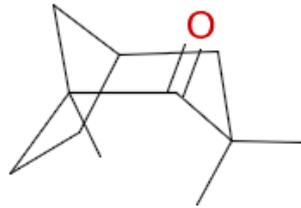
Cluster: 1047, Mitglieder: 22, Ringe: 1



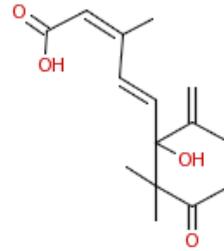
Cluster: 1048, Mitglieder: 29, Ringe: 2



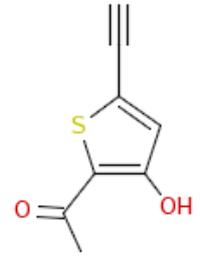
Cluster: 1049, Mitglieder: 20, Ringe: 1



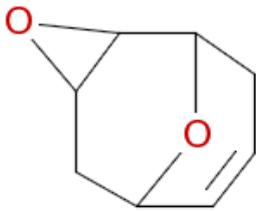
Cluster: 1050, Mitglieder: 77, Ringe: 2



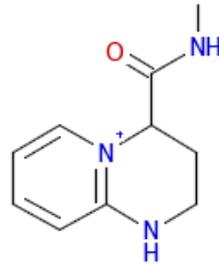
Cluster: 1051, Mitglieder: 49, Ringe: 1



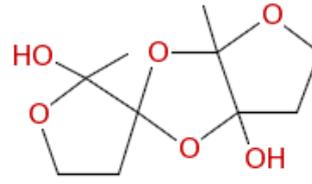
Cluster: 1052, Mitglieder: 76, Ringe: 1



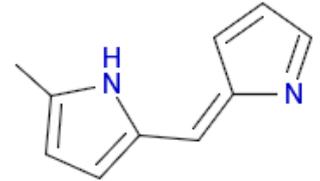
Cluster: 1053, Mitglieder: 33, Ringe: 3



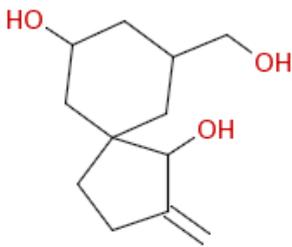
Cluster: 1054, Mitglieder: 9, Ringe: 2



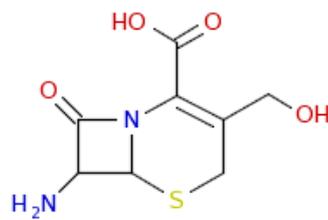
Cluster: 1055, Mitglieder: 77, Ringe: 3



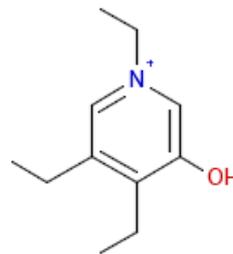
Cluster: 1056, Mitglieder: 14, Ringe: 2



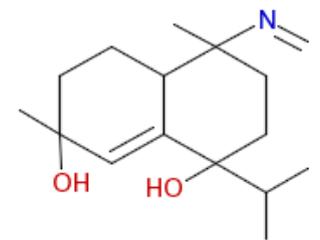
Cluster: 1057, Mitglieder: 153, Ringe: 2



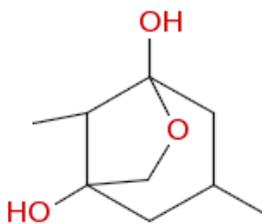
Cluster: 1058, Mitglieder: 20, Ringe: 2



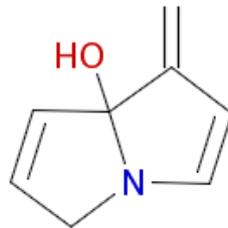
Cluster: 1059, Mitglieder: 9, Ringe: 1



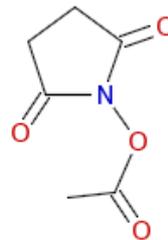
Cluster: 1060, Mitglieder: 27, Ringe: 2



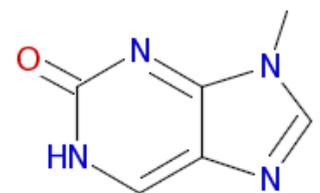
Cluster: 1061, Mitglieder: 124, Ringe: 2



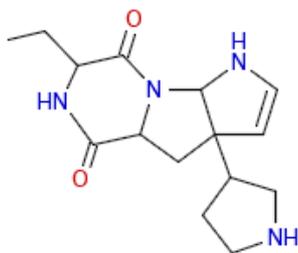
Cluster: 1062, Mitglieder: 7, Ringe: 2



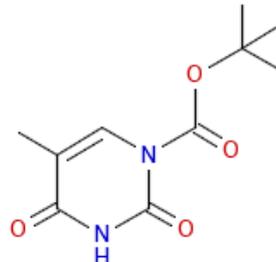
Cluster: 1063, Mitglieder: 8, Ringe: 1



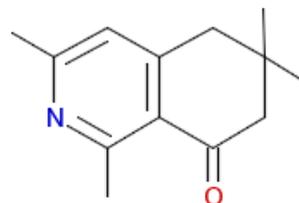
Cluster: 1064, Mitglieder: 10, Ringe: 2



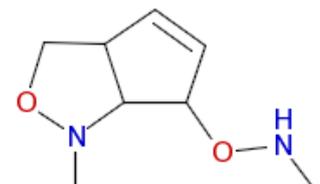
Cluster: 1065, Mitglieder: 90, Ringe: 4



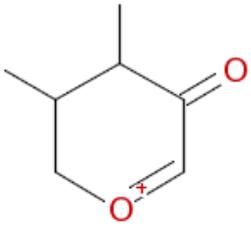
Cluster: 1066, Mitglieder: 36, Ringe: 1



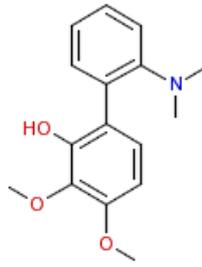
Cluster: 1067, Mitglieder: 21, Ringe: 2



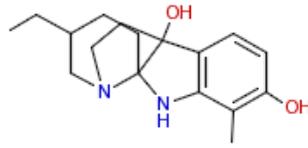
Cluster: 1068, Mitglieder: 9, Ringe: 2



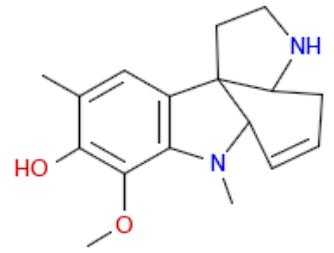
Cluster: 1069, Mitglieder: 2, Ringe: 1



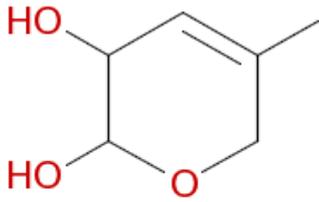
Cluster: 1070, Mitglieder: 88, Ringe: 2



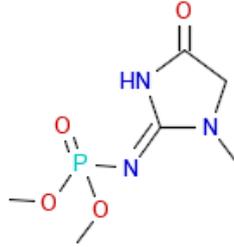
Cluster: 1071, Mitglieder: 15, Ringe: 4



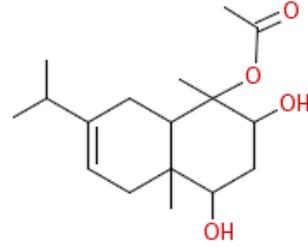
Cluster: 1072, Mitglieder: 32, Ringe: 4



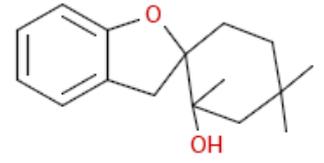
Cluster: 1073, Mitglieder: 146, Ringe: 1



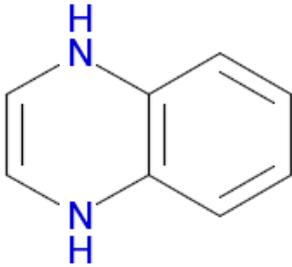
Cluster: 1074, Mitglieder: 5, Ringe: 1



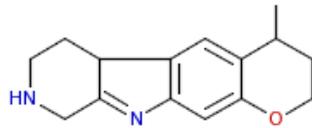
Cluster: 1075, Mitglieder: 171, Ringe: 2



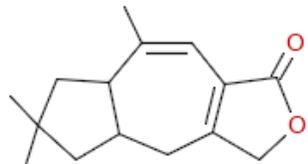
Cluster: 1076, Mitglieder: 212, Ringe: 3



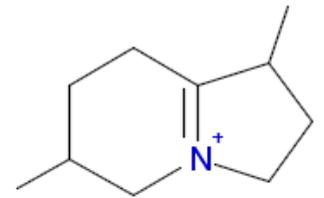
Cluster: 1077, Mitglieder: 20, Ringe: 2



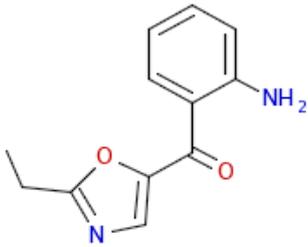
Cluster: 1078, Mitglieder: 21, Ringe: 4



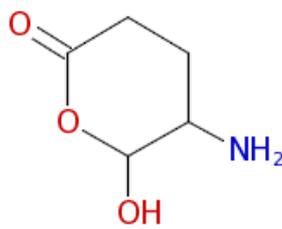
Cluster: 1079, Mitglieder: 64, Ringe: 3



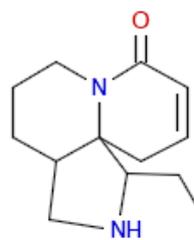
Cluster: 1080, Mitglieder: 5, Ringe: 2



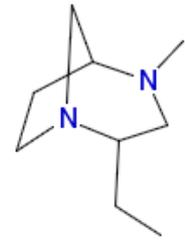
Cluster: 1081, Mitglieder: 110, Ringe: 2



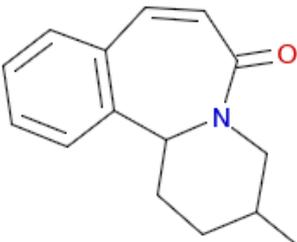
Cluster: 1082, Mitglieder: 89, Ringe: 1



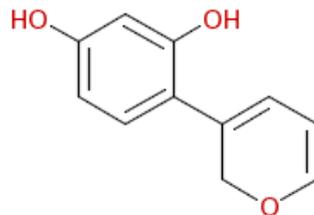
Cluster: 1083, Mitglieder: 42, Ringe: 3



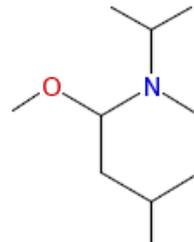
Cluster: 1084, Mitglieder: 17, Ringe: 2



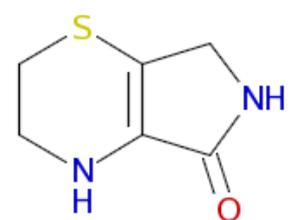
Cluster: 1085, Mitglieder: 54, Ringe: 3



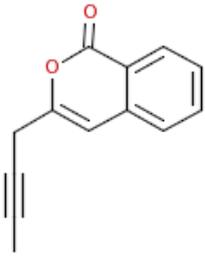
Cluster: 1086, Mitglieder: 379, Ringe: 2



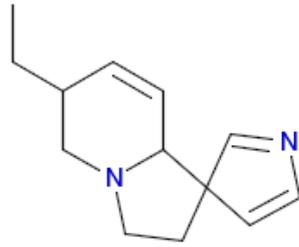
Cluster: 1087, Mitglieder: 19, Ringe: 1



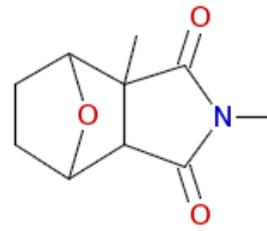
Cluster: 1088, Mitglieder: 2, Ringe: 2



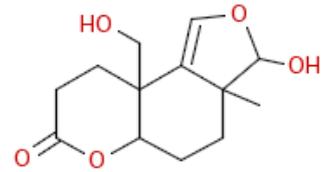
Cluster: 1089, Mitglieder: 118, Ringe: 2



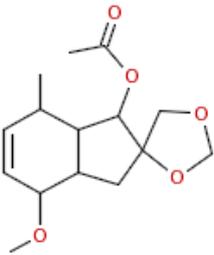
Cluster: 1090, Mitglieder: 35, Ringe: 3



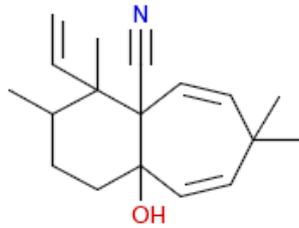
Cluster: 1091, Mitglieder: 69, Ringe: 3



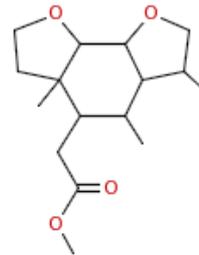
Cluster: 1092, Mitglieder: 88, Ringe: 3



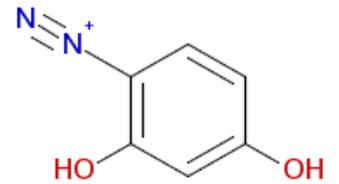
Cluster: 1093, Mitglieder: 77, Ringe: 3



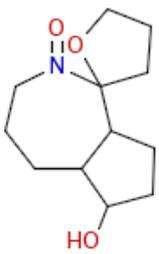
Cluster: 1094, Mitglieder: 13, Ringe: 2



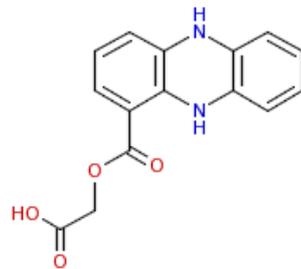
Cluster: 1095, Mitglieder: 61, Ringe: 3



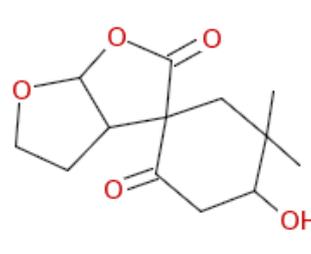
Cluster: 1096, Mitglieder: 3, Ringe: 1



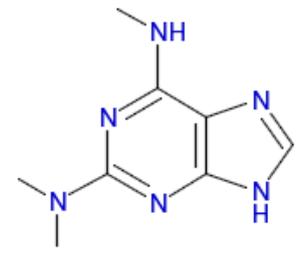
Cluster: 1097, Mitglieder: 22, Ringe: 3



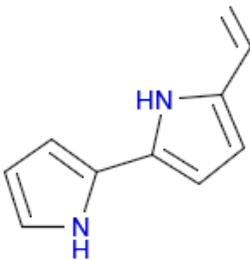
Cluster: 1098, Mitglieder: 40, Ringe: 3



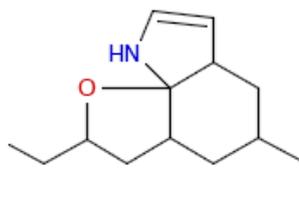
Cluster: 1099, Mitglieder: 58, Ringe: 3



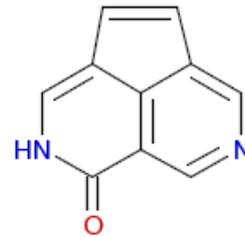
Cluster: 1100, Mitglieder: 31, Ringe: 2



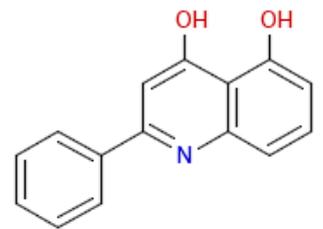
Cluster: 1101, Mitglieder: 7, Ringe: 2



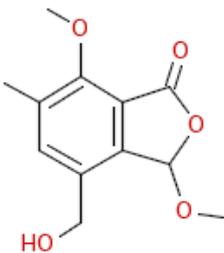
Cluster: 1102, Mitglieder: 25, Ringe: 3



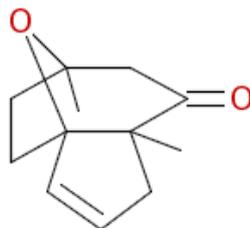
Cluster: 1103, Mitglieder: 15, Ringe: 3



Cluster: 1104, Mitglieder: 17, Ringe: 3



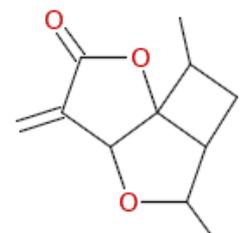
Cluster: 1105, Mitglieder: 86, Ringe: 2



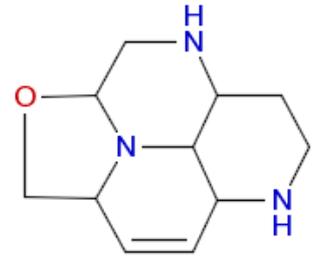
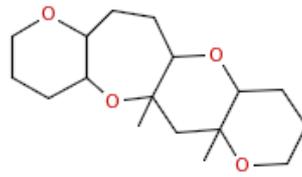
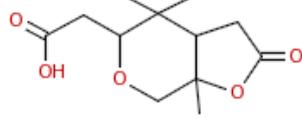
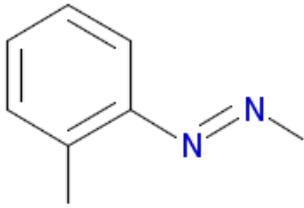
Cluster: 1106, Mitglieder: 13, Ringe: 3



Cluster: 1107, Mitglieder: 13, Ringe: 1



Cluster: 1108, Mitglieder: 79, Ringe: 3

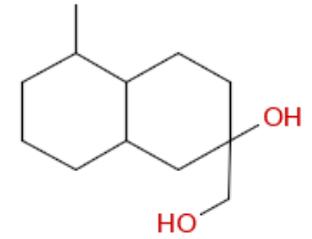
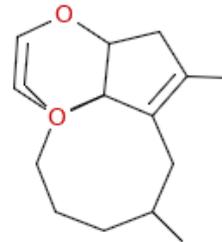
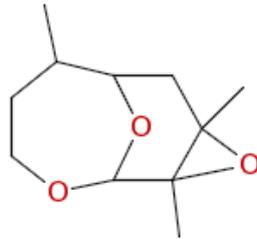
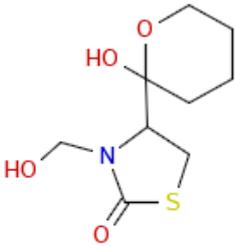


Cluster: 1109, Mitglieder: 129, Ringe: 1

Cluster: 1110, Mitglieder: 79, Ringe: 2

Cluster: 1111, Mitglieder: 113, Ringe: 4

Cluster: 1112, Mitglieder: 15, Ringe: 4

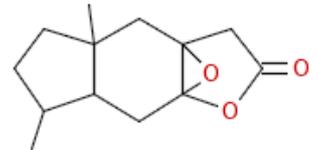
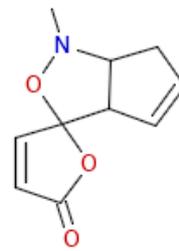
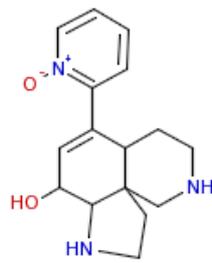
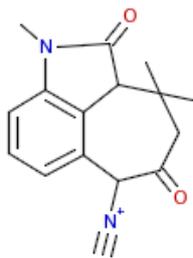


Cluster: 1113, Mitglieder: 8, Ringe: 2

Cluster: 1114, Mitglieder: 20, Ringe: 3

Cluster: 1115, Mitglieder: 26, Ringe: 3

Cluster: 1116, Mitglieder: 168, Ringe: 2

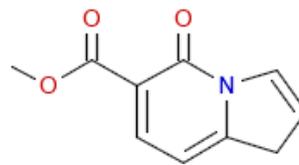
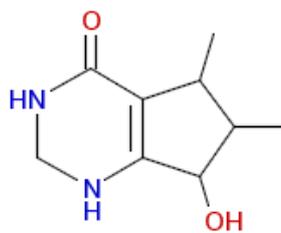
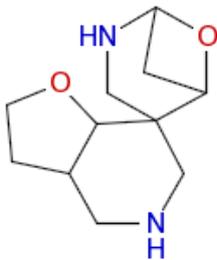


Cluster: 1117, Mitglieder: 26, Ringe: 3

Cluster: 1118, Mitglieder: 10, Ringe: 4

Cluster: 1119, Mitglieder: 7, Ringe: 3

Cluster: 1120, Mitglieder: 85, Ringe: 4

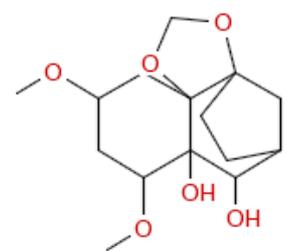
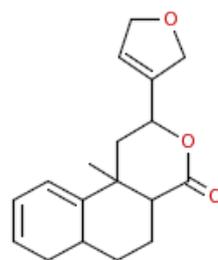
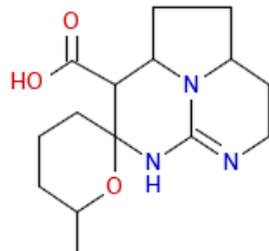
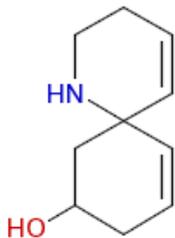


Cluster: 1121, Mitglieder: 25, Ringe: 4

Cluster: 1122, Mitglieder: 33, Ringe: 2

Cluster: 1123, Mitglieder: 12, Ringe: 2

Cluster: 1124, Mitglieder: 28, Ringe: 3

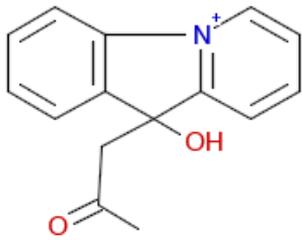


Cluster: 1125, Mitglieder: 29, Ringe: 2

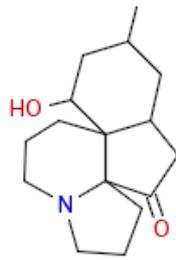
Cluster: 1126, Mitglieder: 39, Ringe: 4

Cluster: 1127, Mitglieder: 95, Ringe: 4

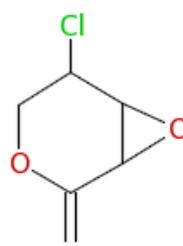
Cluster: 1128, Mitglieder: 55, Ringe: 4



Cluster: 1129, Mitglieder: 13, Ringe: 3



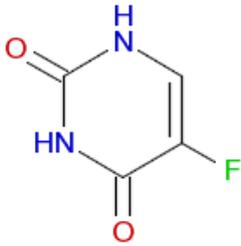
Cluster: 1130, Mitglieder: 115, Ringe: 4



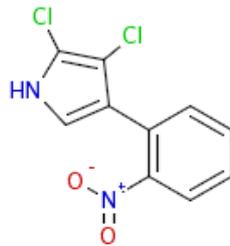
Cluster: 1131, Mitglieder: 4, Ringe: 2



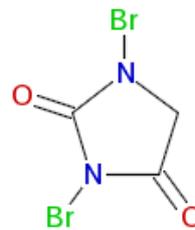
Cluster: 1132, Mitglieder: 8, Ringe: 1



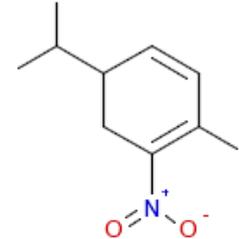
Cluster: 1133, Mitglieder: 10, Ringe: 1



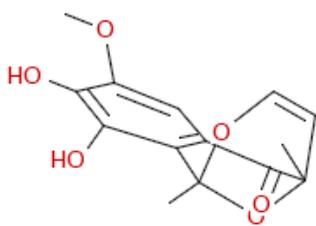
Cluster: 1134, Mitglieder: 10, Ringe: 2



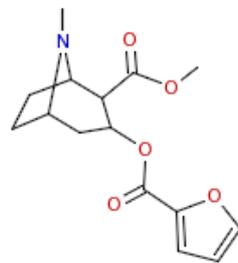
Cluster: 1135, Mitglieder: 4, Ringe: 1



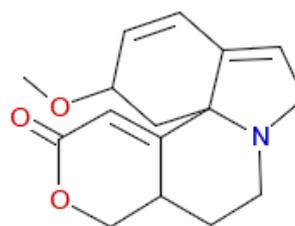
Cluster: 1136, Mitglieder: 2, Ringe: 1



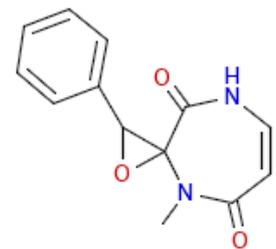
Cluster: 1137, Mitglieder: 92, Ringe: 3



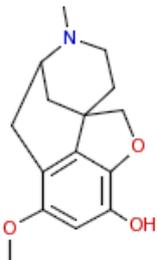
Cluster: 1138, Mitglieder: 63, Ringe: 3



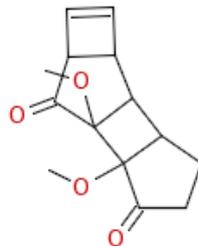
Cluster: 1139, Mitglieder: 38, Ringe: 4



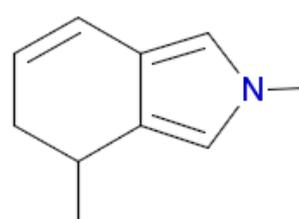
Cluster: 1140, Mitglieder: 92, Ringe: 3



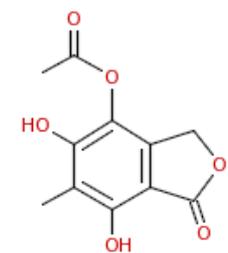
Cluster: 1141, Mitglieder: 129, Ringe: 4



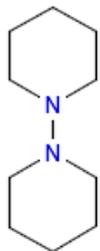
Cluster: 1142, Mitglieder: 14, Ringe: 4



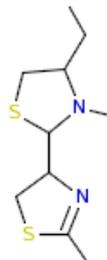
Cluster: 1143, Mitglieder: 15, Ringe: 2



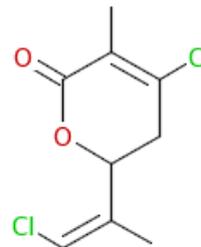
Cluster: 1144, Mitglieder: 179, Ringe: 2



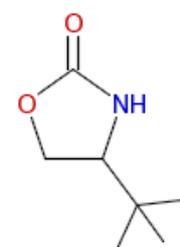
Cluster: 1145, Mitglieder: 1, Ringe: 2



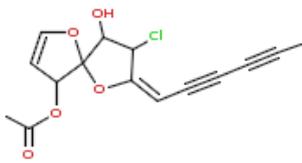
Cluster: 1146, Mitglieder: 14, Ringe: 2



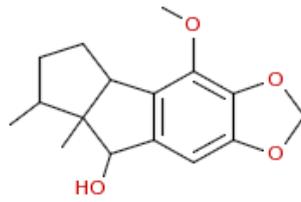
Cluster: 1147, Mitglieder: 38, Ringe: 1



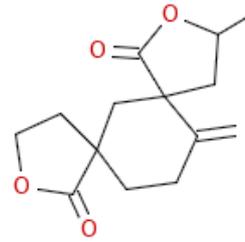
Cluster: 1148, Mitglieder: 49, Ringe: 1



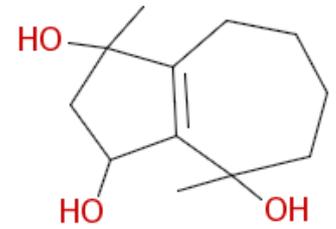
Cluster: 1149, Mitglieder: 25, Ringe: 2



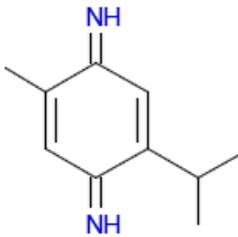
Cluster: 1150, Mitglieder: 357, Ringe: 4



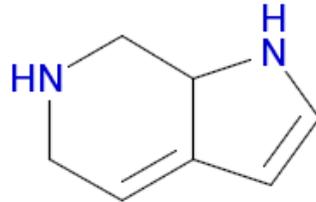
Cluster: 1151, Mitglieder: 69, Ringe: 3



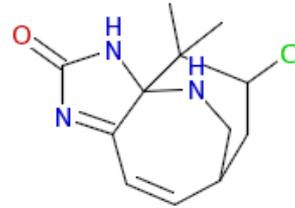
Cluster: 1152, Mitglieder: 22, Ringe: 2



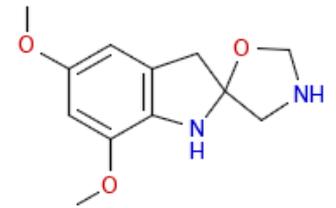
Cluster: 1153, Mitglieder: 7, Ringe: 1



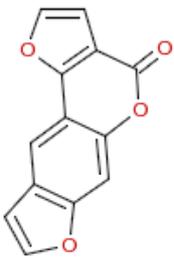
Cluster: 1154, Mitglieder: 1, Ringe: 2



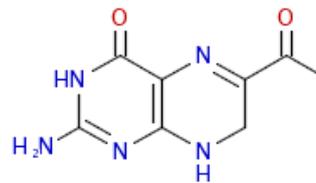
Cluster: 1155, Mitglieder: 3, Ringe: 3



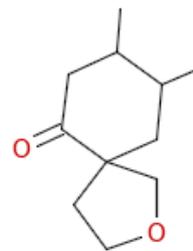
Cluster: 1156, Mitglieder: 86, Ringe: 3



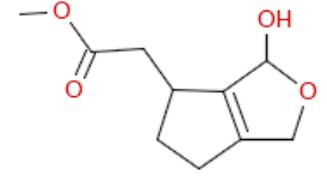
Cluster: 1157, Mitglieder: 141, Ringe: 4



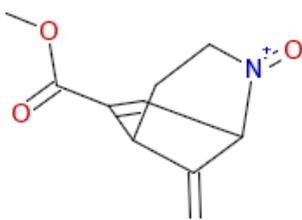
Cluster: 1158, Mitglieder: 18, Ringe: 2



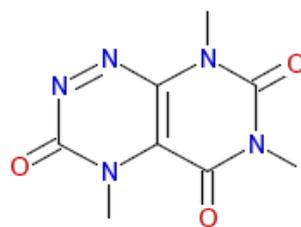
Cluster: 1159, Mitglieder: 54, Ringe: 2



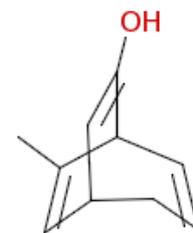
Cluster: 1160, Mitglieder: 59, Ringe: 2



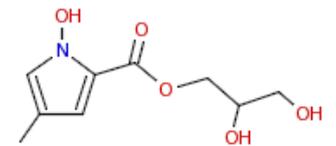
Cluster: 1161, Mitglieder: 42, Ringe: 2



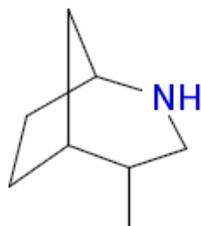
Cluster: 1162, Mitglieder: 12, Ringe: 2



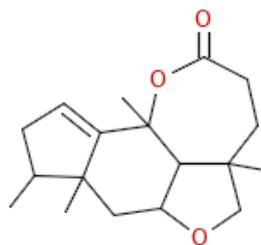
Cluster: 1163, Mitglieder: 35, Ringe: 2



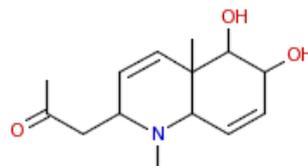
Cluster: 1164, Mitglieder: 21, Ringe: 1



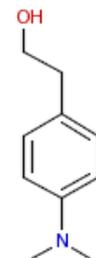
Cluster: 1165, Mitglieder: 112, Ringe: 2



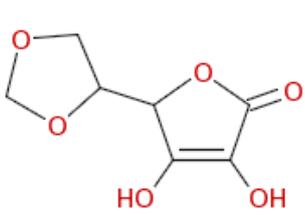
Cluster: 1166, Mitglieder: 62, Ringe: 4



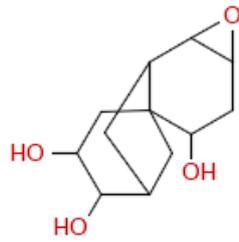
Cluster: 1167, Mitglieder: 32, Ringe: 2



Cluster: 1168, Mitglieder: 183, Ringe: 1



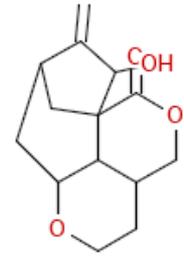
Cluster: 1169, Mitglieder: 17, Ringe: 2



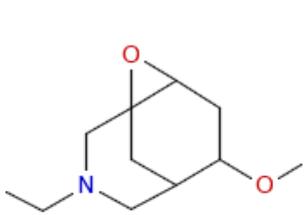
Cluster: 1170, Mitglieder: 50, Ringe: 4



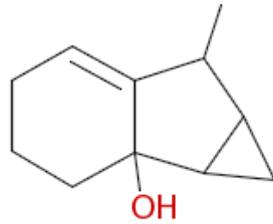
Cluster: 1171, Mitglieder: 22, Ringe: 2



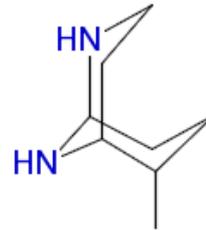
Cluster: 1172, Mitglieder: 53, Ringe: 4



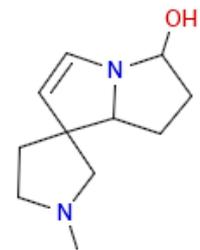
Cluster: 1173, Mitglieder: 32, Ringe: 3



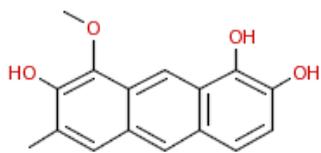
Cluster: 1174, Mitglieder: 69, Ringe: 3



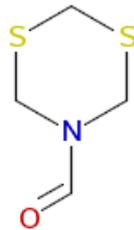
Cluster: 1175, Mitglieder: 19, Ringe: 2



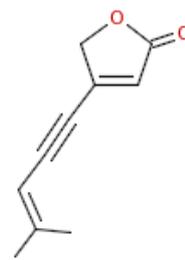
Cluster: 1176, Mitglieder: 39, Ringe: 3



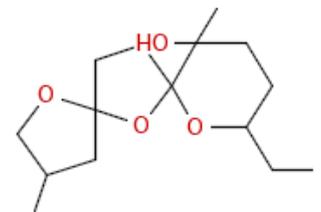
Cluster: 1177, Mitglieder: 102, Ringe: 3



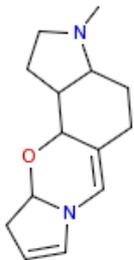
Cluster: 1178, Mitglieder: 2, Ringe: 1



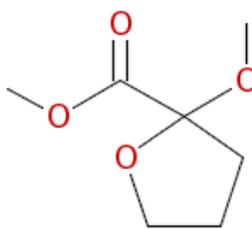
Cluster: 1179, Mitglieder: 31, Ringe: 1



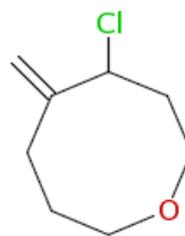
Cluster: 1180, Mitglieder: 95, Ringe: 3



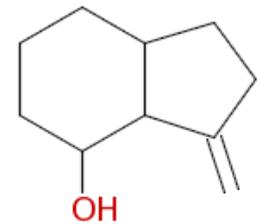
Cluster: 1181, Mitglieder: 23, Ringe: 4



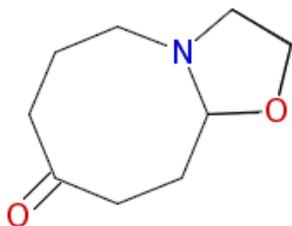
Cluster: 1182, Mitglieder: 36, Ringe: 1



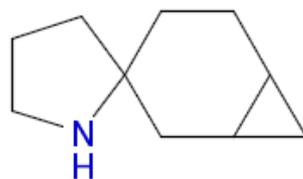
Cluster: 1183, Mitglieder: 10, Ringe: 1



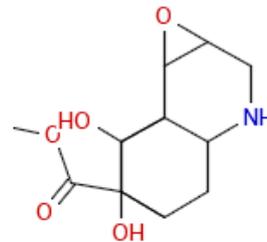
Cluster: 1184, Mitglieder: 199, Ringe: 2



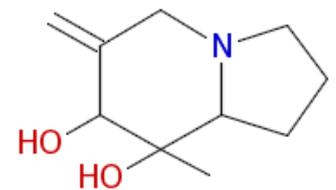
Cluster: 1185, Mitglieder: 25, Ringe: 3



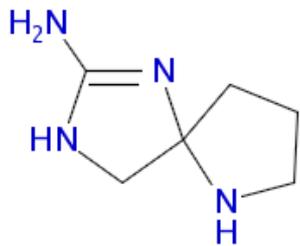
Cluster: 1186, Mitglieder: 18, Ringe: 3



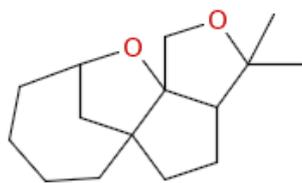
Cluster: 1187, Mitglieder: 74, Ringe: 4



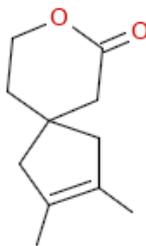
Cluster: 1188, Mitglieder: 148, Ringe: 2



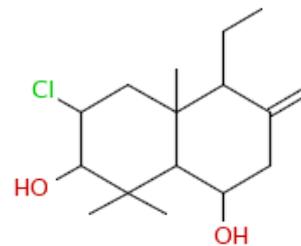
Cluster: 1189, Mitglieder: 20, Ringe: 2



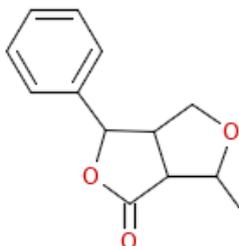
Cluster: 1190, Mitglieder: 49, Ringe: 4



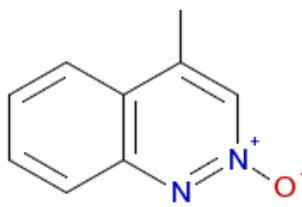
Cluster: 1191, Mitglieder: 59, Ringe: 2



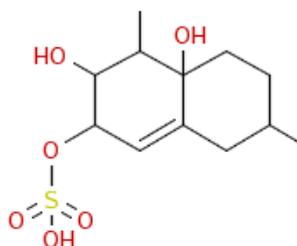
Cluster: 1192, Mitglieder: 35, Ringe: 2



Cluster: 1193, Mitglieder: 208, Ringe: 3



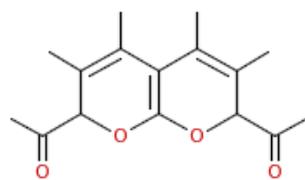
Cluster: 1194, Mitglieder: 11, Ringe: 2



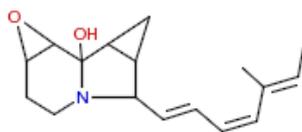
Cluster: 1195, Mitglieder: 191, Ringe: 2



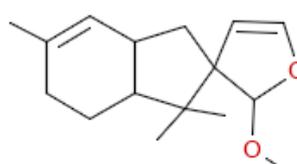
Cluster: 1196, Mitglieder: 14, Ringe: 2



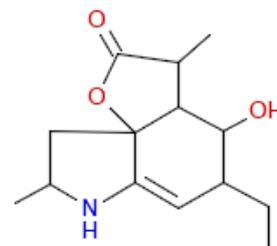
Cluster: 1197, Mitglieder: 4, Ringe: 2



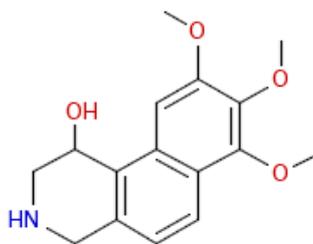
Cluster: 1198, Mitglieder: 12, Ringe: 4



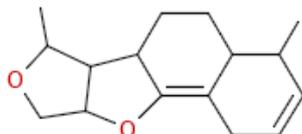
Cluster: 1199, Mitglieder: 49, Ringe: 3



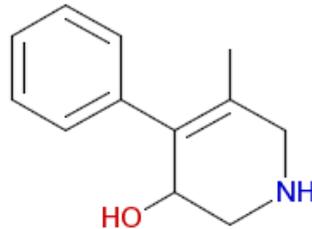
Cluster: 1200, Mitglieder: 58, Ringe: 3



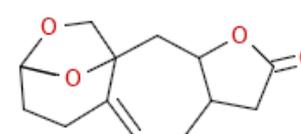
Cluster: 1201, Mitglieder: 61, Ringe: 3



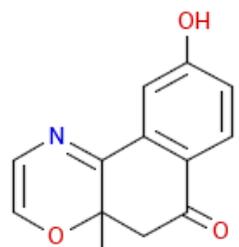
Cluster: 1202, Mitglieder: 12, Ringe: 4



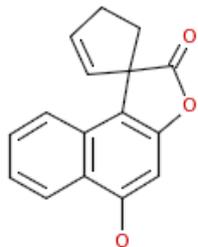
Cluster: 1203, Mitglieder: 49, Ringe: 2



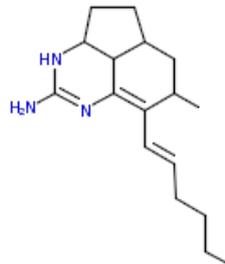
Cluster: 1204, Mitglieder: 84, Ringe: 4



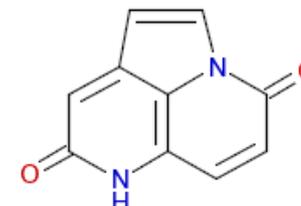
Cluster: 1205, Mitglieder: 84, Ringe: 3



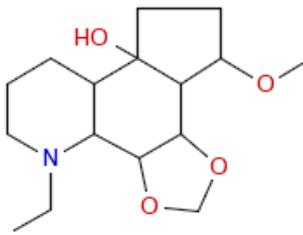
Cluster: 1206, Mitglieder: 55, Ringe: 4



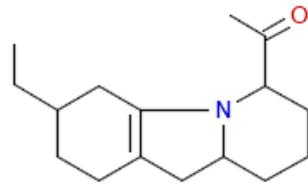
Cluster: 1207, Mitglieder: 36, Ringe: 3



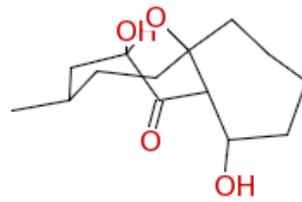
Cluster: 1208, Mitglieder: 12, Ringe: 3



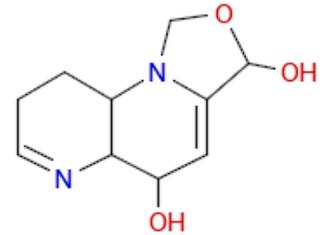
Cluster: 1209, Mitglieder: 116, Ringe: 4



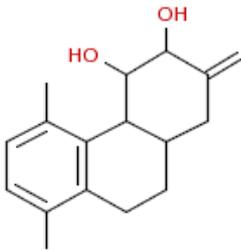
Cluster: 1210, Mitglieder: 6, Ringe: 3



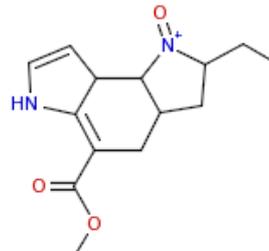
Cluster: 1211, Mitglieder: 76, Ringe: 3



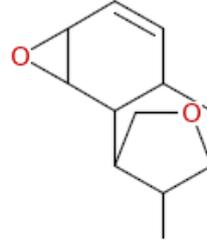
Cluster: 1212, Mitglieder: 7, Ringe: 3



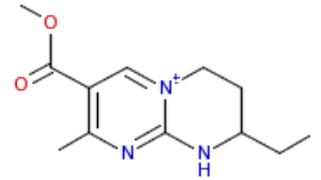
Cluster: 1213, Mitglieder: 16, Ringe: 3



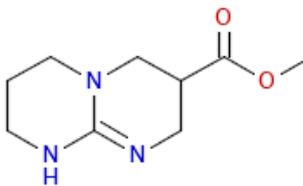
Cluster: 1214, Mitglieder: 94, Ringe: 3



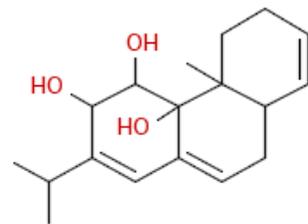
Cluster: 1215, Mitglieder: 22, Ringe: 4



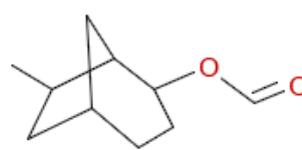
Cluster: 1216, Mitglieder: 10, Ringe: 2



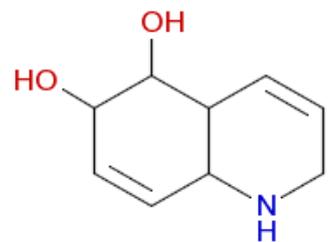
Cluster: 1217, Mitglieder: 32, Ringe: 2



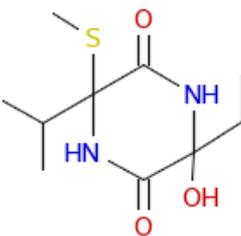
Cluster: 1218, Mitglieder: 53, Ringe: 3



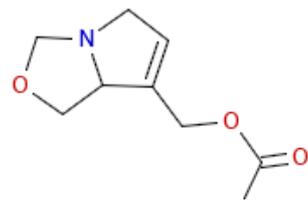
Cluster: 1219, Mitglieder: 172, Ringe: 2



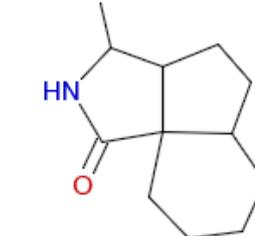
Cluster: 1220, Mitglieder: 43, Ringe: 2



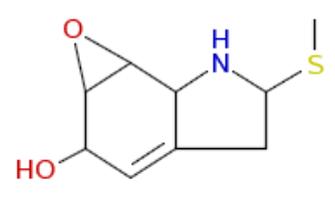
Cluster: 1221, Mitglieder: 56, Ringe: 1



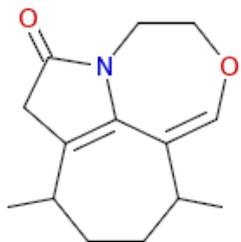
Cluster: 1222, Mitglieder: 17, Ringe: 2



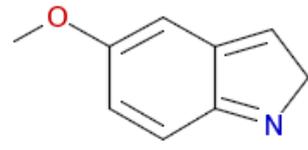
Cluster: 1223, Mitglieder: 303, Ringe: 3



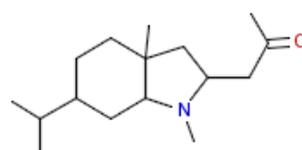
Cluster: 1224, Mitglieder: 17, Ringe: 3



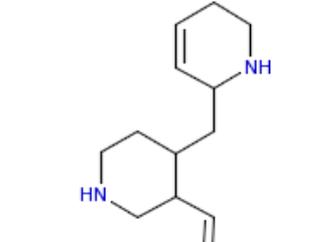
Cluster: 1225, Mitglieder: 6, Ringe: 3



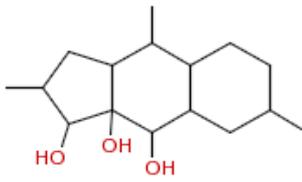
Cluster: 1226, Mitglieder: 3, Ringe: 2



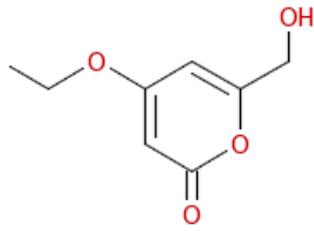
Cluster: 1227, Mitglieder: 26, Ringe: 2



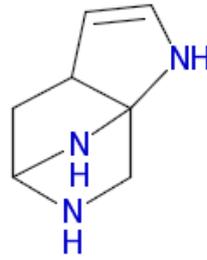
Cluster: 1228, Mitglieder: 29, Ringe: 2



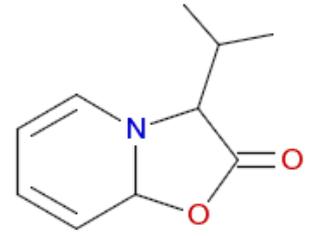
Cluster: 1229, Mitglieder: 48, Ringe: 3



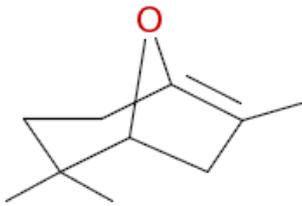
Cluster: 1230, Mitglieder: 84, Ringe: 1



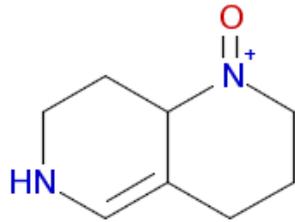
Cluster: 1231, Mitglieder: 5, Ringe: 3



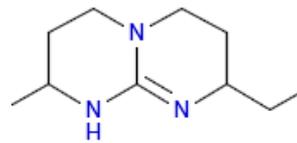
Cluster: 1232, Mitglieder: 21, Ringe: 2



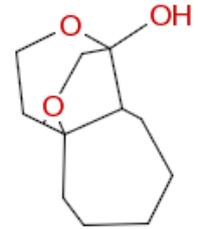
Cluster: 1233, Mitglieder: 22, Ringe: 2



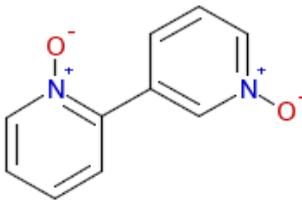
Cluster: 1234, Mitglieder: 13, Ringe: 2



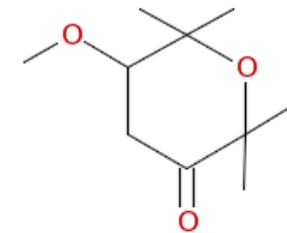
Cluster: 1235, Mitglieder: 9, Ringe: 2



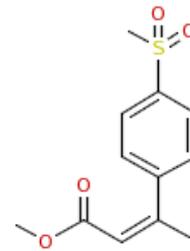
Cluster: 1236, Mitglieder: 29, Ringe: 3



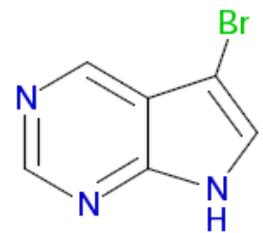
Cluster: 1237, Mitglieder: 7, Ringe: 2



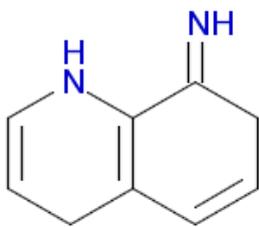
Cluster: 1238, Mitglieder: 25, Ringe: 1



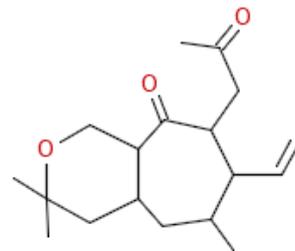
Cluster: 1239, Mitglieder: 16, Ringe: 1



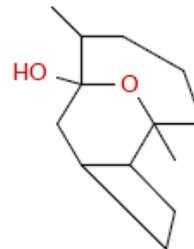
Cluster: 1240, Mitglieder: 2, Ringe: 2



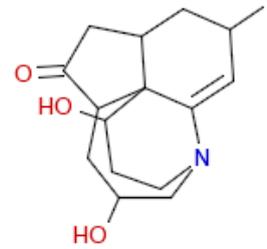
Cluster: 1241, Mitglieder: 4, Ringe: 2



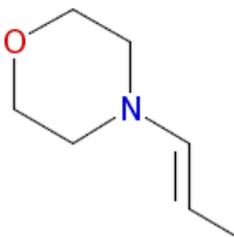
Cluster: 1242, Mitglieder: 23, Ringe: 2



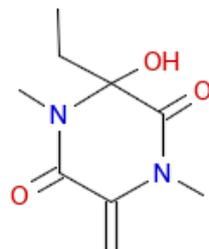
Cluster: 1243, Mitglieder: 60, Ringe: 3



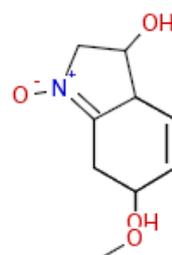
Cluster: 1244, Mitglieder: 27, Ringe: 4



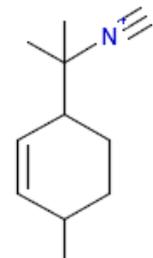
Cluster: 1245, Mitglieder: 17, Ringe: 1



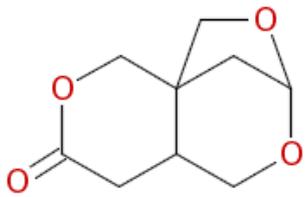
Cluster: 1246, Mitglieder: 40, Ringe: 1



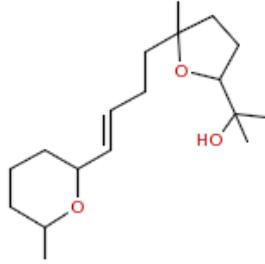
Cluster: 1247, Mitglieder: 13, Ringe: 3



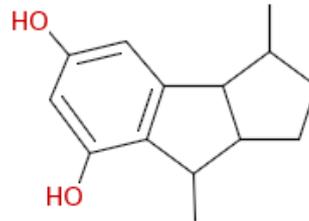
Cluster: 1248, Mitglieder: 20, Ringe: 1



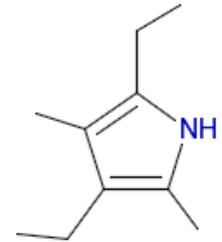
Cluster: 1249, Mitglieder: 50, Ringe: 3



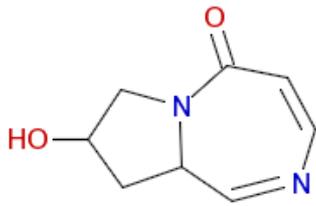
Cluster: 1250, Mitglieder: 103, Ringe: 2



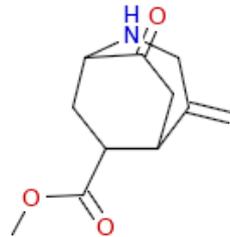
Cluster: 1251, Mitglieder: 100, Ringe: 3



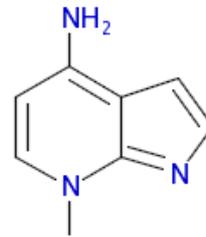
Cluster: 1252, Mitglieder: 15, Ringe: 1



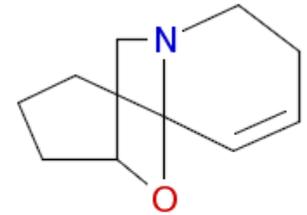
Cluster: 1253, Mitglieder: 81, Ringe: 2



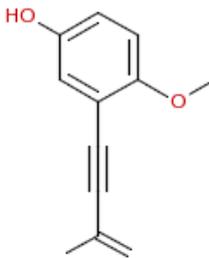
Cluster: 1254, Mitglieder: 132, Ringe: 2



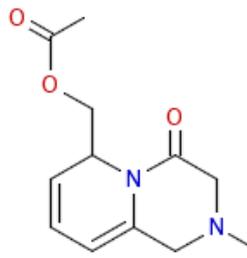
Cluster: 1255, Mitglieder: 14, Ringe: 2



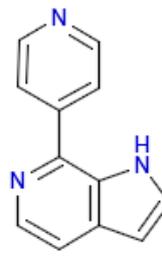
Cluster: 1256, Mitglieder: 24, Ringe: 3



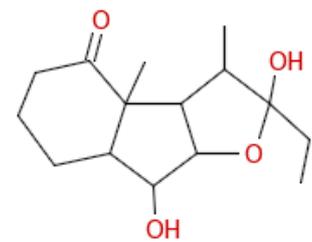
Cluster: 1257, Mitglieder: 305, Ringe: 1



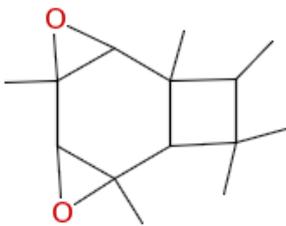
Cluster: 1258, Mitglieder: 9, Ringe: 2



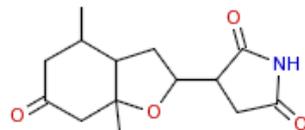
Cluster: 1259, Mitglieder: 30, Ringe: 3



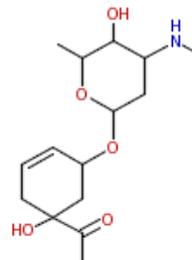
Cluster: 1260, Mitglieder: 141, Ringe: 3



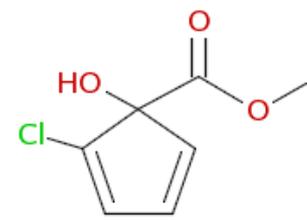
Cluster: 1261, Mitglieder: 2, Ringe: 4



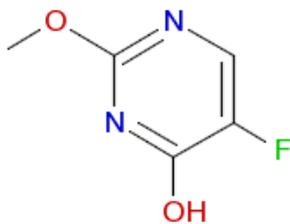
Cluster: 1262, Mitglieder: 26, Ringe: 3



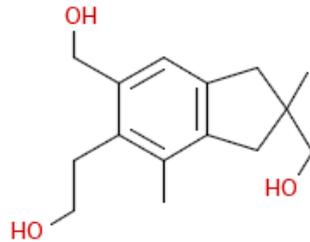
Cluster: 1263, Mitglieder: 41, Ringe: 2



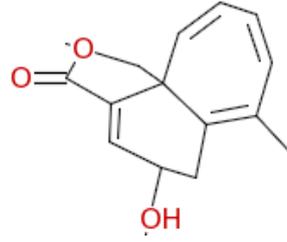
Cluster: 1264, Mitglieder: 47, Ringe: 1



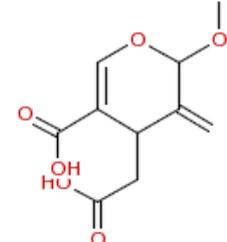
Cluster: 1265, Mitglieder: 9, Ringe: 1



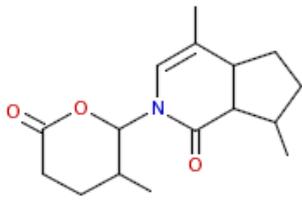
Cluster: 1266, Mitglieder: 35, Ringe: 2



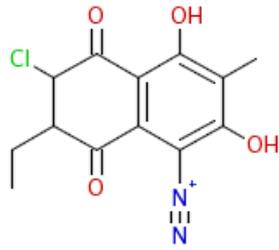
Cluster: 1267, Mitglieder: 111, Ringe: 3



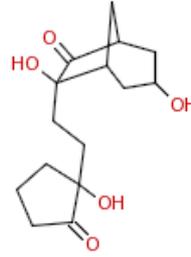
Cluster: 1268, Mitglieder: 28, Ringe: 1



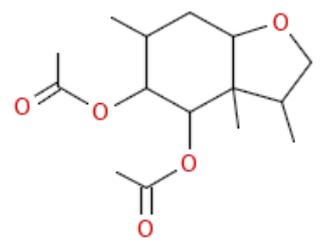
Cluster: 1269, Mitglieder: 15, Ringe: 3



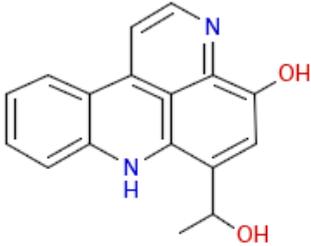
Cluster: 1270, Mitglieder: 30, Ringe: 2



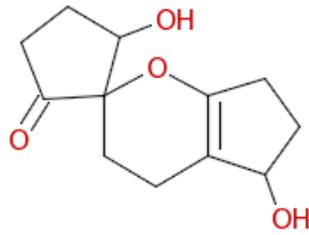
Cluster: 1271, Mitglieder: 32, Ringe: 3



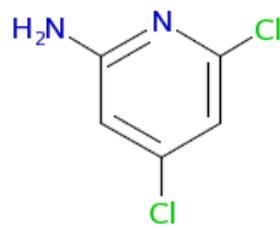
Cluster: 1272, Mitglieder: 174, Ringe: 2



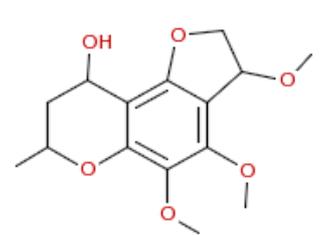
Cluster: 1273, Mitglieder: 68, Ringe: 4



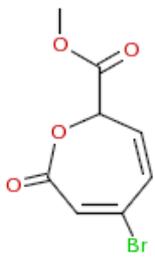
Cluster: 1274, Mitglieder: 11, Ringe: 3



Cluster: 1275, Mitglieder: 8, Ringe: 1



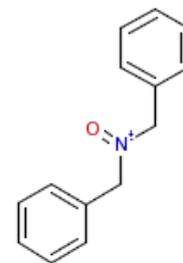
Cluster: 1276, Mitglieder: 72, Ringe: 3



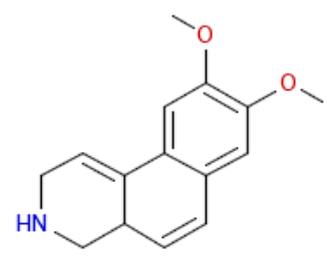
Cluster: 1277, Mitglieder: 6, Ringe: 1



Cluster: 1278, Mitglieder: 10, Ringe: 4



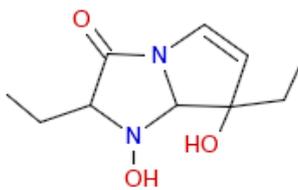
Cluster: 1279, Mitglieder: 93, Ringe: 2



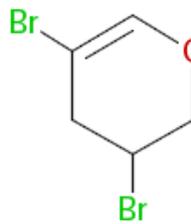
Cluster: 1280, Mitglieder: 40, Ringe: 3



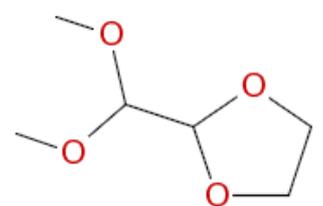
Cluster: 1281, Mitglieder: 16, Ringe: 3



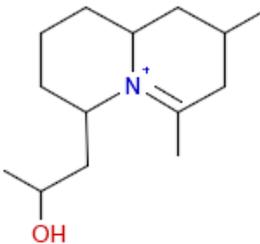
Cluster: 1282, Mitglieder: 51, Ringe: 2



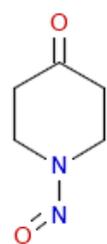
Cluster: 1283, Mitglieder: 9, Ringe: 1



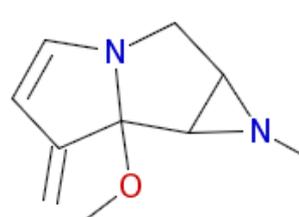
Cluster: 1284, Mitglieder: 13, Ringe: 1



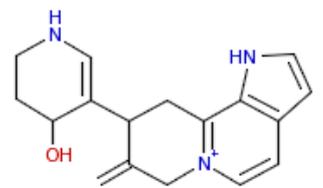
Cluster: 1285, Mitglieder: 7, Ringe: 2



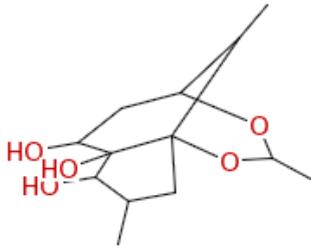
Cluster: 1286, Mitglieder: 4, Ringe: 1



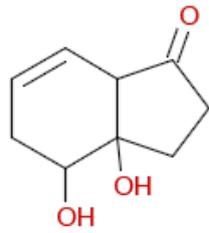
Cluster: 1287, Mitglieder: 4, Ringe: 3



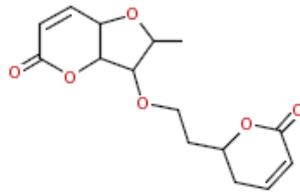
Cluster: 1288, Mitglieder: 27, Ringe: 4



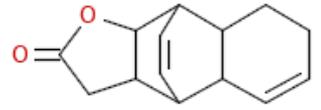
Cluster: 1289, Mitglieder: 47, Ringe: 3



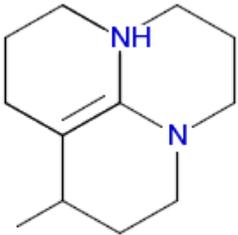
Cluster: 1290, Mitglieder: 70, Ringe: 2



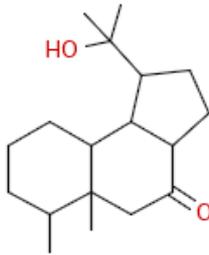
Cluster: 1291, Mitglieder: 98, Ringe: 3



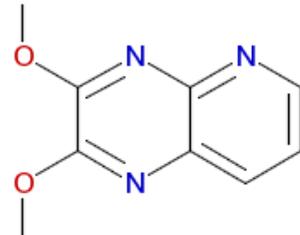
Cluster: 1292, Mitglieder: 78, Ringe: 4



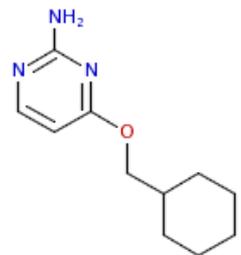
Cluster: 1293, Mitglieder: 34, Ringe: 4



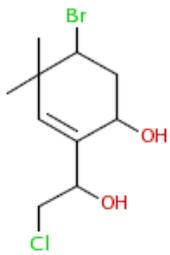
Cluster: 1294, Mitglieder: 534, Ringe: 3



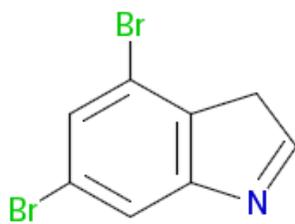
Cluster: 1295, Mitglieder: 16, Ringe: 2



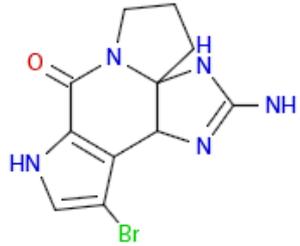
Cluster: 1296, Mitglieder: 17, Ringe: 2



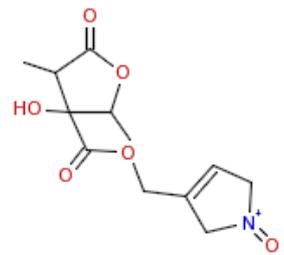
Cluster: 1297, Mitglieder: 33, Ringe: 1



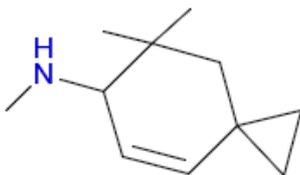
Cluster: 1298, Mitglieder: 12, Ringe: 2



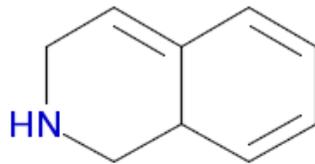
Cluster: 1299, Mitglieder: 11, Ringe: 4



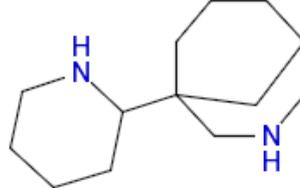
Cluster: 1300, Mitglieder: 52, Ringe: 2



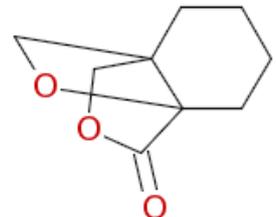
Cluster: 1301, Mitglieder: 23, Ringe: 2



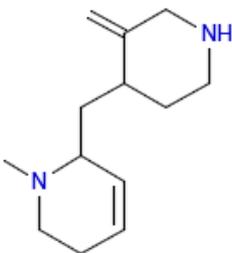
Cluster: 1302, Mitglieder: 4, Ringe: 2



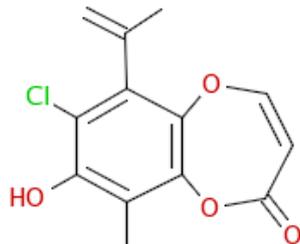
Cluster: 1303, Mitglieder: 47, Ringe: 3



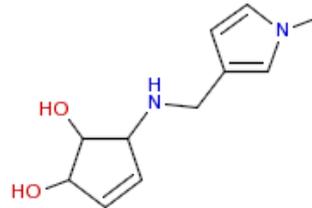
Cluster: 1304, Mitglieder: 49, Ringe: 3



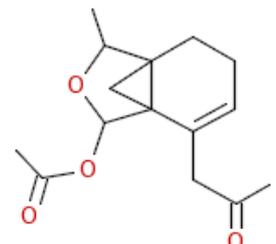
Cluster: 1305, Mitglieder: 83, Ringe: 2



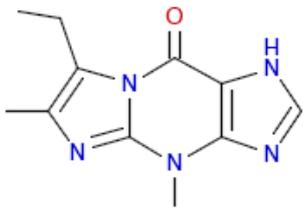
Cluster: 1306, Mitglieder: 86, Ringe: 2



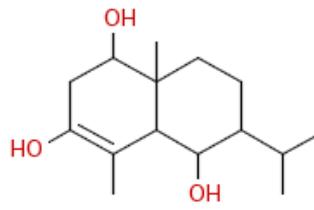
Cluster: 1307, Mitglieder: 12, Ringe: 2



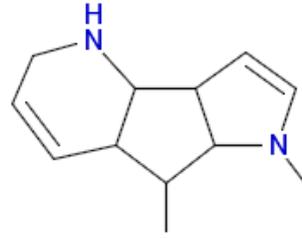
Cluster: 1308, Mitglieder: 90, Ringe: 3



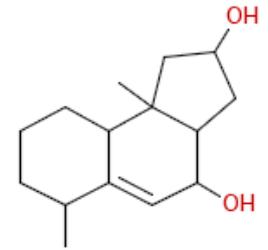
Cluster: 1309, Mitglieder: 12, Ringe: 3



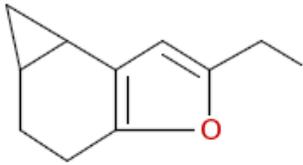
Cluster: 1310, Mitglieder: 102, Ringe: 2



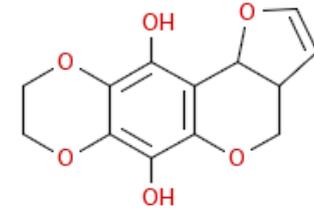
Cluster: 1311, Mitglieder: 44, Ringe: 3



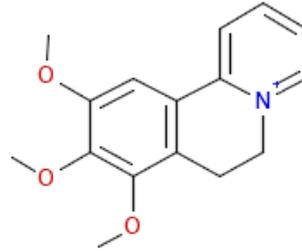
Cluster: 1312, Mitglieder: 116, Ringe: 3



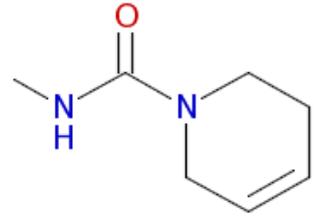
Cluster: 1313, Mitglieder: 30, Ringe: 3



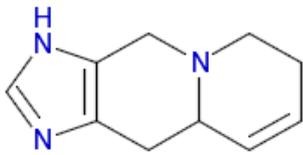
Cluster: 1314, Mitglieder: 165, Ringe: 4



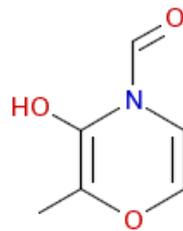
Cluster: 1315, Mitglieder: 19, Ringe: 3



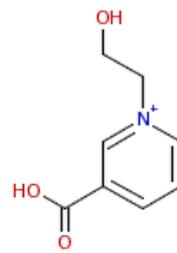
Cluster: 1316, Mitglieder: 21, Ringe: 1



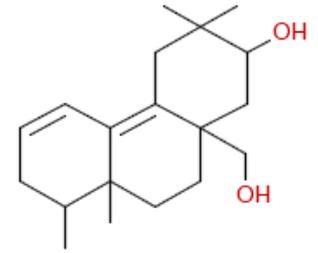
Cluster: 1317, Mitglieder: 28, Ringe: 3



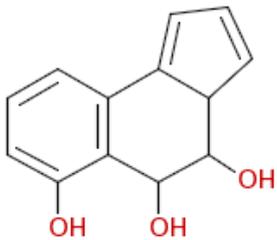
Cluster: 1318, Mitglieder: 4, Ringe: 1



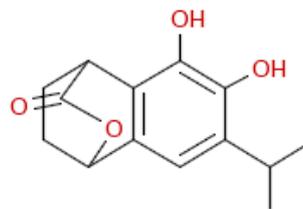
Cluster: 1319, Mitglieder: 28, Ringe: 1



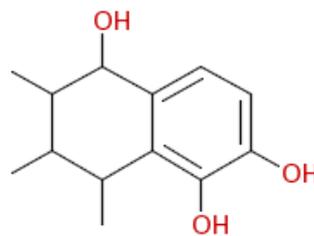
Cluster: 1320, Mitglieder: 37, Ringe: 3



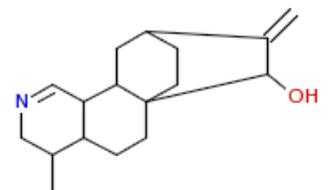
Cluster: 1321, Mitglieder: 77, Ringe: 3



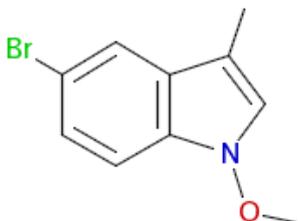
Cluster: 1322, Mitglieder: 130, Ringe: 3



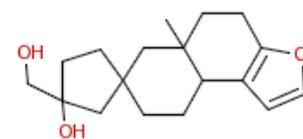
Cluster: 1323, Mitglieder: 194, Ringe: 2



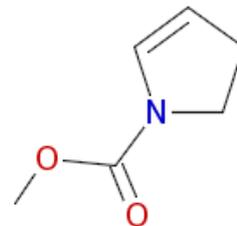
Cluster: 1324, Mitglieder: 279, Ringe: 4



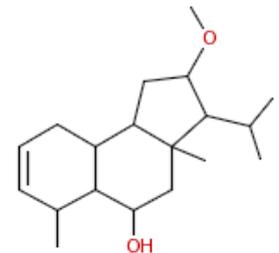
Cluster: 1325, Mitglieder: 42, Ringe: 2



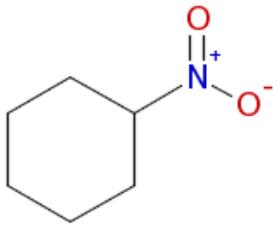
Cluster: 1326, Mitglieder: 73, Ringe: 4



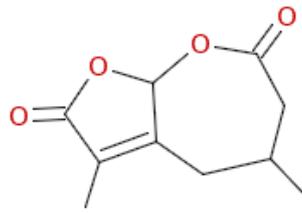
Cluster: 1327, Mitglieder: 24, Ringe: 1



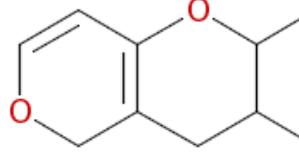
Cluster: 1328, Mitglieder: 187, Ringe: 3



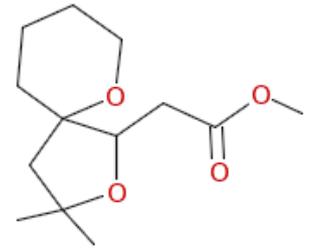
Cluster: 1329, Mitglieder: 5, Ringe: 1



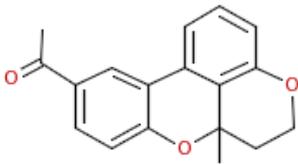
Cluster: 1330, Mitglieder: 21, Ringe: 2



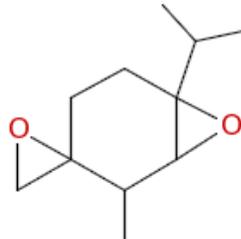
Cluster: 1331, Mitglieder: 26, Ringe: 2



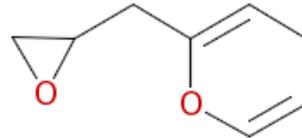
Cluster: 1332, Mitglieder: 32, Ringe: 2



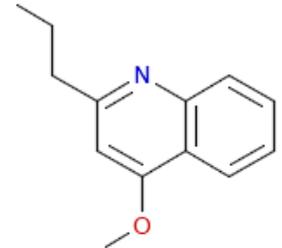
Cluster: 1333, Mitglieder: 92, Ringe: 4



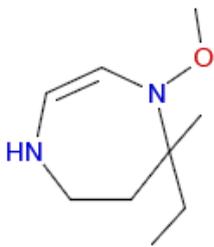
Cluster: 1334, Mitglieder: 119, Ringe: 3



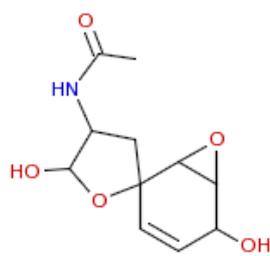
Cluster: 1335, Mitglieder: 19, Ringe: 2



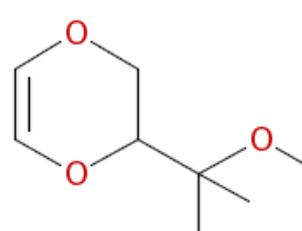
Cluster: 1336, Mitglieder: 119, Ringe: 2



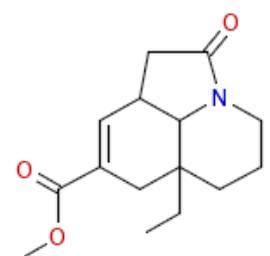
Cluster: 1337, Mitglieder: 3, Ringe: 1



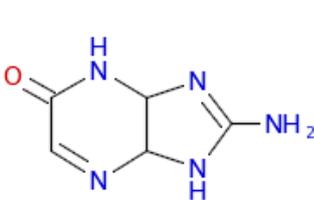
Cluster: 1338, Mitglieder: 42, Ringe: 3



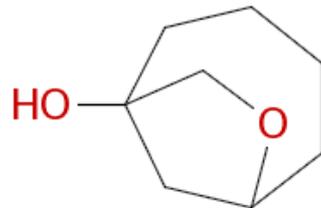
Cluster: 1339, Mitglieder: 23, Ringe: 1



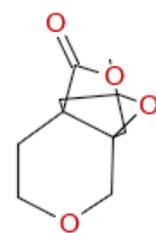
Cluster: 1340, Mitglieder: 49, Ringe: 3



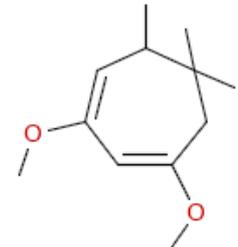
Cluster: 1341, Mitglieder: 6, Ringe: 2



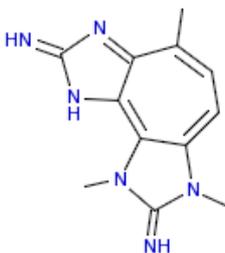
Cluster: 1342, Mitglieder: 111, Ringe: 2



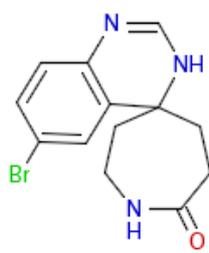
Cluster: 1343, Mitglieder: 4, Ringe: 3



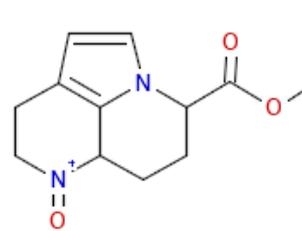
Cluster: 1344, Mitglieder: 27, Ringe: 1



Cluster: 1345, Mitglieder: 3, Ringe: 3



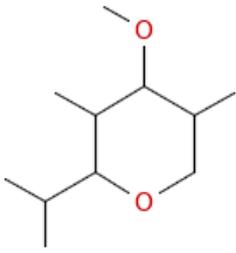
Cluster: 1346, Mitglieder: 9, Ringe: 3



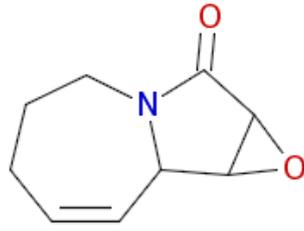
Cluster: 1347, Mitglieder: 23, Ringe: 3



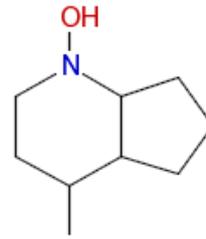
Cluster: 1348, Mitglieder: 115, Ringe: 4



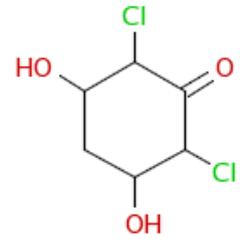
Cluster: 1349, Mitglieder: 35, Ringe: 1



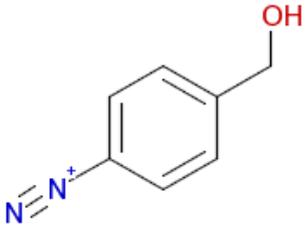
Cluster: 1350, Mitglieder: 10, Ringe: 3



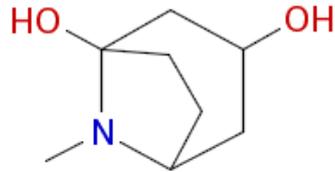
Cluster: 1351, Mitglieder: 9, Ringe: 2



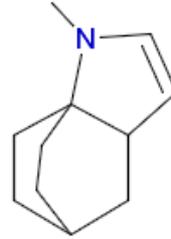
Cluster: 1352, Mitglieder: 40, Ringe: 1



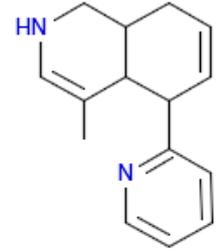
Cluster: 1353, Mitglieder: 18, Ringe: 1



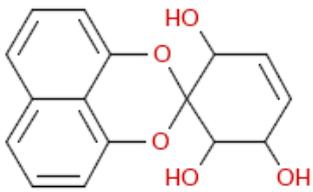
Cluster: 1354, Mitglieder: 25, Ringe: 2



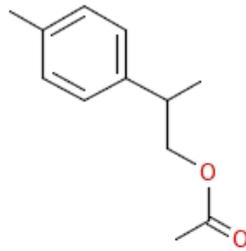
Cluster: 1355, Mitglieder: 28, Ringe: 3



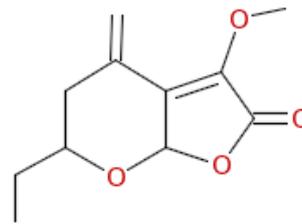
Cluster: 1356, Mitglieder: 27, Ringe: 3



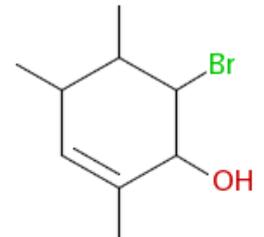
Cluster: 1357, Mitglieder: 70, Ringe: 4



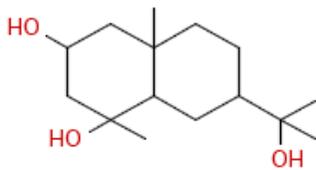
Cluster: 1358, Mitglieder: 103, Ringe: 1



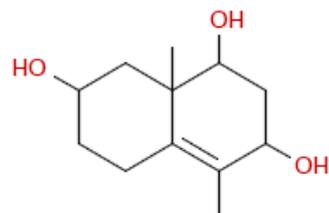
Cluster: 1359, Mitglieder: 34, Ringe: 2



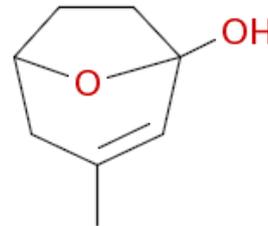
Cluster: 1360, Mitglieder: 31, Ringe: 1



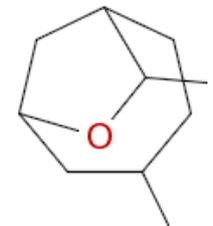
Cluster: 1361, Mitglieder: 165, Ringe: 2



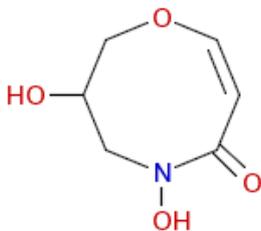
Cluster: 1362, Mitglieder: 58, Ringe: 2



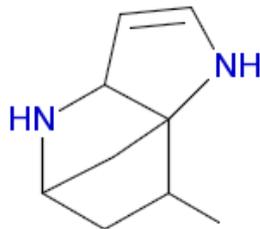
Cluster: 1363, Mitglieder: 140, Ringe: 2



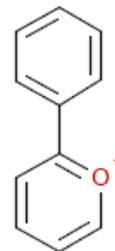
Cluster: 1364, Mitglieder: 134, Ringe: 2



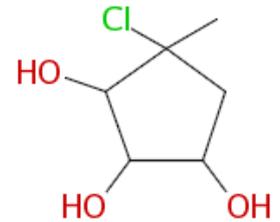
Cluster: 1365, Mitglieder: 8, Ringe: 1



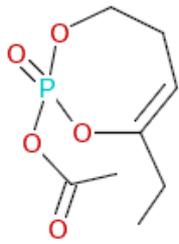
Cluster: 1366, Mitglieder: 7, Ringe: 3



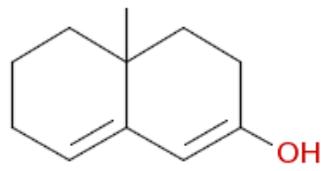
Cluster: 1367, Mitglieder: 7, Ringe: 2



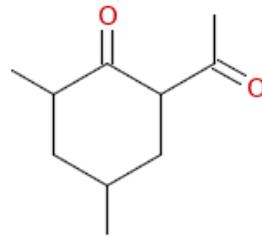
Cluster: 1368, Mitglieder: 45, Ringe: 1



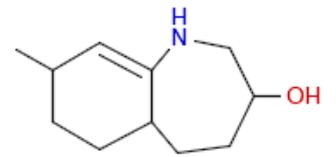
Cluster: 1369, Mitglieder: 8, Ringe: 1



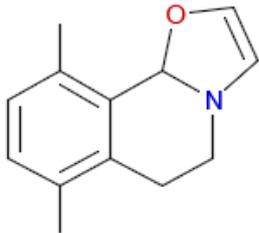
Cluster: 1370, Mitglieder: 18, Ringe: 2



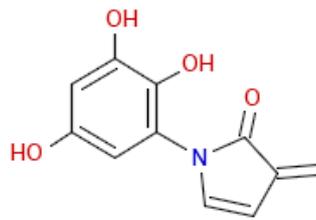
Cluster: 1371, Mitglieder: 79, Ringe: 1



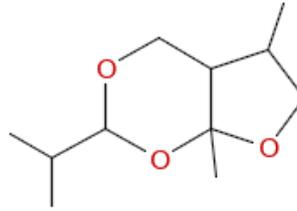
Cluster: 1372, Mitglieder: 28, Ringe: 2



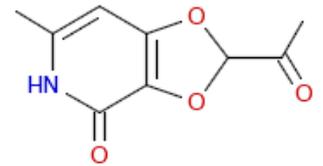
Cluster: 1373, Mitglieder: 3, Ringe: 3



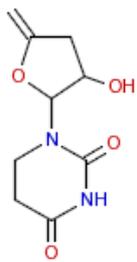
Cluster: 1374, Mitglieder: 17, Ringe: 2



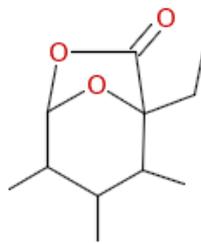
Cluster: 1375, Mitglieder: 20, Ringe: 2



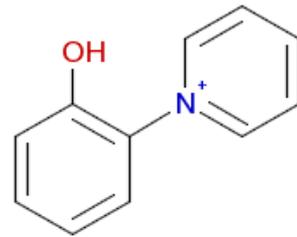
Cluster: 1376, Mitglieder: 10, Ringe: 2



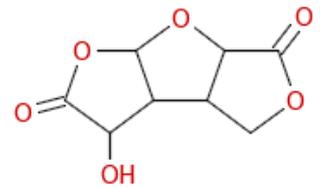
Cluster: 1377, Mitglieder: 14, Ringe: 2



Cluster: 1378, Mitglieder: 31, Ringe: 2



Cluster: 1379, Mitglieder: 10, Ringe: 2



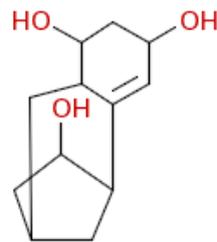
Cluster: 1380, Mitglieder: 47, Ringe: 3



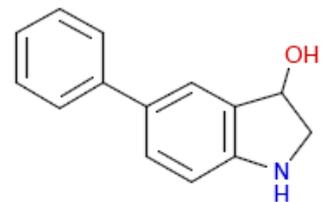
Cluster: 1381, Mitglieder: 18, Ringe: 2



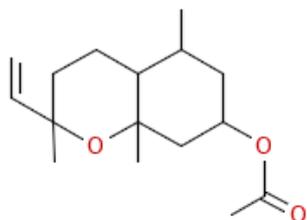
Cluster: 1382, Mitglieder: 7, Ringe: 3



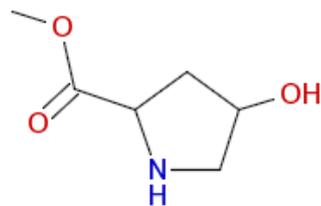
Cluster: 1383, Mitglieder: 44, Ringe: 3



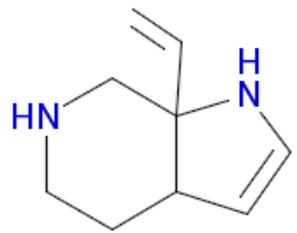
Cluster: 1384, Mitglieder: 10, Ringe: 3



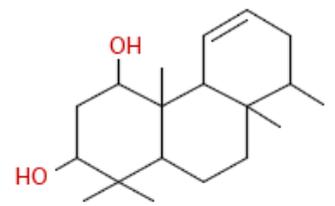
Cluster: 1385, Mitglieder: 270, Ringe: 2



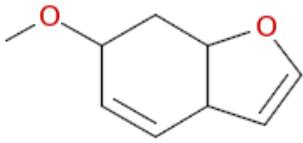
Cluster: 1386, Mitglieder: 143, Ringe: 1



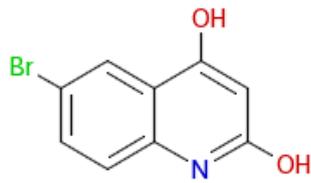
Cluster: 1387, Mitglieder: 26, Ringe: 2



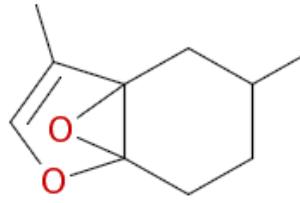
Cluster: 1388, Mitglieder: 106, Ringe: 3



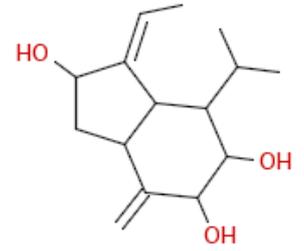
Cluster: 1389, Mitglieder: 54, Ringe: 2



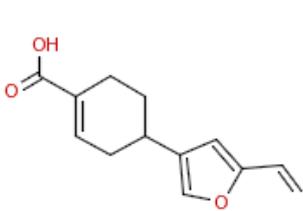
Cluster: 1390, Mitglieder: 9, Ringe: 2



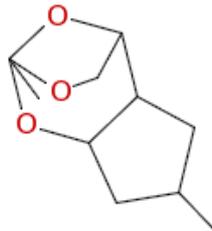
Cluster: 1391, Mitglieder: 23, Ringe: 3



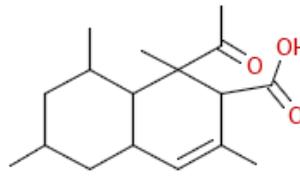
Cluster: 1392, Mitglieder: 95, Ringe: 2



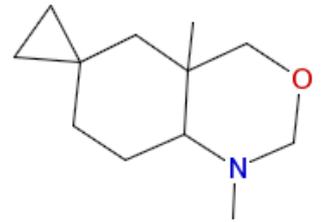
Cluster: 1393, Mitglieder: 25, Ringe: 2



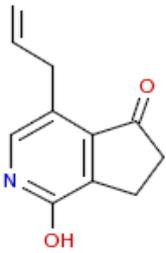
Cluster: 1394, Mitglieder: 37, Ringe: 3



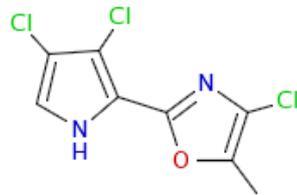
Cluster: 1395, Mitglieder: 105, Ringe: 2



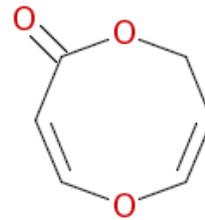
Cluster: 1396, Mitglieder: 20, Ringe: 3



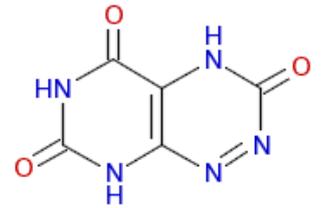
Cluster: 1397, Mitglieder: 23, Ringe: 2



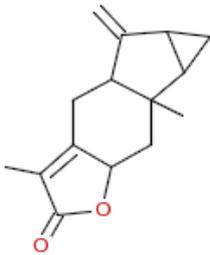
Cluster: 1398, Mitglieder: 6, Ringe: 2



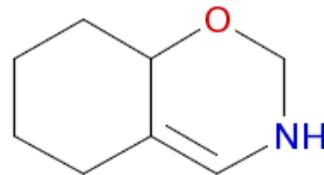
Cluster: 1399, Mitglieder: 20, Ringe: 1



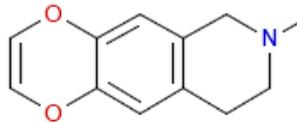
Cluster: 1400, Mitglieder: 5, Ringe: 2



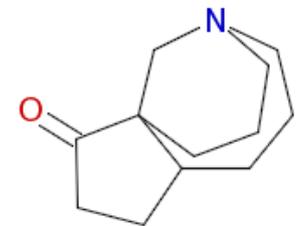
Cluster: 1401, Mitglieder: 166, Ringe: 4



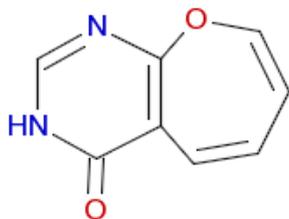
Cluster: 1402, Mitglieder: 28, Ringe: 2



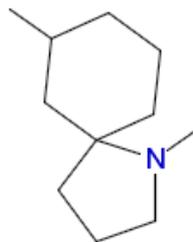
Cluster: 1403, Mitglieder: 208, Ringe: 3



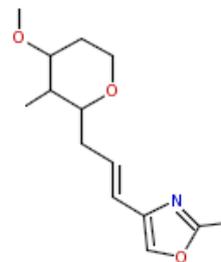
Cluster: 1404, Mitglieder: 38, Ringe: 3



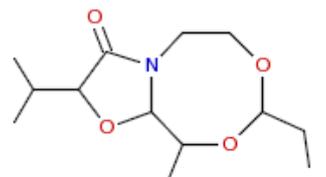
Cluster: 1405, Mitglieder: 6, Ringe: 2



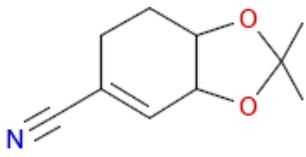
Cluster: 1406, Mitglieder: 22, Ringe: 2



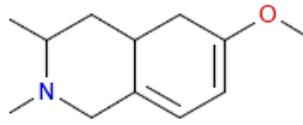
Cluster: 1407, Mitglieder: 12, Ringe: 2



Cluster: 1408, Mitglieder: 21, Ringe: 2



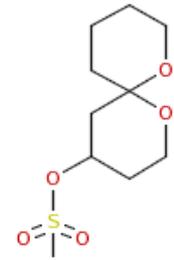
Cluster: 1409, Mitglieder: 35, Ringe: 2



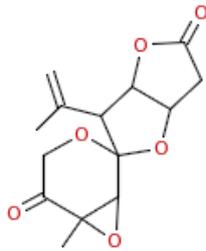
Cluster: 1410, Mitglieder: 24, Ringe: 2



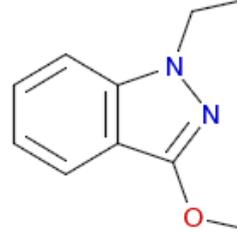
Cluster: 1411, Mitglieder: 21, Ringe: 3



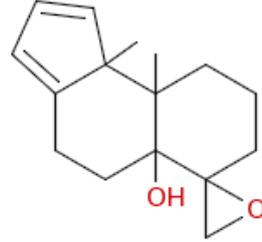
Cluster: 1412, Mitglieder: 68, Ringe: 2



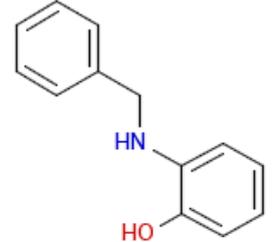
Cluster: 1413, Mitglieder: 21, Ringe: 4



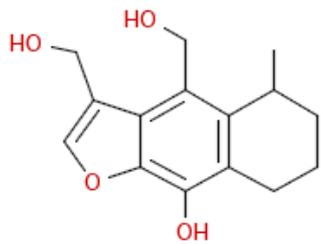
Cluster: 1414, Mitglieder: 25, Ringe: 2



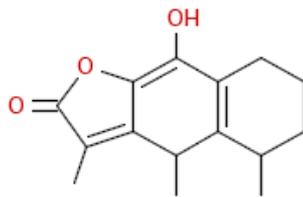
Cluster: 1415, Mitglieder: 35, Ringe: 4



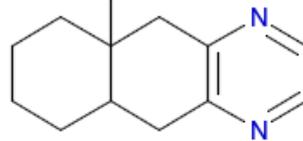
Cluster: 1416, Mitglieder: 65, Ringe: 2



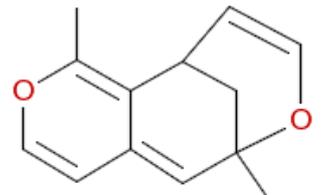
Cluster: 1417, Mitglieder: 33, Ringe: 3



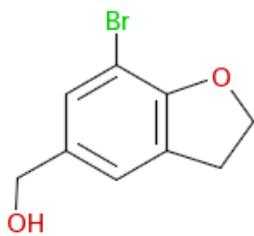
Cluster: 1418, Mitglieder: 41, Ringe: 3



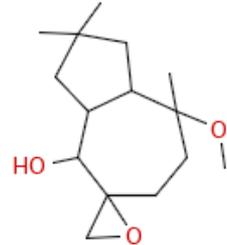
Cluster: 1419, Mitglieder: 12, Ringe: 3



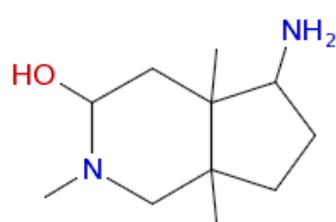
Cluster: 1420, Mitglieder: 41, Ringe: 3



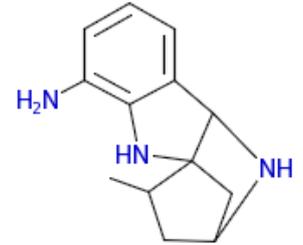
Cluster: 1421, Mitglieder: 98, Ringe: 2



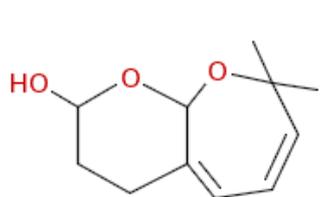
Cluster: 1422, Mitglieder: 93, Ringe: 3



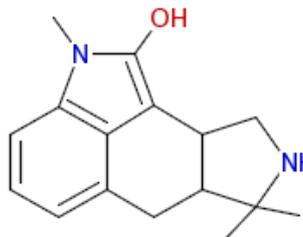
Cluster: 1423, Mitglieder: 38, Ringe: 2



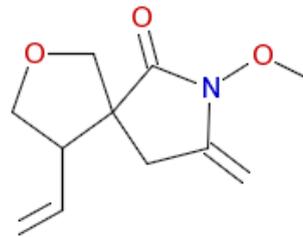
Cluster: 1424, Mitglieder: 17, Ringe: 4



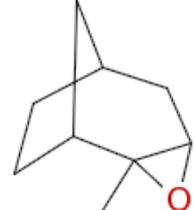
Cluster: 1425, Mitglieder: 30, Ringe: 2



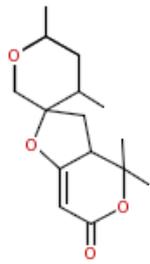
Cluster: 1426, Mitglieder: 11, Ringe: 4



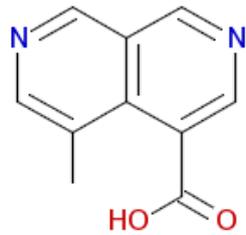
Cluster: 1427, Mitglieder: 24, Ringe: 2



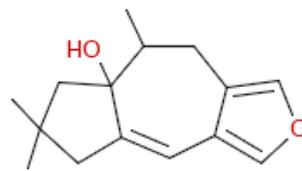
Cluster: 1428, Mitglieder: 86, Ringe: 3



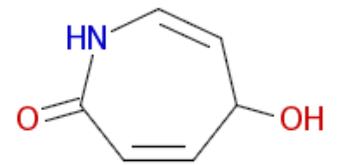
Cluster: 1429, Mitglieder: 57, Ringe: 4



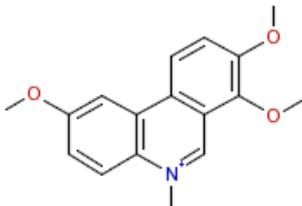
Cluster: 1430, Mitglieder: 36, Ringe: 2



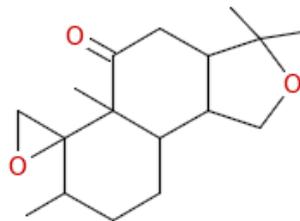
Cluster: 1431, Mitglieder: 51, Ringe: 3



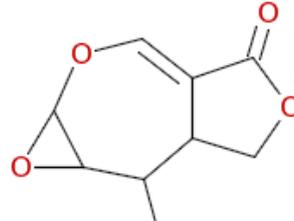
Cluster: 1432, Mitglieder: 25, Ringe: 1



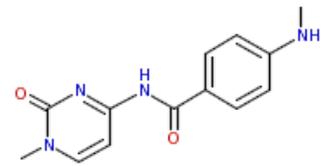
Cluster: 1433, Mitglieder: 27, Ringe: 3



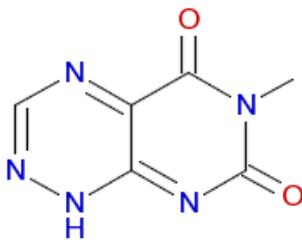
Cluster: 1434, Mitglieder: 50, Ringe: 4



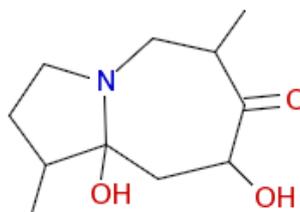
Cluster: 1435, Mitglieder: 14, Ringe: 3



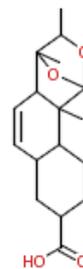
Cluster: 1436, Mitglieder: 35, Ringe: 2



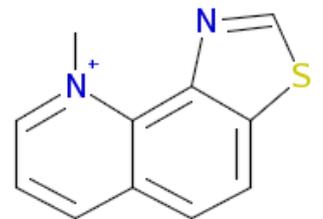
Cluster: 1437, Mitglieder: 4, Ringe: 2



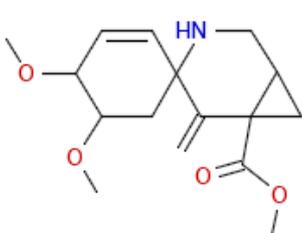
Cluster: 1438, Mitglieder: 28, Ringe: 2



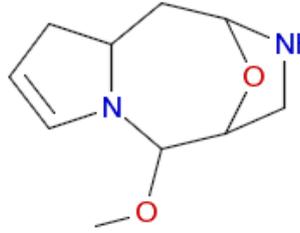
Cluster: 1439, Mitglieder: 18, Ringe: 4



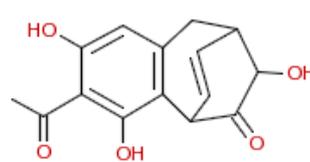
Cluster: 1440, Mitglieder: 7, Ringe: 3



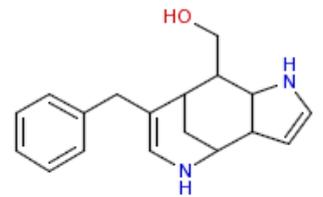
Cluster: 1441, Mitglieder: 31, Ringe: 3



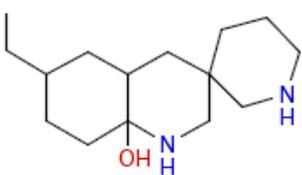
Cluster: 1442, Mitglieder: 23, Ringe: 3



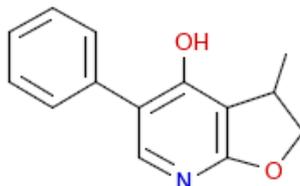
Cluster: 1443, Mitglieder: 184, Ringe: 3



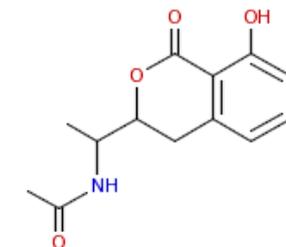
Cluster: 1444, Mitglieder: 20, Ringe: 4



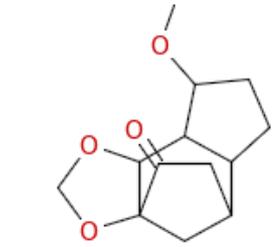
Cluster: 1445, Mitglieder: 40, Ringe: 3



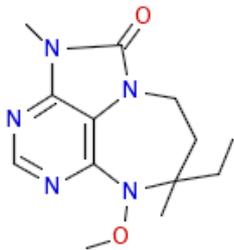
Cluster: 1446, Mitglieder: 25, Ringe: 3



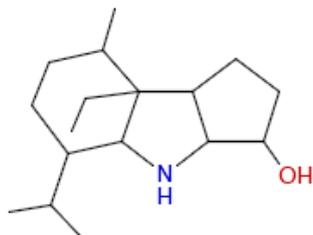
Cluster: 1447, Mitglieder: 436, Ringe: 2



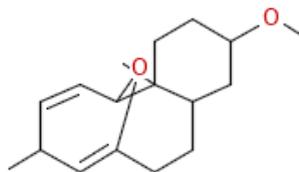
Cluster: 1448, Mitglieder: 54, Ringe: 4



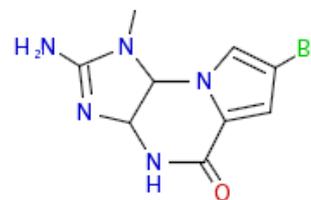
Cluster: 1449, Mitglieder: 6, Ringe: 3



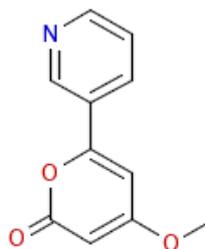
Cluster: 1450, Mitglieder: 55, Ringe: 3



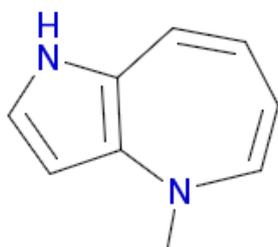
Cluster: 1451, Mitglieder: 39, Ringe: 3



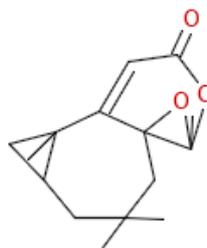
Cluster: 1452, Mitglieder: 21, Ringe: 3



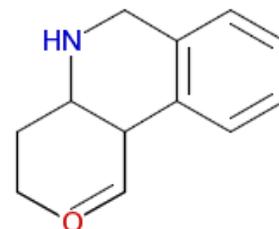
Cluster: 1453, Mitglieder: 178, Ringe: 2



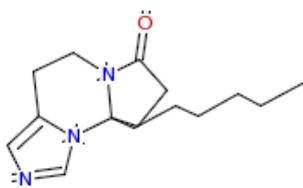
Cluster: 1454, Mitglieder: 10, Ringe: 2



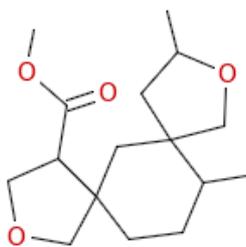
Cluster: 1455, Mitglieder: 32, Ringe: 4



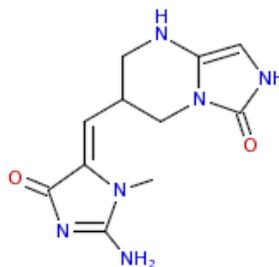
Cluster: 1456, Mitglieder: 59, Ringe: 4



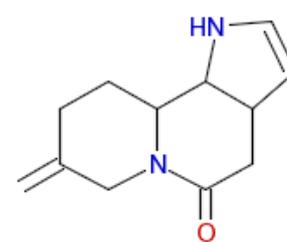
Cluster: 1457, Mitglieder: 22, Ringe: 3



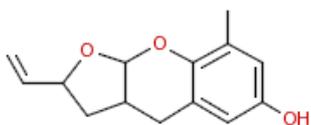
Cluster: 1458, Mitglieder: 97, Ringe: 3



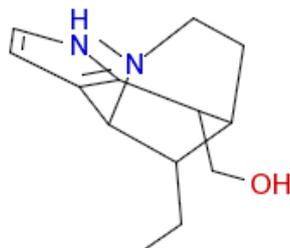
Cluster: 1459, Mitglieder: 4, Ringe: 3



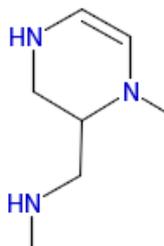
Cluster: 1460, Mitglieder: 28, Ringe: 3



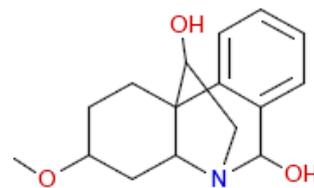
Cluster: 1461, Mitglieder: 50, Ringe: 3



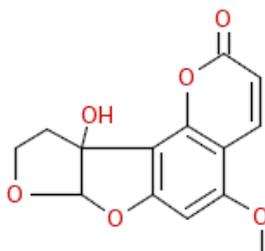
Cluster: 1462, Mitglieder: 43, Ringe: 3



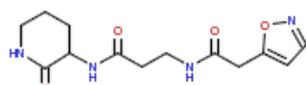
Cluster: 1463, Mitglieder: 5, Ringe: 1



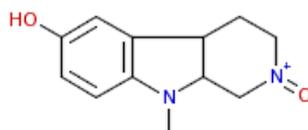
Cluster: 1464, Mitglieder: 54, Ringe: 4



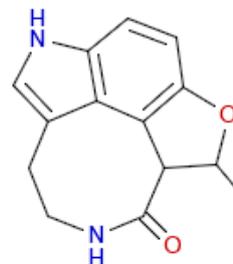
Cluster: 1465, Mitglieder: 364, Ringe: 4



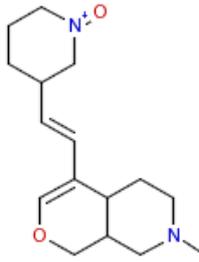
Cluster: 1466, Mitglieder: 17, Ringe: 2



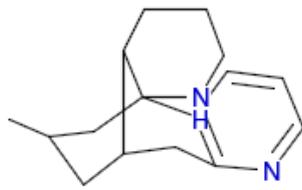
Cluster: 1467, Mitglieder: 49, Ringe: 3



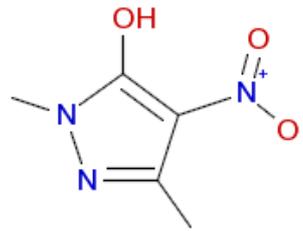
Cluster: 1468, Mitglieder: 172, Ringe: 4



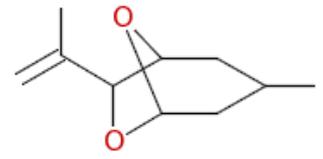
Cluster: 1469, Mitglieder: 23, Ringe: 3



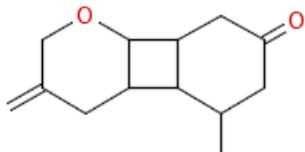
Cluster: 1470, Mitglieder: 78, Ringe: 4



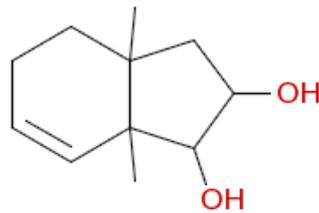
Cluster: 1471, Mitglieder: 35, Ringe: 1



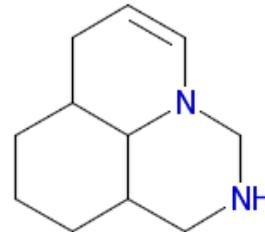
Cluster: 1472, Mitglieder: 64, Ringe: 2



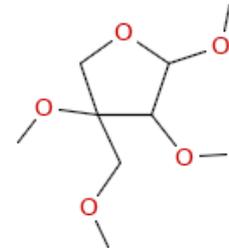
Cluster: 1473, Mitglieder: 25, Ringe: 3



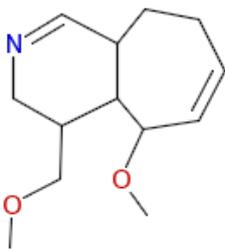
Cluster: 1474, Mitglieder: 114, Ringe: 2



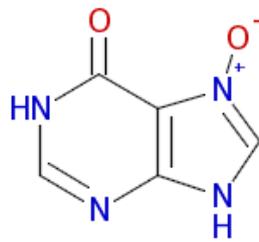
Cluster: 1475, Mitglieder: 32, Ringe: 3



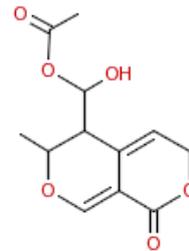
Cluster: 1476, Mitglieder: 22, Ringe: 1



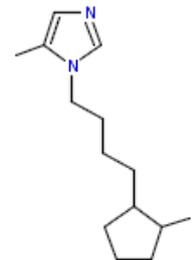
Cluster: 1477, Mitglieder: 34, Ringe: 2



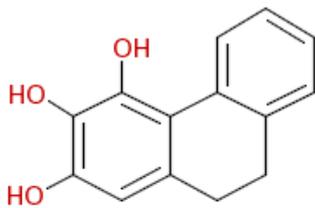
Cluster: 1478, Mitglieder: 2, Ringe: 2



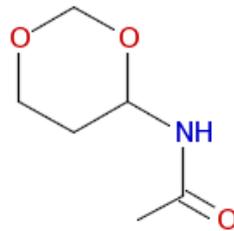
Cluster: 1479, Mitglieder: 44, Ringe: 2



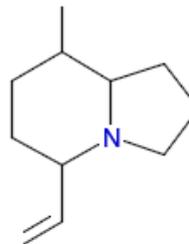
Cluster: 1480, Mitglieder: 5, Ringe: 2



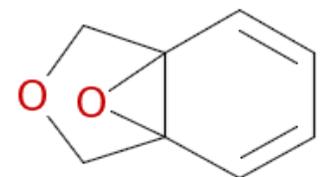
Cluster: 1481, Mitglieder: 67, Ringe: 3



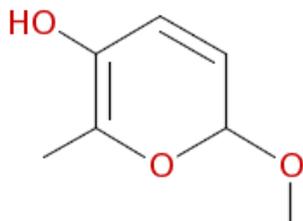
Cluster: 1482, Mitglieder: 34, Ringe: 1



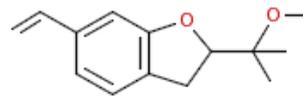
Cluster: 1483, Mitglieder: 58, Ringe: 2



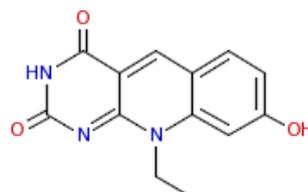
Cluster: 1484, Mitglieder: 2, Ringe: 3



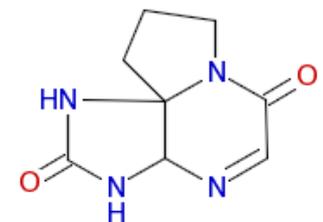
Cluster: 1485, Mitglieder: 16, Ringe: 1



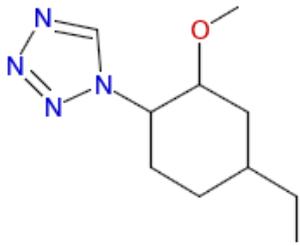
Cluster: 1486, Mitglieder: 151, Ringe: 2



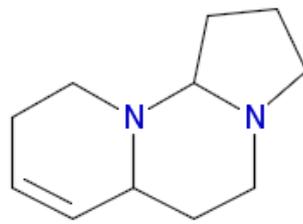
Cluster: 1487, Mitglieder: 105, Ringe: 3



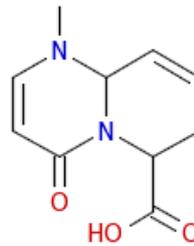
Cluster: 1488, Mitglieder: 12, Ringe: 3



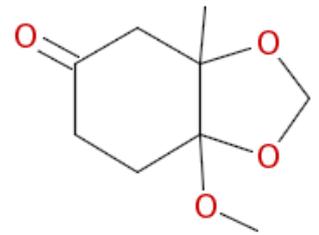
Cluster: 1489, Mitglieder: 33, Ringe: 2



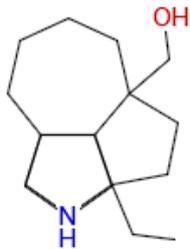
Cluster: 1490, Mitglieder: 29, Ringe: 3



Cluster: 1491, Mitglieder: 24, Ringe: 2



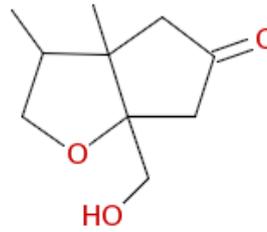
Cluster: 1492, Mitglieder: 7, Ringe: 2



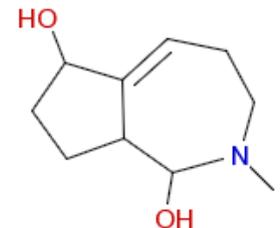
Cluster: 1493, Mitglieder: 50, Ringe: 4



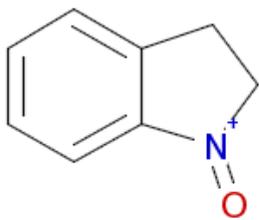
Cluster: 1494, Mitglieder: 2, Ringe: 1



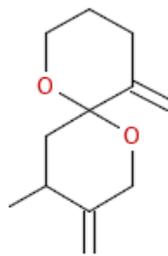
Cluster: 1495, Mitglieder: 160, Ringe: 2



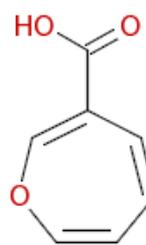
Cluster: 1496, Mitglieder: 31, Ringe: 2



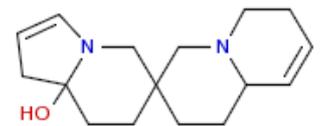
Cluster: 1497, Mitglieder: 6, Ringe: 2



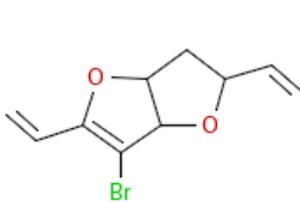
Cluster: 1498, Mitglieder: 29, Ringe: 2



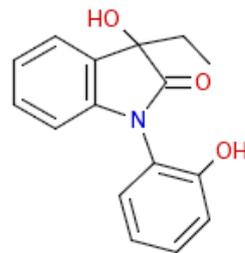
Cluster: 1499, Mitglieder: 35, Ringe: 1



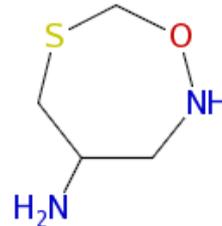
Cluster: 1500, Mitglieder: 38, Ringe: 4



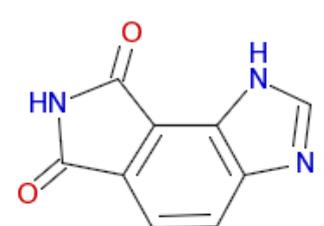
Cluster: 1501, Mitglieder: 28, Ringe: 2



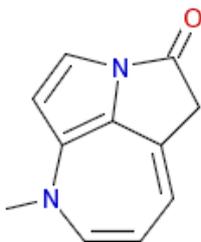
Cluster: 1502, Mitglieder: 109, Ringe: 3



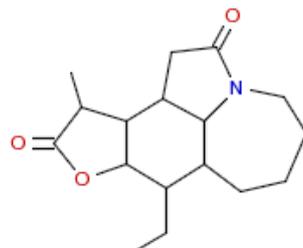
Cluster: 1503, Mitglieder: 18, Ringe: 1



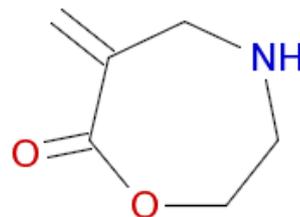
Cluster: 1504, Mitglieder: 32, Ringe: 3



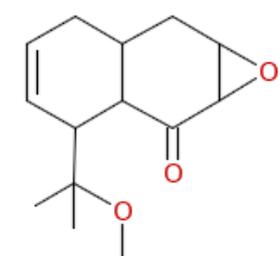
Cluster: 1505, Mitglieder: 12, Ringe: 3



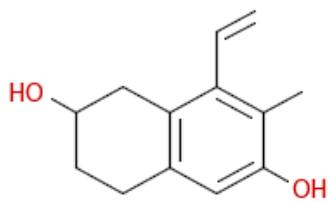
Cluster: 1506, Mitglieder: 114, Ringe: 4



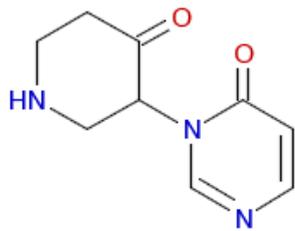
Cluster: 1507, Mitglieder: 7, Ringe: 1



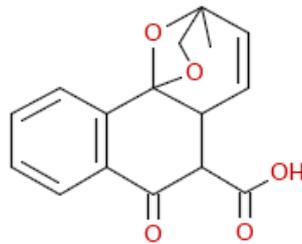
Cluster: 1508, Mitglieder: 41, Ringe: 3



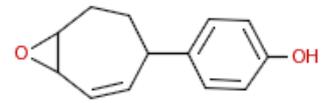
Cluster: 1509, Mitglieder: 83, Ringe: 2



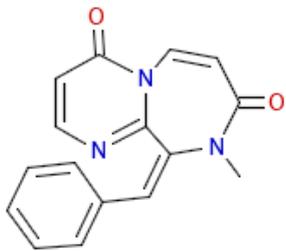
Cluster: 1510, Mitglieder: 22, Ringe: 2



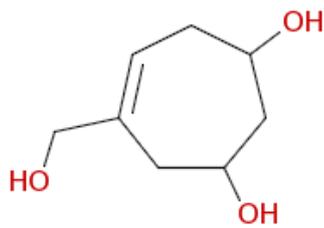
Cluster: 1511, Mitglieder: 29, Ringe: 4



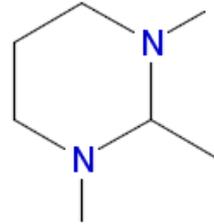
Cluster: 1512, Mitglieder: 204, Ringe: 3



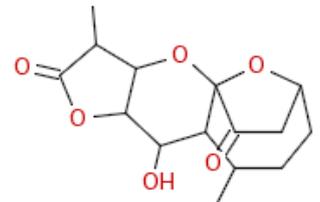
Cluster: 1513, Mitglieder: 62, Ringe: 3



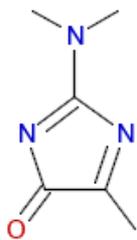
Cluster: 1514, Mitglieder: 57, Ringe: 1



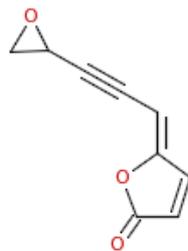
Cluster: 1515, Mitglieder: 4, Ringe: 1



Cluster: 1516, Mitglieder: 98, Ringe: 4



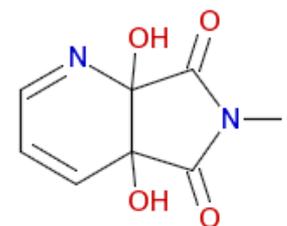
Cluster: 1517, Mitglieder: 17, Ringe: 1



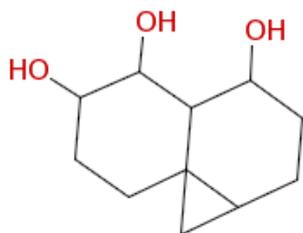
Cluster: 1518, Mitglieder: 24, Ringe: 2



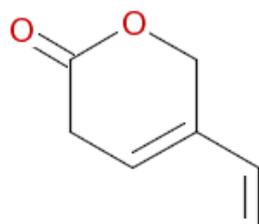
Cluster: 1519, Mitglieder: 65, Ringe: 2



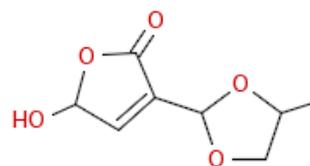
Cluster: 1520, Mitglieder: 12, Ringe: 2



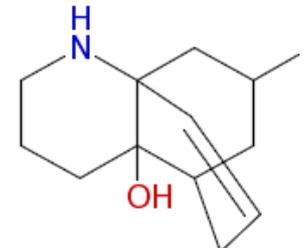
Cluster: 1521, Mitglieder: 107, Ringe: 3



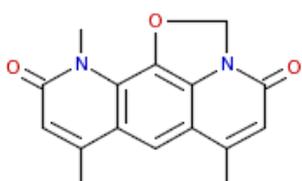
Cluster: 1522, Mitglieder: 44, Ringe: 1



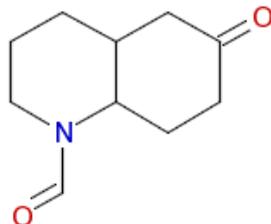
Cluster: 1523, Mitglieder: 47, Ringe: 2



Cluster: 1524, Mitglieder: 35, Ringe: 3



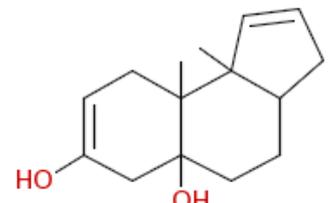
Cluster: 1525, Mitglieder: 33, Ringe: 4



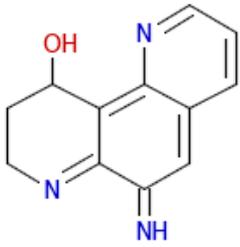
Cluster: 1526, Mitglieder: 26, Ringe: 2



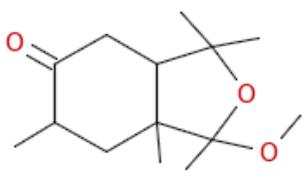
Cluster: 1527, Mitglieder: 18, Ringe: 1



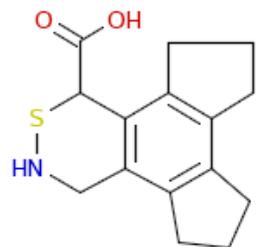
Cluster: 1528, Mitglieder: 44, Ringe: 3



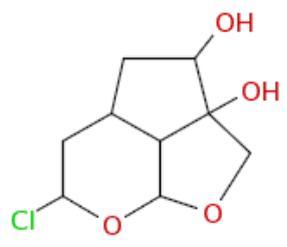
Cluster: 1529, Mitglieder: 4, Ringe: 3



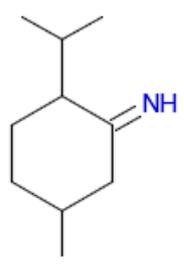
Cluster: 1530, Mitglieder: 46, Ringe: 2



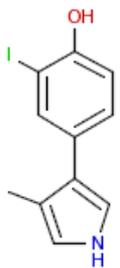
Cluster: 1531, Mitglieder: 22, Ringe: 4



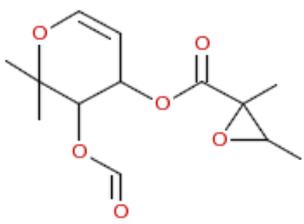
Cluster: 1532, Mitglieder: 14, Ringe: 3



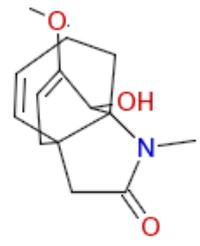
Cluster: 1533, Mitglieder: 47, Ringe: 1



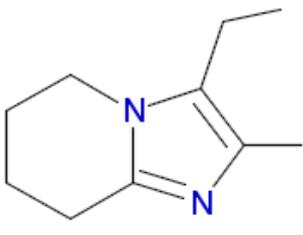
Cluster: 1534, Mitglieder: 31, Ringe: 2



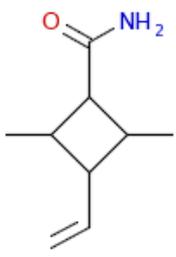
Cluster: 1535, Mitglieder: 28, Ringe: 2



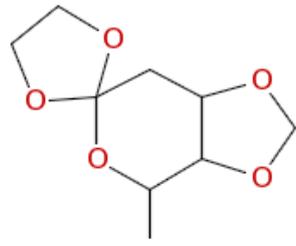
Cluster: 1536, Mitglieder: 16, Ringe: 3



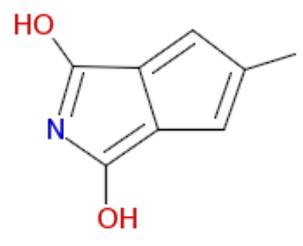
Cluster: 1537, Mitglieder: 5, Ringe: 2



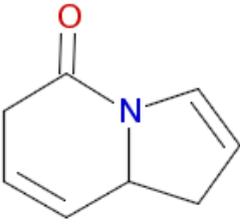
Cluster: 1538, Mitglieder: 152, Ringe: 1



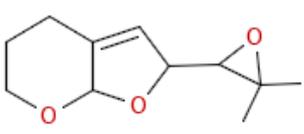
Cluster: 1539, Mitglieder: 18, Ringe: 3



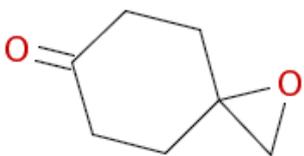
Cluster: 1540, Mitglieder: 3, Ringe: 2



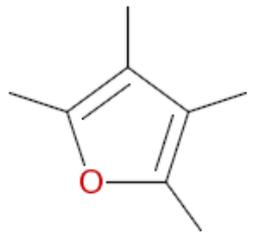
Cluster: 1541, Mitglieder: 46, Ringe: 2



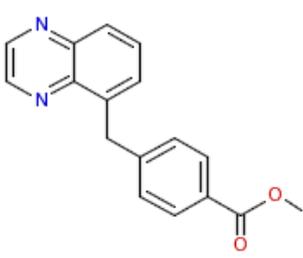
Cluster: 1542, Mitglieder: 23, Ringe: 3



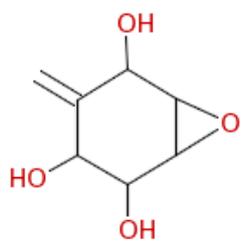
Cluster: 1543, Mitglieder: 34, Ringe: 2



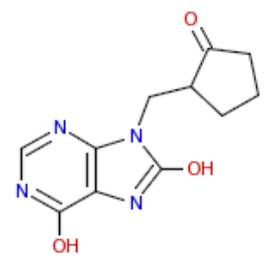
Cluster: 1544, Mitglieder: 27, Ringe: 1



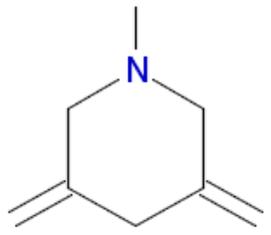
Cluster: 1545, Mitglieder: 87, Ringe: 3



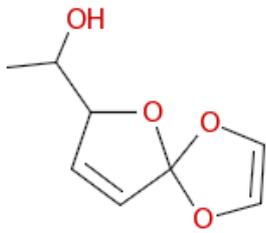
Cluster: 1546, Mitglieder: 41, Ringe: 2



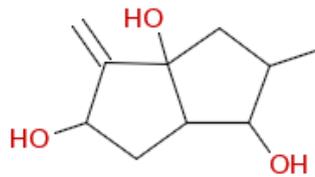
Cluster: 1547, Mitglieder: 5, Ringe: 3



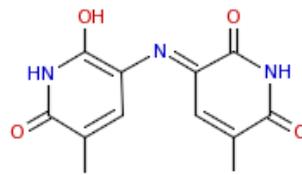
Cluster: 1548, Mitglieder: 13, Ringe: 1



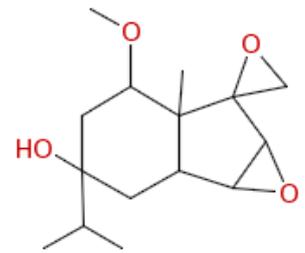
Cluster: 1549, Mitglieder: 44, Ringe: 2



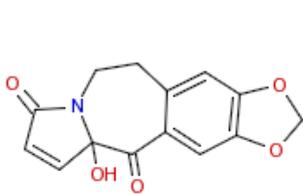
Cluster: 1550, Mitglieder: 83, Ringe: 2



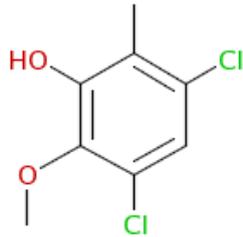
Cluster: 1551, Mitglieder: 7, Ringe: 2



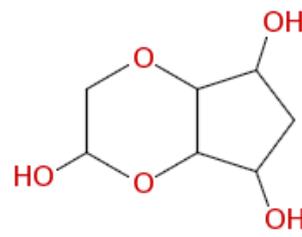
Cluster: 1552, Mitglieder: 41, Ringe: 4



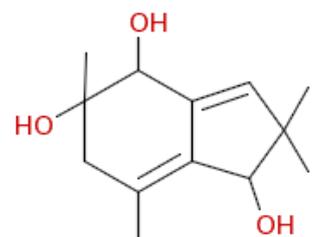
Cluster: 1553, Mitglieder: 282, Ringe: 4



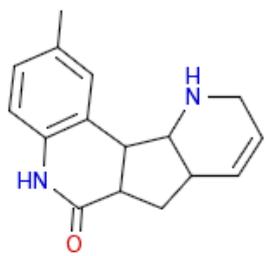
Cluster: 1554, Mitglieder: 191, Ringe: 1



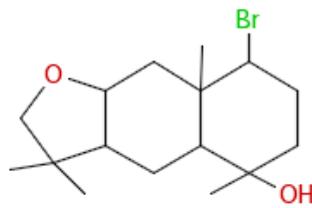
Cluster: 1555, Mitglieder: 37, Ringe: 2



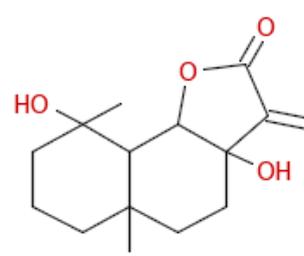
Cluster: 1556, Mitglieder: 11, Ringe: 2



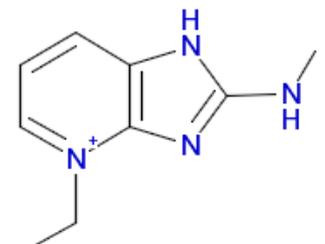
Cluster: 1557, Mitglieder: 84, Ringe: 4



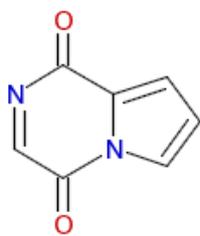
Cluster: 1558, Mitglieder: 32, Ringe: 3



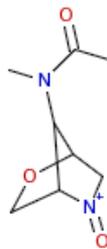
Cluster: 1559, Mitglieder: 241, Ringe: 3



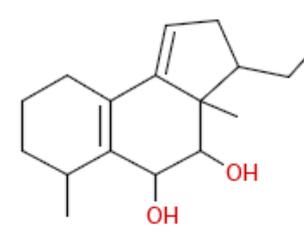
Cluster: 1560, Mitglieder: 3, Ringe: 2



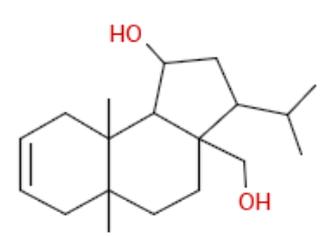
Cluster: 1561, Mitglieder: 24, Ringe: 2



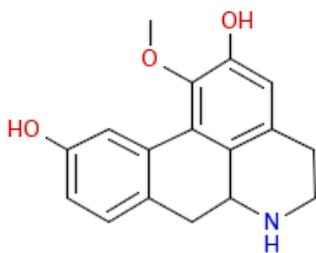
Cluster: 1562, Mitglieder: 13, Ringe: 2



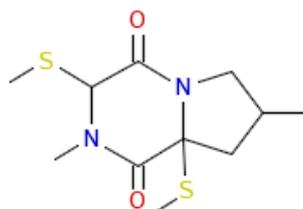
Cluster: 1563, Mitglieder: 72, Ringe: 3



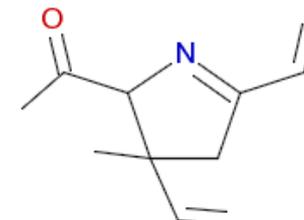
Cluster: 1564, Mitglieder: 111, Ringe: 3



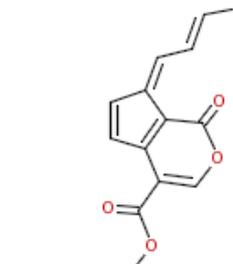
Cluster: 1565, Mitglieder: 126, Ringe: 4



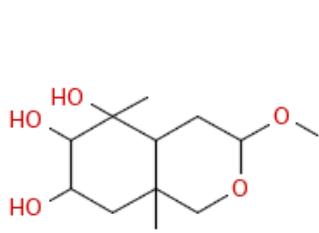
Cluster: 1566, Mitglieder: 23, Ringe: 2



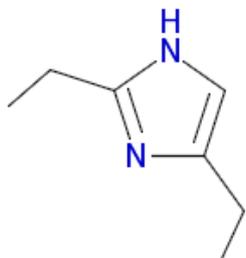
Cluster: 1567, Mitglieder: 33, Ringe: 1



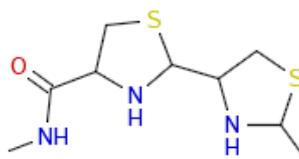
Cluster: 1568, Mitglieder: 18, Ringe: 2



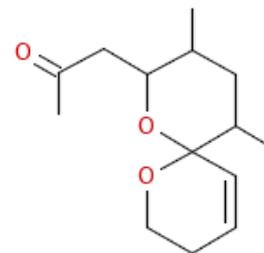
Cluster: 1569, Mitglieder: 81, Ringe: 2



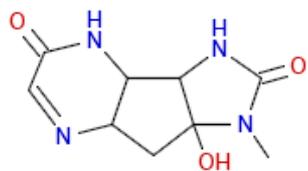
Cluster: 1570, Mitglieder: 7, Ringe: 1



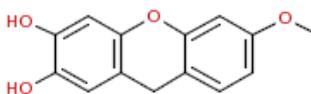
Cluster: 1571, Mitglieder: 5, Ringe: 2



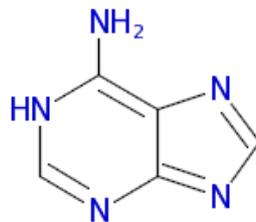
Cluster: 1572, Mitglieder: 48, Ringe: 2



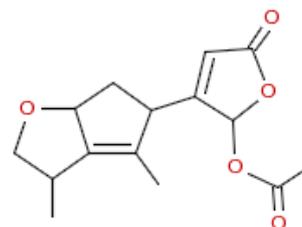
Cluster: 1573, Mitglieder: 10, Ringe: 3



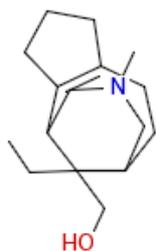
Cluster: 1574, Mitglieder: 249, Ringe: 3



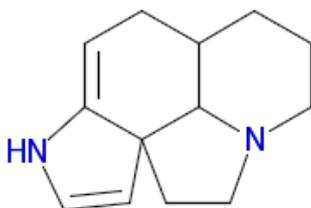
Cluster: 1575, Mitglieder: 3, Ringe: 2



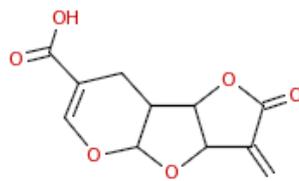
Cluster: 1576, Mitglieder: 38, Ringe: 3



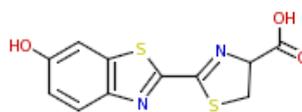
Cluster: 1577, Mitglieder: 62, Ringe: 3



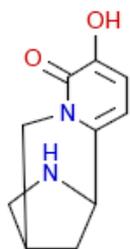
Cluster: 1578, Mitglieder: 65, Ringe: 4



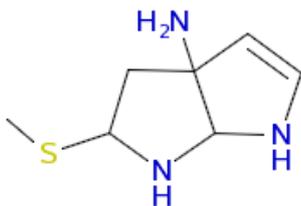
Cluster: 1579, Mitglieder: 28, Ringe: 3



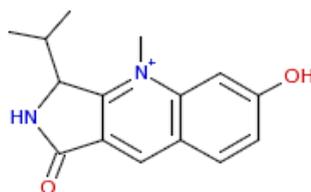
Cluster: 1580, Mitglieder: 10, Ringe: 3



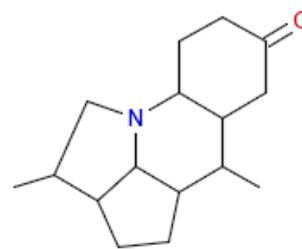
Cluster: 1581, Mitglieder: 5, Ringe: 3



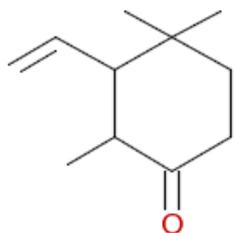
Cluster: 1582, Mitglieder: 15, Ringe: 2



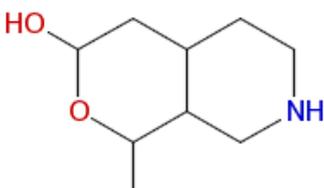
Cluster: 1583, Mitglieder: 16, Ringe: 3



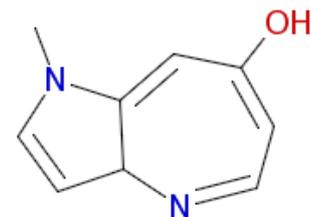
Cluster: 1584, Mitglieder: 17, Ringe: 4



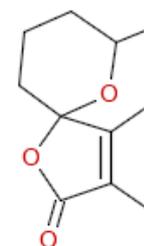
Cluster: 1585, Mitglieder: 184, Ringe: 1



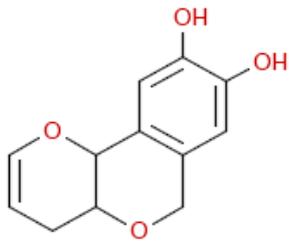
Cluster: 1586, Mitglieder: 191, Ringe: 2



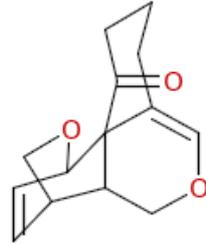
Cluster: 1587, Mitglieder: 3, Ringe: 2



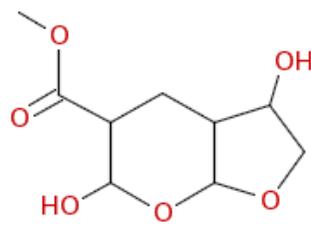
Cluster: 1588, Mitglieder: 71, Ringe: 2



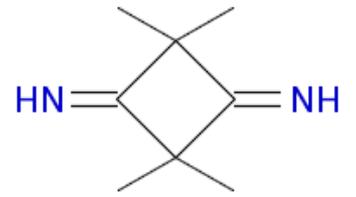
Cluster: 1589, Mitglieder: 154, Ringe: 3



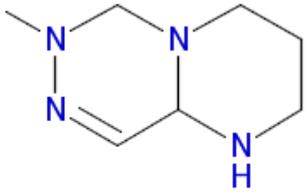
Cluster: 1590, Mitglieder: 11, Ringe: 4



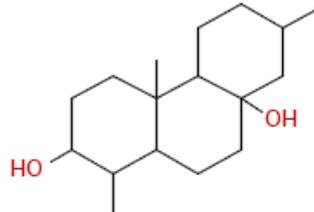
Cluster: 1591, Mitglieder: 65, Ringe: 2



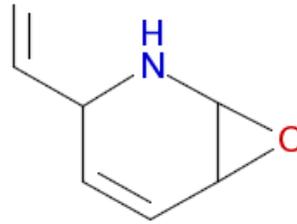
Cluster: 1592, Mitglieder: 2, Ringe: 1



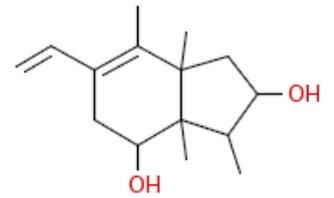
Cluster: 1593, Mitglieder: 1, Ringe: 2



Cluster: 1594, Mitglieder: 246, Ringe: 3



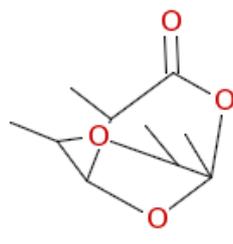
Cluster: 1595, Mitglieder: 5, Ringe: 2



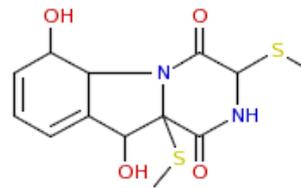
Cluster: 1596, Mitglieder: 63, Ringe: 2



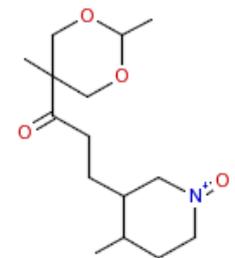
Cluster: 1597, Mitglieder: 11, Ringe: 3



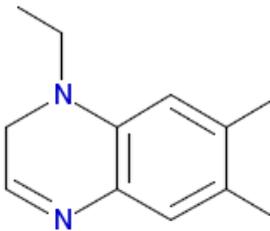
Cluster: 1598, Mitglieder: 6, Ringe: 2



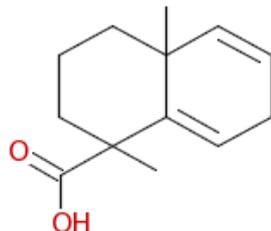
Cluster: 1599, Mitglieder: 20, Ringe: 3



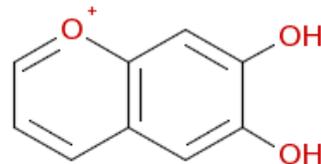
Cluster: 1600, Mitglieder: 31, Ringe: 2



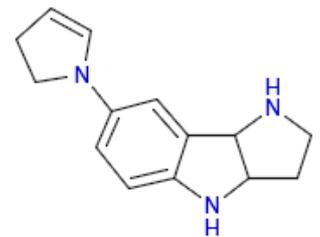
Cluster: 1601, Mitglieder: 11, Ringe: 2



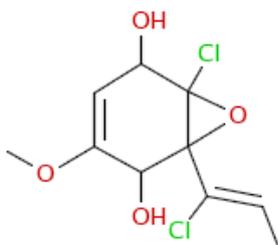
Cluster: 1602, Mitglieder: 61, Ringe: 2



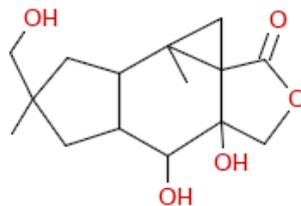
Cluster: 1603, Mitglieder: 3, Ringe: 2



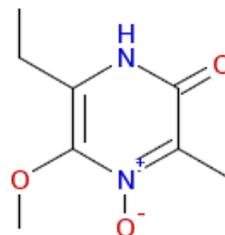
Cluster: 1604, Mitglieder: 23, Ringe: 4



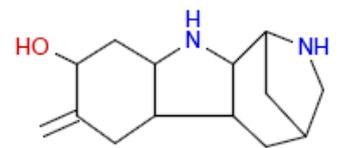
Cluster: 1605, Mitglieder: 9, Ringe: 2



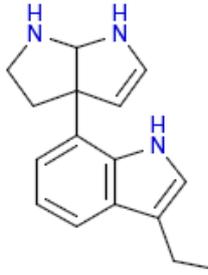
Cluster: 1606, Mitglieder: 103, Ringe: 4



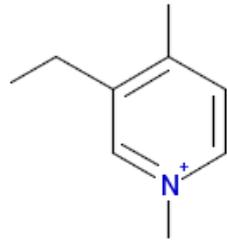
Cluster: 1607, Mitglieder: 5, Ringe: 1



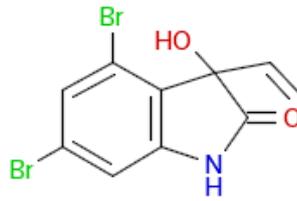
Cluster: 1608, Mitglieder: 11, Ringe: 4



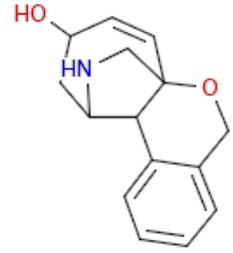
Cluster: 1609, Mitglieder: 62, Ringe: 4



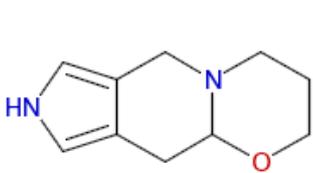
Cluster: 1610, Mitglieder: 41, Ringe: 1



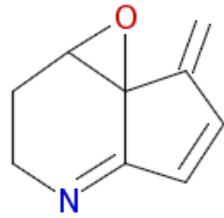
Cluster: 1611, Mitglieder: 15, Ringe: 2



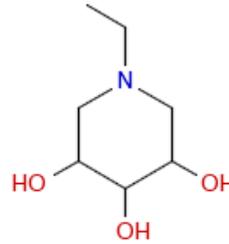
Cluster: 1612, Mitglieder: 63, Ringe: 4



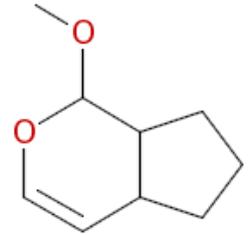
Cluster: 1613, Mitglieder: 3, Ringe: 3



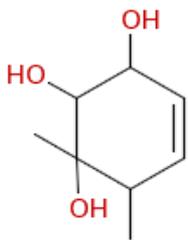
Cluster: 1614, Mitglieder: 8, Ringe: 3



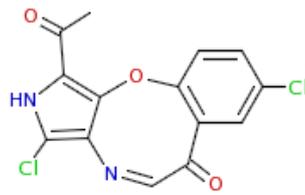
Cluster: 1615, Mitglieder: 7, Ringe: 1



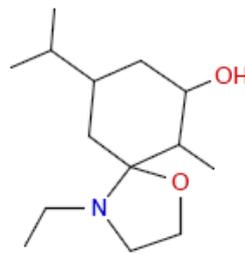
Cluster: 1616, Mitglieder: 50, Ringe: 2



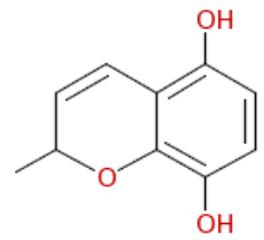
Cluster: 1617, Mitglieder: 76, Ringe: 1



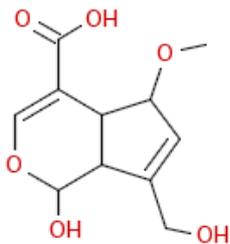
Cluster: 1618, Mitglieder: 6, Ringe: 3



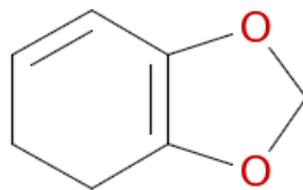
Cluster: 1619, Mitglieder: 42, Ringe: 2



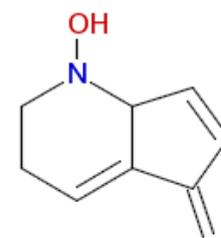
Cluster: 1620, Mitglieder: 235, Ringe: 2



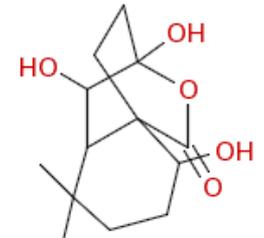
Cluster: 1621, Mitglieder: 96, Ringe: 2



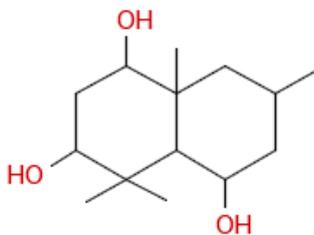
Cluster: 1622, Mitglieder: 3, Ringe: 2



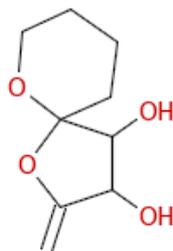
Cluster: 1623, Mitglieder: 3, Ringe: 2



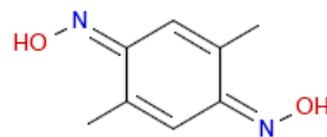
Cluster: 1624, Mitglieder: 382, Ringe: 3



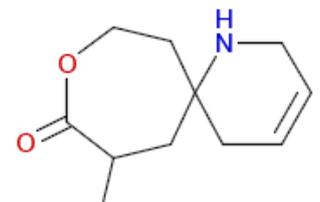
Cluster: 1625, Mitglieder: 122, Ringe: 2



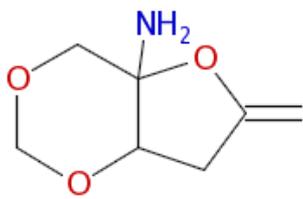
Cluster: 1626, Mitglieder: 52, Ringe: 2



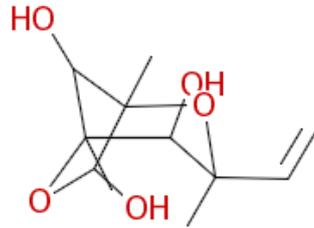
Cluster: 1627, Mitglieder: 12, Ringe: 1



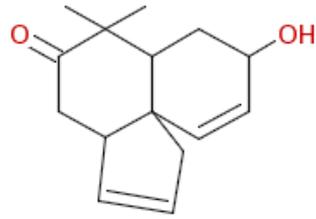
Cluster: 1628, Mitglieder: 69, Ringe: 2



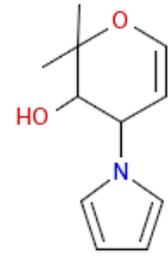
Cluster: 1629, Mitglieder: 9, Ringe: 2



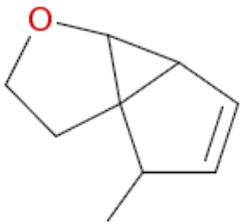
Cluster: 1630, Mitglieder: 25, Ringe: 2



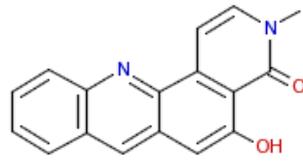
Cluster: 1631, Mitglieder: 118, Ringe: 3



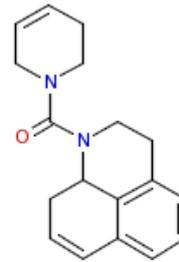
Cluster: 1632, Mitglieder: 53, Ringe: 2



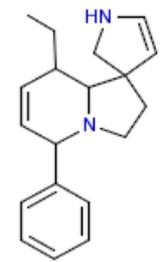
Cluster: 1633, Mitglieder: 32, Ringe: 3



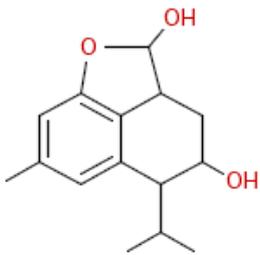
Cluster: 1634, Mitglieder: 51, Ringe: 4



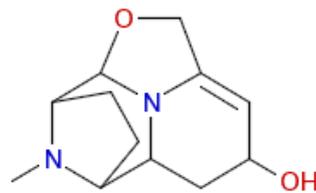
Cluster: 1635, Mitglieder: 44, Ringe: 4



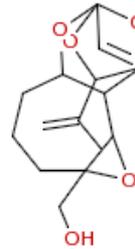
Cluster: 1636, Mitglieder: 31, Ringe: 4



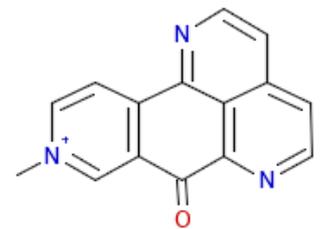
Cluster: 1637, Mitglieder: 98, Ringe: 3



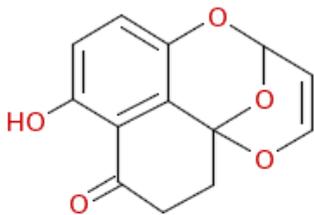
Cluster: 1638, Mitglieder: 16, Ringe: 4



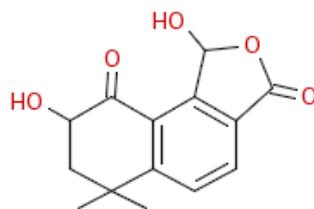
Cluster: 1639, Mitglieder: 46, Ringe: 4



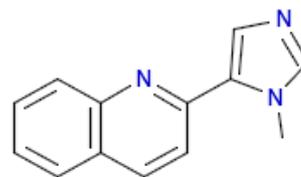
Cluster: 1640, Mitglieder: 42, Ringe: 4



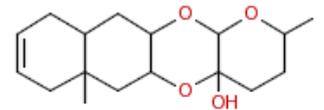
Cluster: 1641, Mitglieder: 88, Ringe: 4



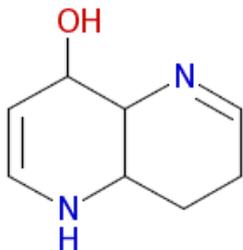
Cluster: 1642, Mitglieder: 41, Ringe: 3



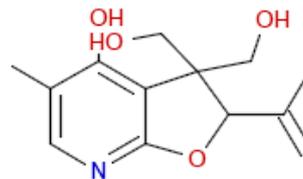
Cluster: 1643, Mitglieder: 36, Ringe: 3



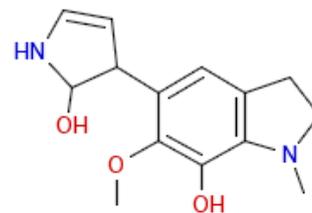
Cluster: 1644, Mitglieder: 122, Ringe: 4



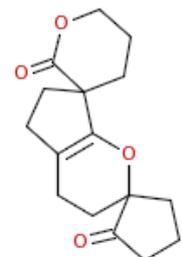
Cluster: 1645, Mitglieder: 4, Ringe: 2



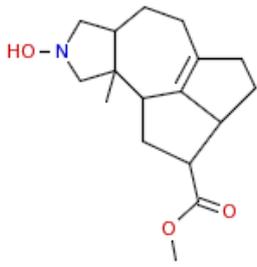
Cluster: 1646, Mitglieder: 14, Ringe: 2



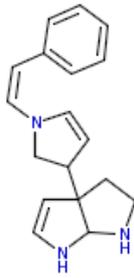
Cluster: 1647, Mitglieder: 104, Ringe: 3



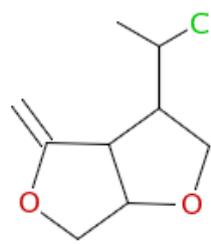
Cluster: 1648, Mitglieder: 11, Ringe: 4



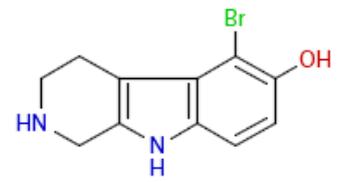
Cluster: 1649, Mitglieder: 25, Ringe: 4



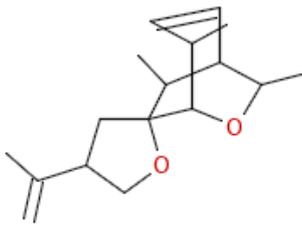
Cluster: 1650, Mitglieder: 23, Ringe: 4



Cluster: 1651, Mitglieder: 7, Ringe: 2



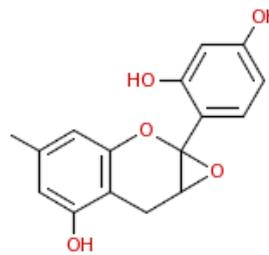
Cluster: 1652, Mitglieder: 30, Ringe: 3



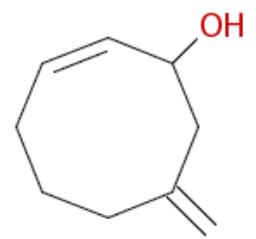
Cluster: 1653, Mitglieder: 21, Ringe: 3



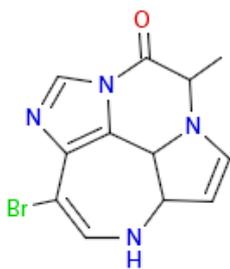
Cluster: 1654, Mitglieder: 22, Ringe: 3



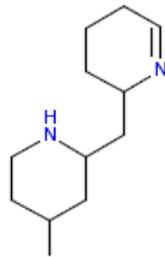
Cluster: 1655, Mitglieder: 273, Ringe: 4



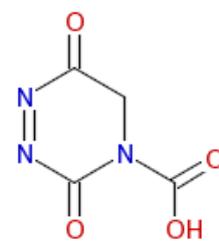
Cluster: 1656, Mitglieder: 44, Ringe: 1



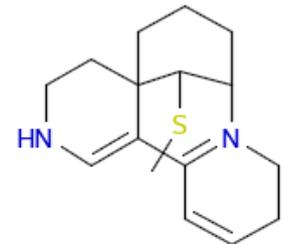
Cluster: 1657, Mitglieder: 11, Ringe: 4



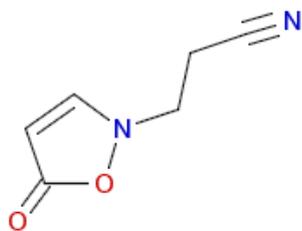
Cluster: 1658, Mitglieder: 25, Ringe: 2



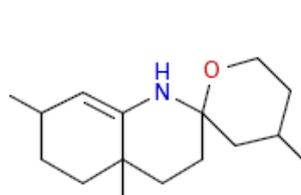
Cluster: 1659, Mitglieder: 2, Ringe: 1



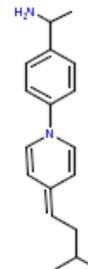
Cluster: 1660, Mitglieder: 17, Ringe: 4



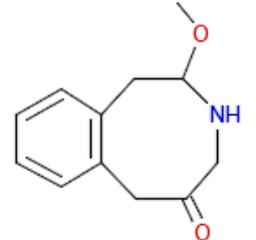
Cluster: 1661, Mitglieder: 8, Ringe: 1



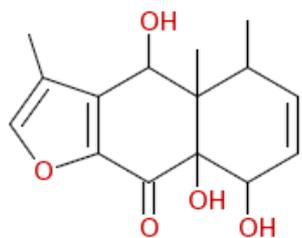
Cluster: 1662, Mitglieder: 44, Ringe: 3



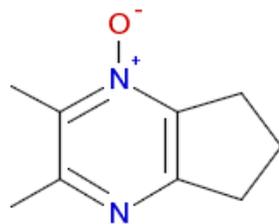
Cluster: 1663, Mitglieder: 37, Ringe: 2



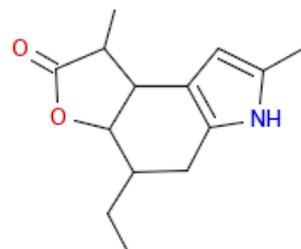
Cluster: 1664, Mitglieder: 46, Ringe: 2



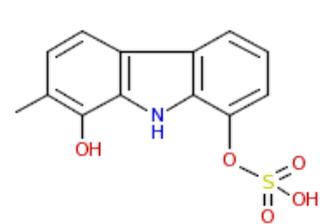
Cluster: 1665, Mitglieder: 122, Ringe: 3



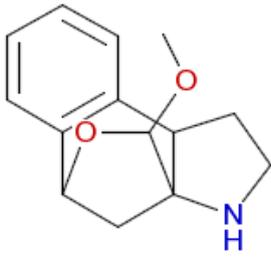
Cluster: 1666, Mitglieder: 2, Ringe: 2



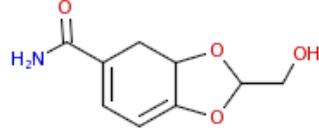
Cluster: 1667, Mitglieder: 10, Ringe: 3



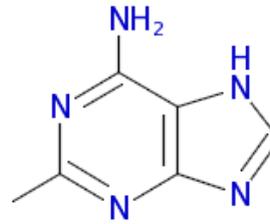
Cluster: 1668, Mitglieder: 146, Ringe: 3



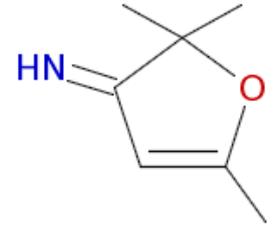
Cluster: 1669, Mitglieder: 44, Ringe: 4



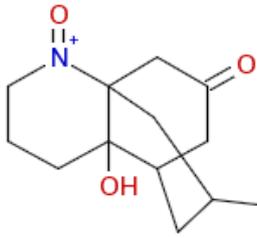
Cluster: 1670, Mitglieder: 19, Ringe: 2



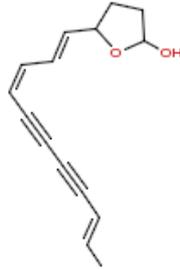
Cluster: 1671, Mitglieder: 7, Ringe: 2



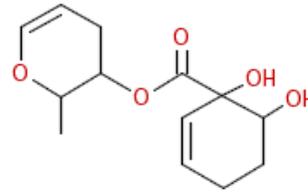
Cluster: 1672, Mitglieder: 16, Ringe: 1



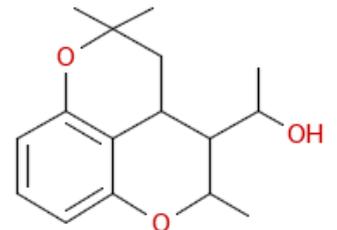
Cluster: 1673, Mitglieder: 22, Ringe: 3



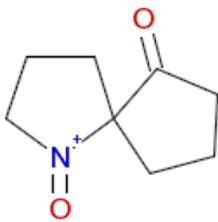
Cluster: 1674, Mitglieder: 78, Ringe: 1



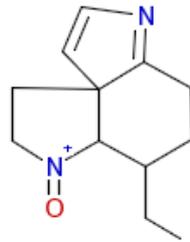
Cluster: 1675, Mitglieder: 157, Ringe: 2



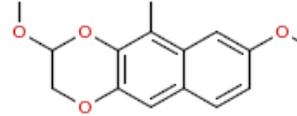
Cluster: 1676, Mitglieder: 92, Ringe: 3



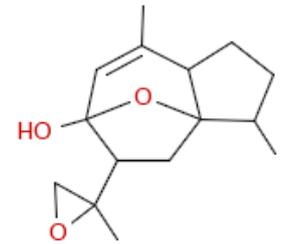
Cluster: 1677, Mitglieder: 5, Ringe: 2



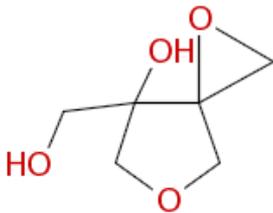
Cluster: 1678, Mitglieder: 15, Ringe: 3



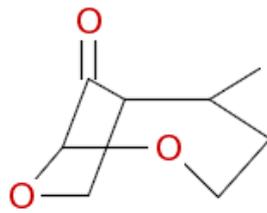
Cluster: 1679, Mitglieder: 42, Ringe: 3



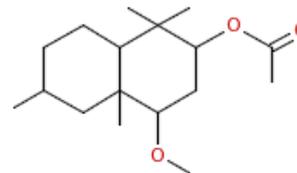
Cluster: 1680, Mitglieder: 59, Ringe: 4



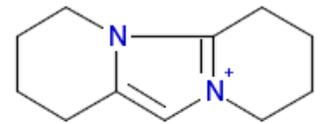
Cluster: 1681, Mitglieder: 13, Ringe: 2



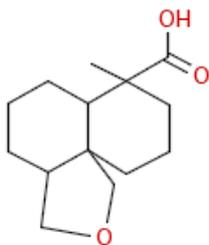
Cluster: 1682, Mitglieder: 32, Ringe: 2



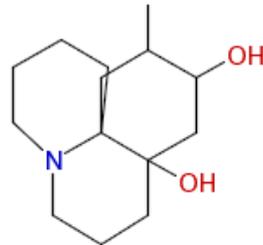
Cluster: 1683, Mitglieder: 515, Ringe: 2



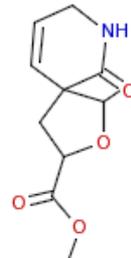
Cluster: 1684, Mitglieder: 1, Ringe: 3



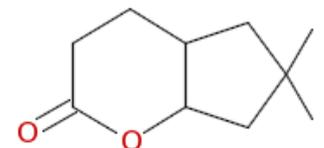
Cluster: 1685, Mitglieder: 148, Ringe: 3



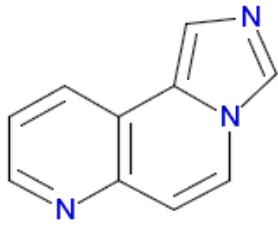
Cluster: 1686, Mitglieder: 51, Ringe: 3



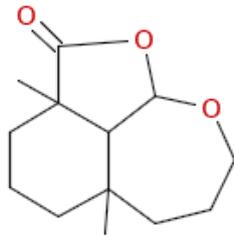
Cluster: 1687, Mitglieder: 39, Ringe: 2



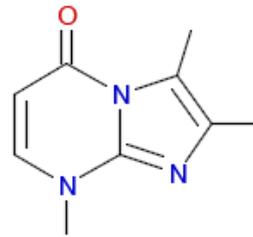
Cluster: 1688, Mitglieder: 391, Ringe: 2



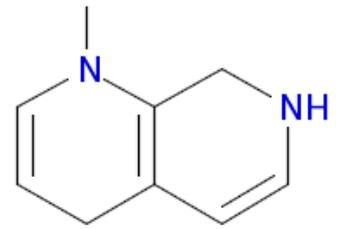
Cluster: 1689, Mitglieder: 24, Ringe: 3



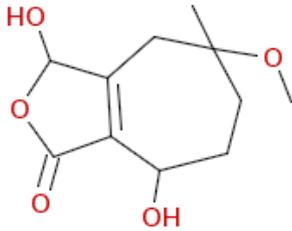
Cluster: 1690, Mitglieder: 46, Ringe: 3



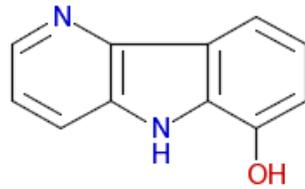
Cluster: 1691, Mitglieder: 4, Ringe: 2



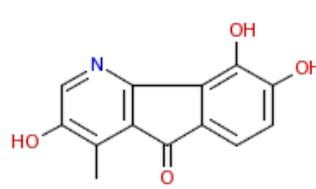
Cluster: 1692, Mitglieder: 3, Ringe: 2



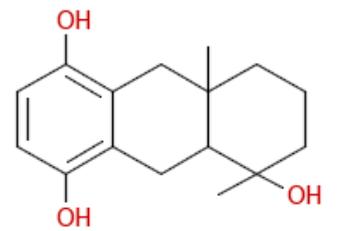
Cluster: 1693, Mitglieder: 124, Ringe: 2



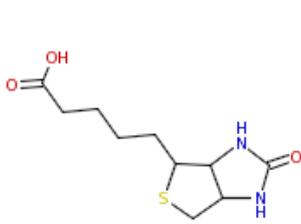
Cluster: 1694, Mitglieder: 24, Ringe: 3



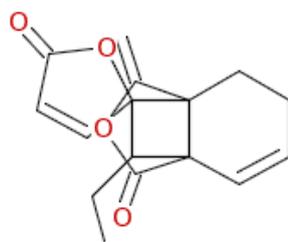
Cluster: 1695, Mitglieder: 50, Ringe: 3



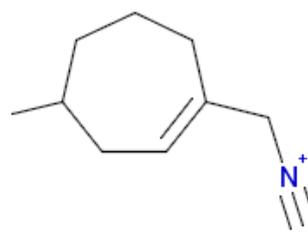
Cluster: 1696, Mitglieder: 44, Ringe: 3



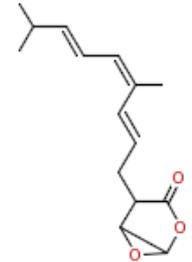
Cluster: 1697, Mitglieder: 68, Ringe: 2



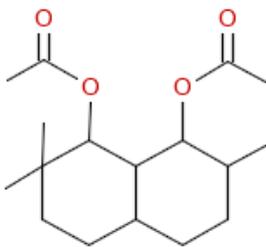
Cluster: 1698, Mitglieder: 58, Ringe: 4



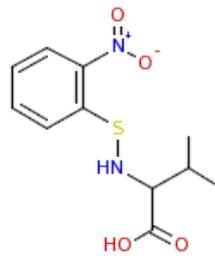
Cluster: 1699, Mitglieder: 13, Ringe: 1



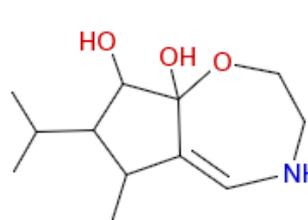
Cluster: 1700, Mitglieder: 32, Ringe: 2



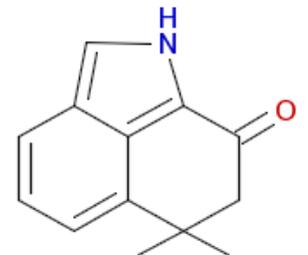
Cluster: 1701, Mitglieder: 208, Ringe: 2



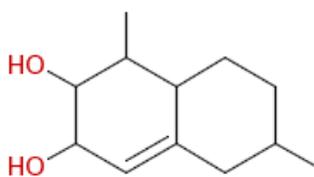
Cluster: 1702, Mitglieder: 66, Ringe: 1



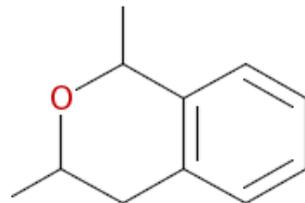
Cluster: 1703, Mitglieder: 9, Ringe: 2



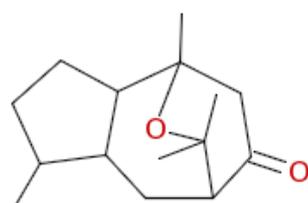
Cluster: 1704, Mitglieder: 37, Ringe: 3



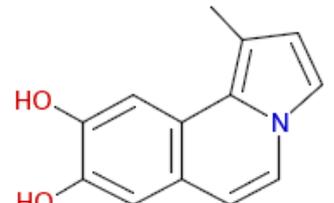
Cluster: 1705, Mitglieder: 103, Ringe: 2



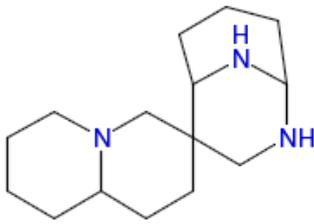
Cluster: 1706, Mitglieder: 117, Ringe: 2



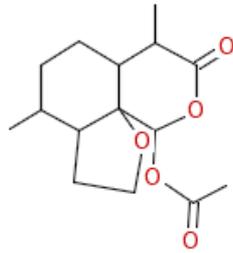
Cluster: 1707, Mitglieder: 49, Ringe: 3



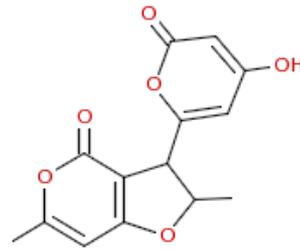
Cluster: 1708, Mitglieder: 9, Ringe: 3



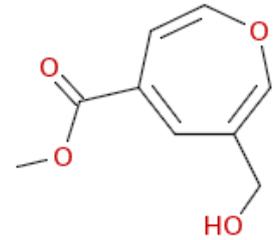
Cluster: 1709, Mitglieder: 42, Ringe: 4



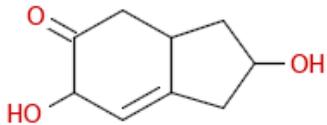
Cluster: 1710, Mitglieder: 48, Ringe: 3



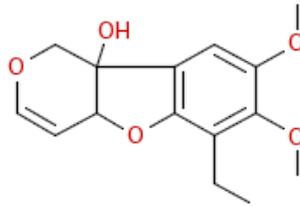
Cluster: 1711, Mitglieder: 18, Ringe: 3



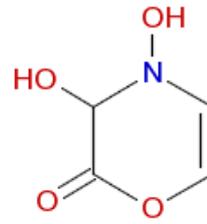
Cluster: 1712, Mitglieder: 18, Ringe: 1



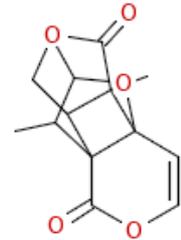
Cluster: 1713, Mitglieder: 107, Ringe: 2



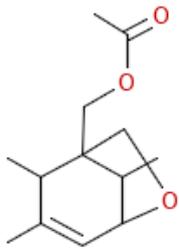
Cluster: 1714, Mitglieder: 119, Ringe: 3



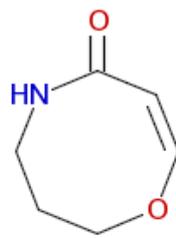
Cluster: 1715, Mitglieder: 12, Ringe: 1



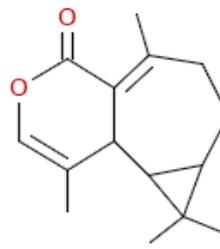
Cluster: 1716, Mitglieder: 11, Ringe: 4



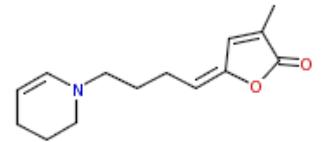
Cluster: 1717, Mitglieder: 32, Ringe: 2



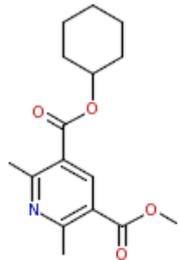
Cluster: 1718, Mitglieder: 19, Ringe: 1



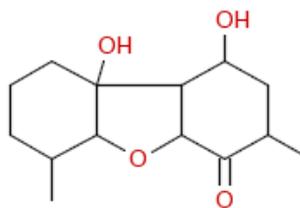
Cluster: 1719, Mitglieder: 59, Ringe: 3



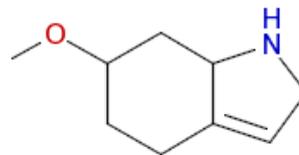
Cluster: 1720, Mitglieder: 30, Ringe: 2



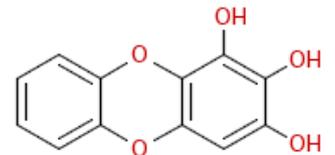
Cluster: 1721, Mitglieder: 27, Ringe: 2



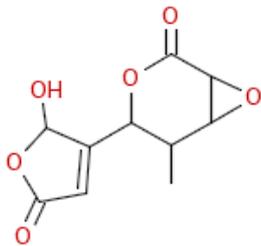
Cluster: 1722, Mitglieder: 128, Ringe: 3



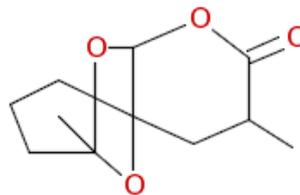
Cluster: 1723, Mitglieder: 58, Ringe: 2



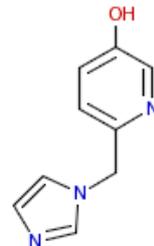
Cluster: 1724, Mitglieder: 11, Ringe: 3



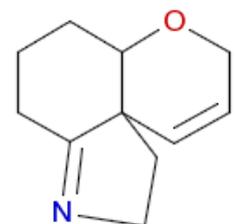
Cluster: 1725, Mitglieder: 105, Ringe: 3



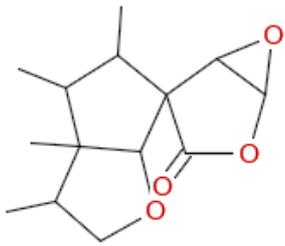
Cluster: 1726, Mitglieder: 32, Ringe: 3



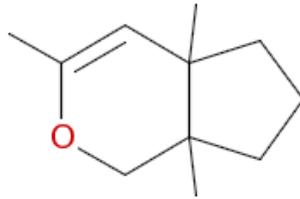
Cluster: 1727, Mitglieder: 15, Ringe: 2



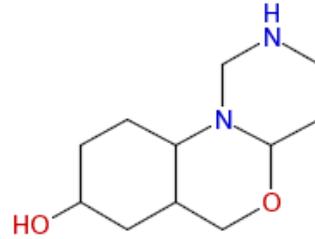
Cluster: 1728, Mitglieder: 3, Ringe: 3



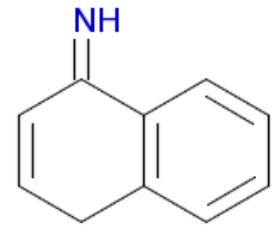
Cluster: 1729, Mitglieder: 28, Ringe: 4



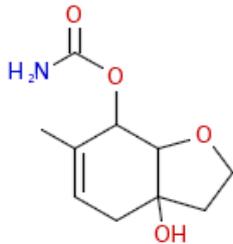
Cluster: 1730, Mitglieder: 28, Ringe: 2



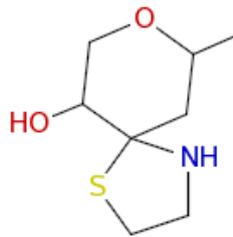
Cluster: 1731, Mitglieder: 10, Ringe: 3



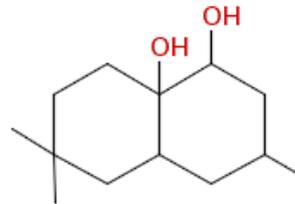
Cluster: 1732, Mitglieder: 24, Ringe: 2



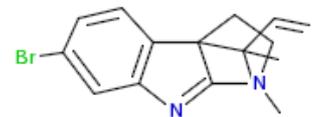
Cluster: 1733, Mitglieder: 31, Ringe: 2



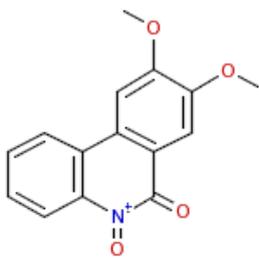
Cluster: 1734, Mitglieder: 85, Ringe: 2



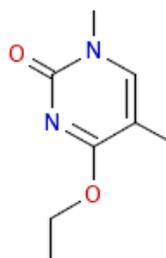
Cluster: 1735, Mitglieder: 78, Ringe: 2



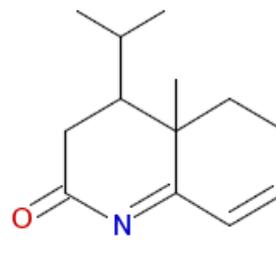
Cluster: 1736, Mitglieder: 23, Ringe: 3



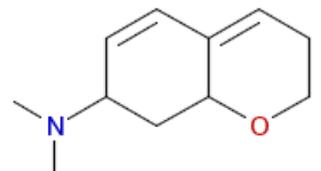
Cluster: 1737, Mitglieder: 20, Ringe: 3



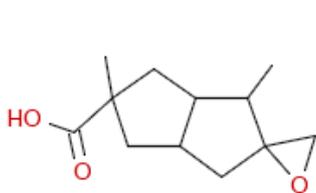
Cluster: 1738, Mitglieder: 15, Ringe: 1



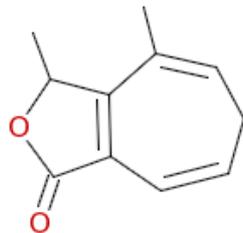
Cluster: 1739, Mitglieder: 36, Ringe: 2



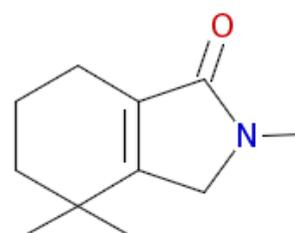
Cluster: 1740, Mitglieder: 16, Ringe: 2



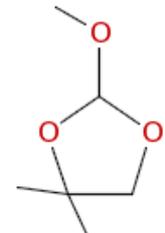
Cluster: 1741, Mitglieder: 149, Ringe: 3



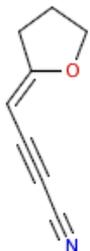
Cluster: 1742, Mitglieder: 43, Ringe: 2



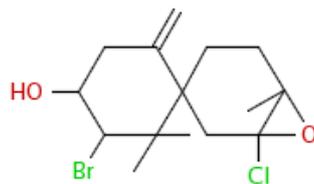
Cluster: 1743, Mitglieder: 52, Ringe: 2



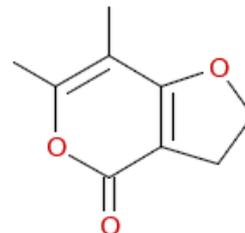
Cluster: 1744, Mitglieder: 4, Ringe: 1



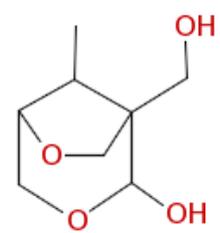
Cluster: 1745, Mitglieder: 1, Ringe: 1



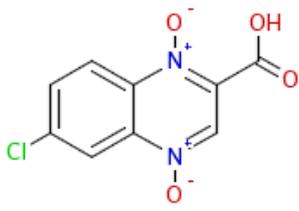
Cluster: 1746, Mitglieder: 28, Ringe: 3



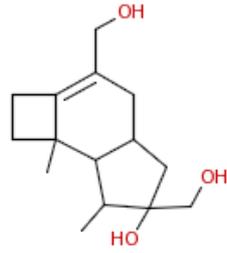
Cluster: 1747, Mitglieder: 28, Ringe: 2



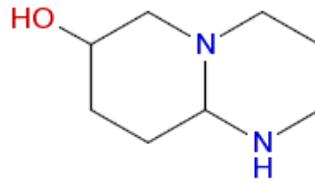
Cluster: 1748, Mitglieder: 72, Ringe: 2



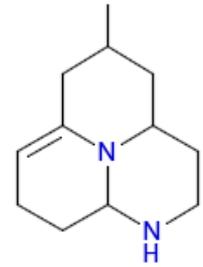
Cluster: 1749, Mitglieder: 9, Ringe: 2



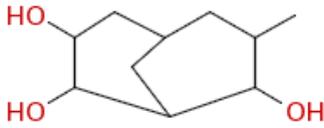
Cluster: 1750, Mitglieder: 28, Ringe: 3



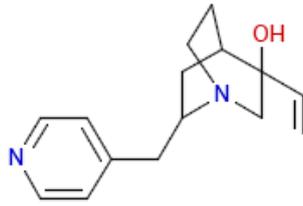
Cluster: 1751, Mitglieder: 11, Ringe: 2



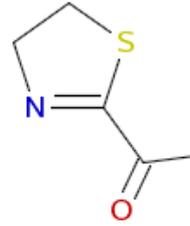
Cluster: 1752, Mitglieder: 6, Ringe: 3



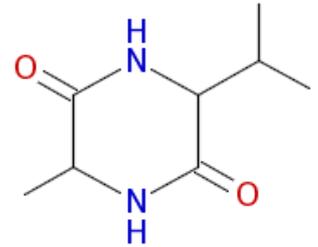
Cluster: 1753, Mitglieder: 74, Ringe: 2



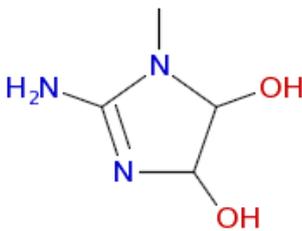
Cluster: 1754, Mitglieder: 54, Ringe: 3



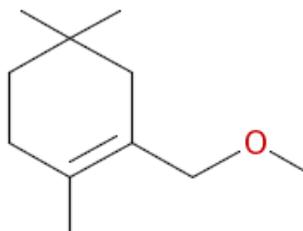
Cluster: 1755, Mitglieder: 8, Ringe: 1



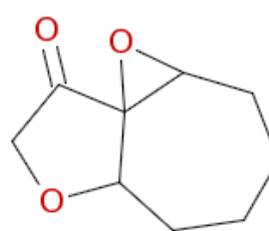
Cluster: 1756, Mitglieder: 78, Ringe: 1



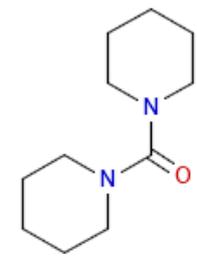
Cluster: 1757, Mitglieder: 16, Ringe: 1



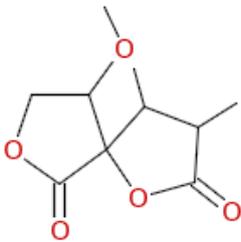
Cluster: 1758, Mitglieder: 20, Ringe: 1



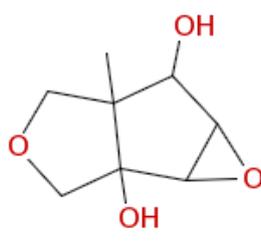
Cluster: 1759, Mitglieder: 13, Ringe: 3



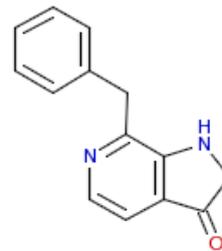
Cluster: 1760, Mitglieder: 20, Ringe: 2



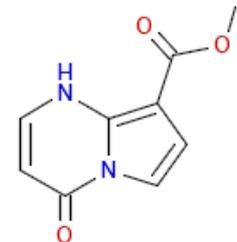
Cluster: 1761, Mitglieder: 36, Ringe: 2



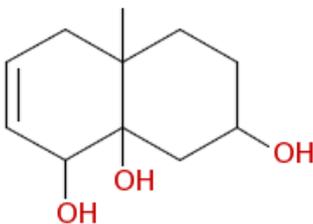
Cluster: 1762, Mitglieder: 38, Ringe: 3



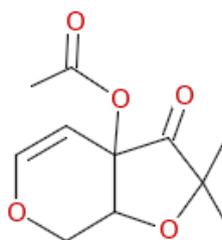
Cluster: 1763, Mitglieder: 30, Ringe: 3



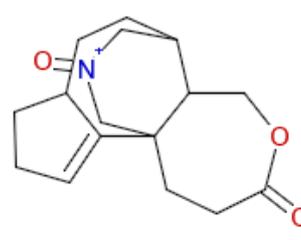
Cluster: 1764, Mitglieder: 16, Ringe: 2



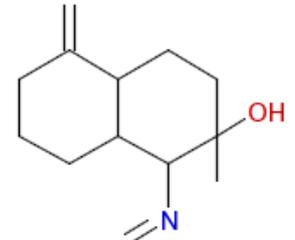
Cluster: 1765, Mitglieder: 157, Ringe: 2



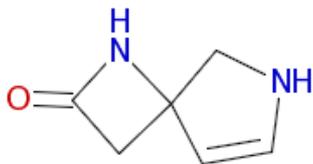
Cluster: 1766, Mitglieder: 5, Ringe: 2



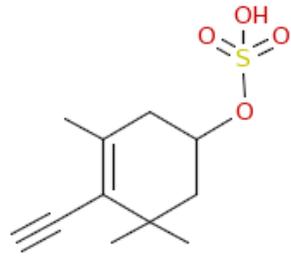
Cluster: 1767, Mitglieder: 40, Ringe: 4



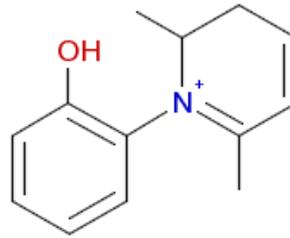
Cluster: 1768, Mitglieder: 104, Ringe: 2



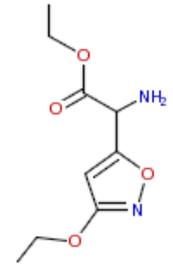
Cluster: 1769, Mitglieder: 42, Ringe: 2



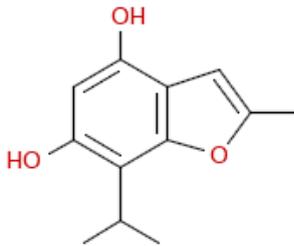
Cluster: 1770, Mitglieder: 47, Ringe: 1



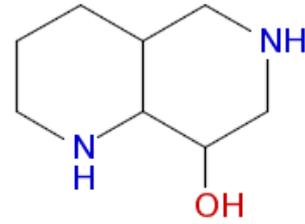
Cluster: 1771, Mitglieder: 4, Ringe: 2



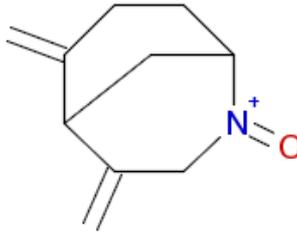
Cluster: 1772, Mitglieder: 9, Ringe: 1



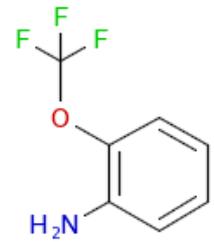
Cluster: 1773, Mitglieder: 90, Ringe: 2



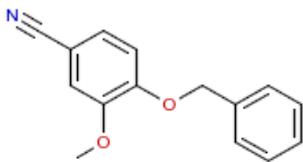
Cluster: 1774, Mitglieder: 52, Ringe: 2



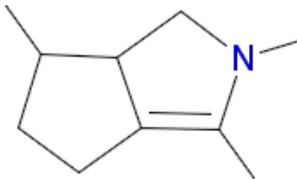
Cluster: 1775, Mitglieder: 16, Ringe: 2



Cluster: 1776, Mitglieder: 32, Ringe: 1



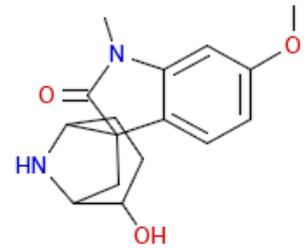
Cluster: 1777, Mitglieder: 219, Ringe: 2



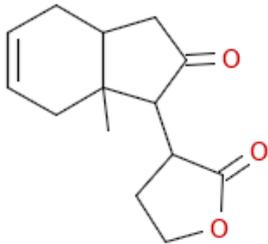
Cluster: 1778, Mitglieder: 33, Ringe: 2



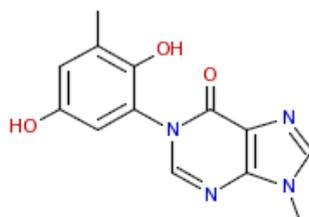
Cluster: 1779, Mitglieder: 8, Ringe: 1



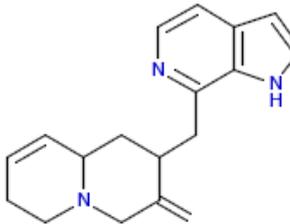
Cluster: 1780, Mitglieder: 137, Ringe: 4



Cluster: 1781, Mitglieder: 76, Ringe: 3



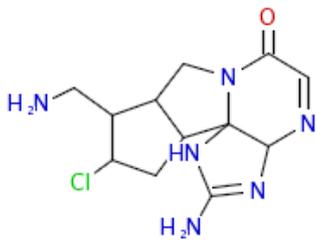
Cluster: 1782, Mitglieder: 12, Ringe: 3



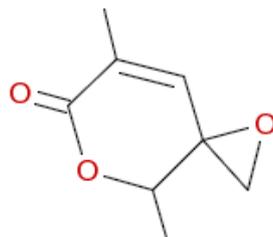
Cluster: 1783, Mitglieder: 76, Ringe: 4



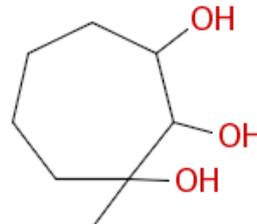
Cluster: 1784, Mitglieder: 57, Ringe: 4



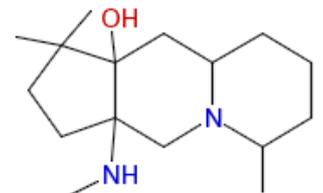
Cluster: 1785, Mitglieder: 8, Ringe: 4



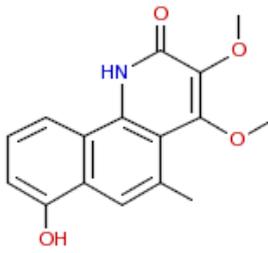
Cluster: 1786, Mitglieder: 57, Ringe: 2



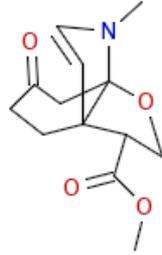
Cluster: 1787, Mitglieder: 63, Ringe: 1



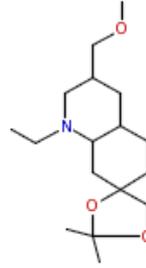
Cluster: 1788, Mitglieder: 10, Ringe: 3



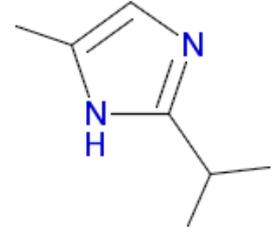
Cluster: 1789, Mitglieder: 28, Ringe: 3



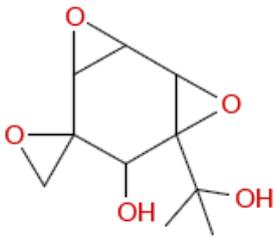
Cluster: 1790, Mitglieder: 38, Ringe: 3



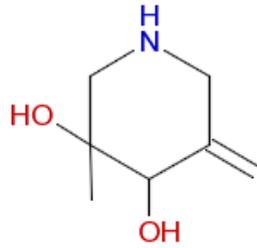
Cluster: 1791, Mitglieder: 88, Ringe: 3



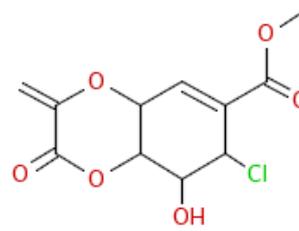
Cluster: 1792, Mitglieder: 15, Ringe: 1



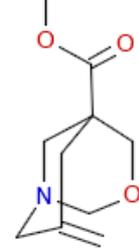
Cluster: 1793, Mitglieder: 38, Ringe: 4



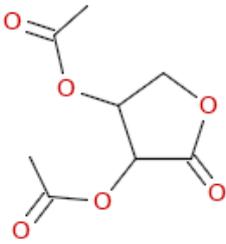
Cluster: 1794, Mitglieder: 7, Ringe: 1



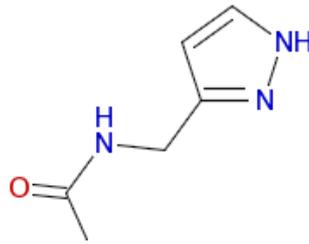
Cluster: 1795, Mitglieder: 24, Ringe: 2



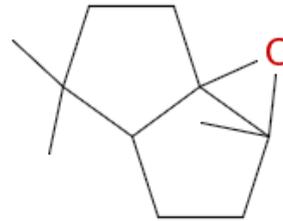
Cluster: 1796, Mitglieder: 10, Ringe: 2



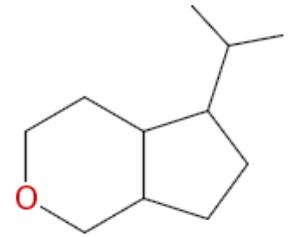
Cluster: 1797, Mitglieder: 57, Ringe: 1



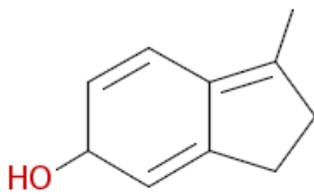
Cluster: 1798, Mitglieder: 13, Ringe: 1



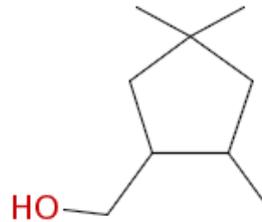
Cluster: 1799, Mitglieder: 83, Ringe: 3



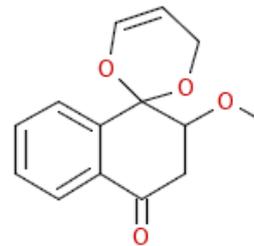
Cluster: 1800, Mitglieder: 95, Ringe: 2



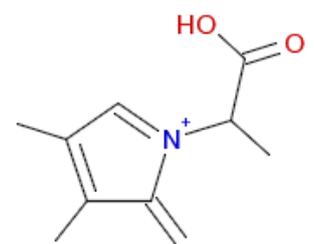
Cluster: 1801, Mitglieder: 25, Ringe: 2



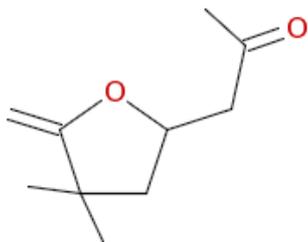
Cluster: 1802, Mitglieder: 265, Ringe: 1



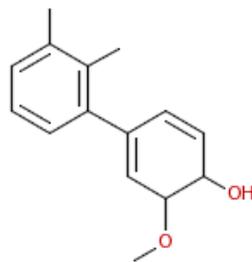
Cluster: 1803, Mitglieder: 50, Ringe: 3



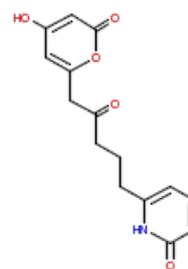
Cluster: 1804, Mitglieder: 2, Ringe: 1



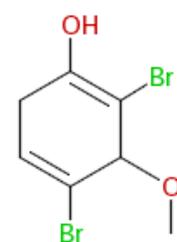
Cluster: 1805, Mitglieder: 77, Ringe: 1



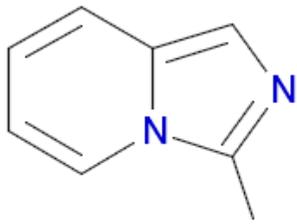
Cluster: 1806, Mitglieder: 25, Ringe: 2



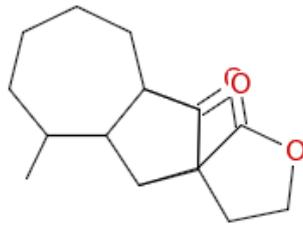
Cluster: 1807, Mitglieder: 12, Ringe: 2



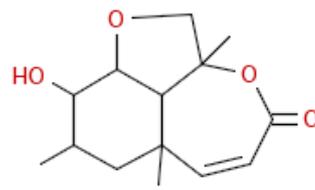
Cluster: 1808, Mitglieder: 7, Ringe: 1



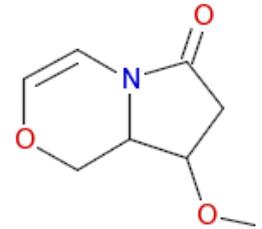
Cluster: 1809, Mitglieder: 3, Ringe: 2



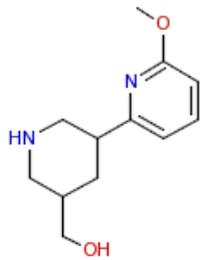
Cluster: 1810, Mitglieder: 72, Ringe: 4



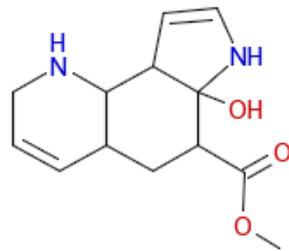
Cluster: 1811, Mitglieder: 150, Ringe: 3



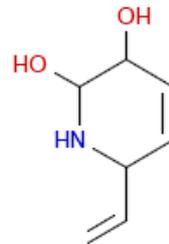
Cluster: 1812, Mitglieder: 4, Ringe: 2



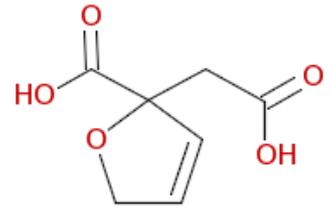
Cluster: 1813, Mitglieder: 33, Ringe: 2



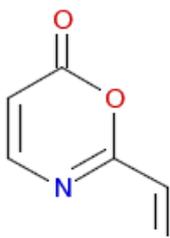
Cluster: 1814, Mitglieder: 56, Ringe: 3



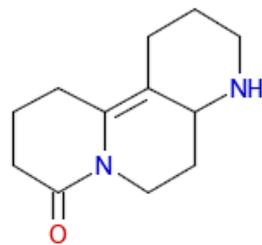
Cluster: 1815, Mitglieder: 7, Ringe: 1



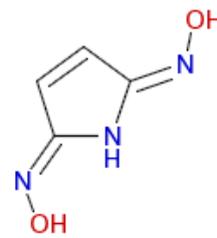
Cluster: 1816, Mitglieder: 24, Ringe: 1



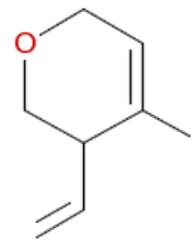
Cluster: 1817, Mitglieder: 10, Ringe: 1



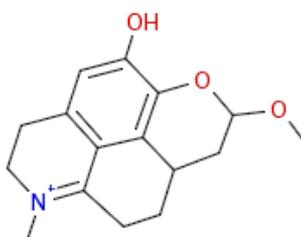
Cluster: 1818, Mitglieder: 24, Ringe: 3



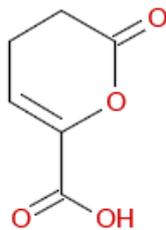
Cluster: 1819, Mitglieder: 2, Ringe: 1



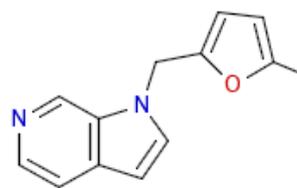
Cluster: 1820, Mitglieder: 18, Ringe: 1



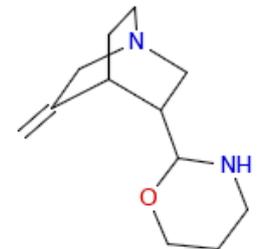
Cluster: 1821, Mitglieder: 50, Ringe: 4



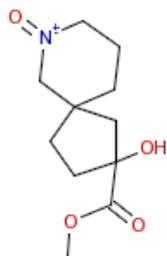
Cluster: 1822, Mitglieder: 35, Ringe: 1



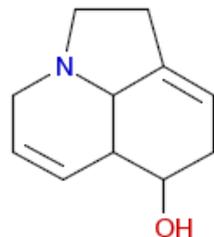
Cluster: 1823, Mitglieder: 13, Ringe: 3



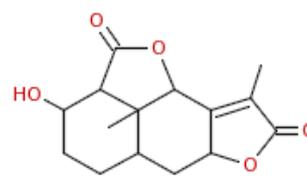
Cluster: 1824, Mitglieder: 40, Ringe: 3



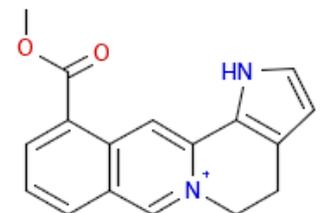
Cluster: 1825, Mitglieder: 42, Ringe: 2



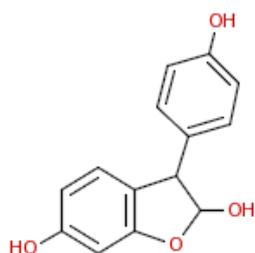
Cluster: 1826, Mitglieder: 88, Ringe: 3



Cluster: 1827, Mitglieder: 449, Ringe: 4



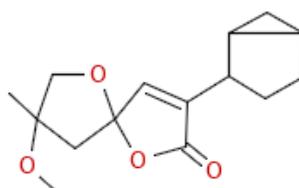
Cluster: 1828, Mitglieder: 14, Ringe: 4



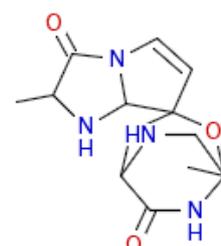
Cluster: 1829, Mitglieder: 520, Ringe: 3



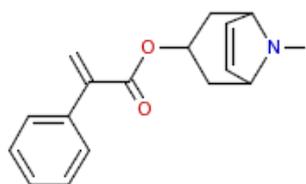
Cluster: 1830, Mitglieder: 33, Ringe: 4



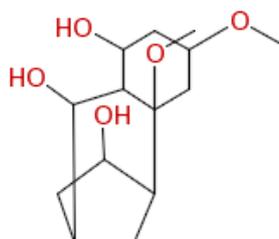
Cluster: 1831, Mitglieder: 33, Ringe: 4



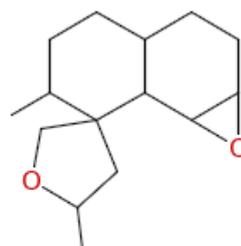
Cluster: 1832, Mitglieder: 19, Ringe: 4



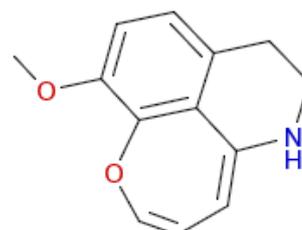
Cluster: 1833, Mitglieder: 92, Ringe: 3



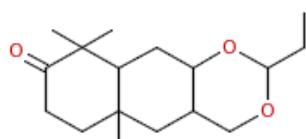
Cluster: 1834, Mitglieder: 64, Ringe: 3



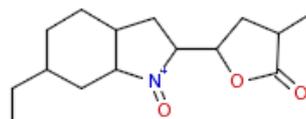
Cluster: 1835, Mitglieder: 52, Ringe: 4



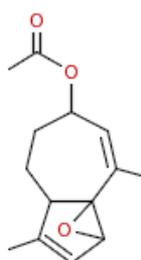
Cluster: 1836, Mitglieder: 147, Ringe: 3



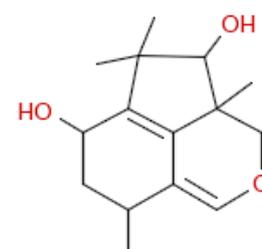
Cluster: 1837, Mitglieder: 80, Ringe: 3



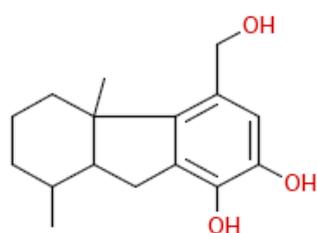
Cluster: 1838, Mitglieder: 20, Ringe: 3



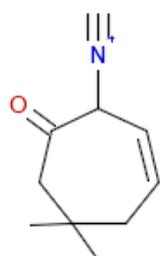
Cluster: 1839, Mitglieder: 248, Ringe: 3



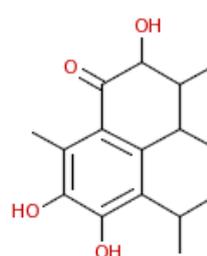
Cluster: 1840, Mitglieder: 78, Ringe: 3



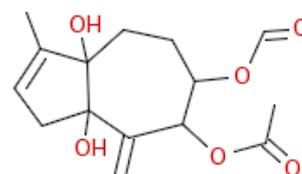
Cluster: 1841, Mitglieder: 52, Ringe: 3



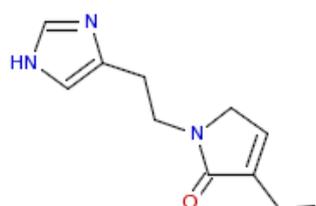
Cluster: 1842, Mitglieder: 13, Ringe: 1



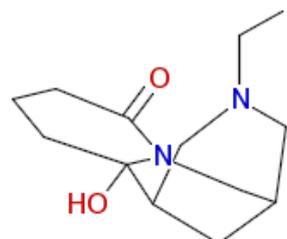
Cluster: 1843, Mitglieder: 40, Ringe: 3



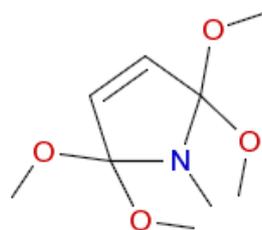
Cluster: 1844, Mitglieder: 256, Ringe: 2



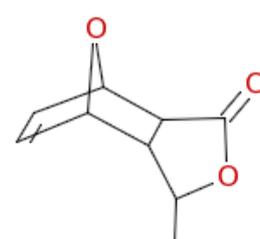
Cluster: 1845, Mitglieder: 37, Ringe: 2



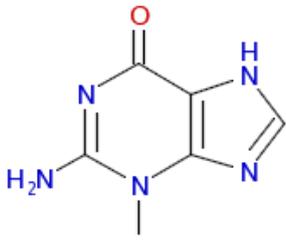
Cluster: 1846, Mitglieder: 41, Ringe: 3



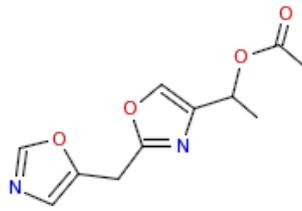
Cluster: 1847, Mitglieder: 3, Ringe: 1



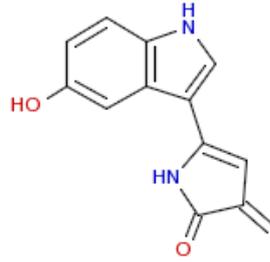
Cluster: 1848, Mitglieder: 94, Ringe: 3



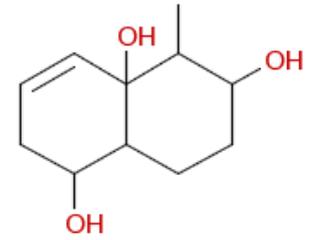
Cluster: 1849, Mitglieder: 19, Ringe: 2



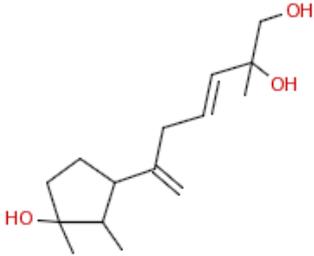
Cluster: 1850, Mitglieder: 7, Ringe: 2



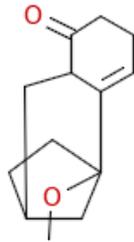
Cluster: 1851, Mitglieder: 129, Ringe: 3



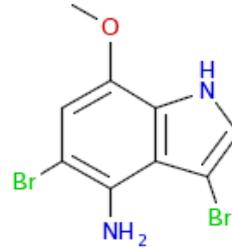
Cluster: 1852, Mitglieder: 123, Ringe: 2



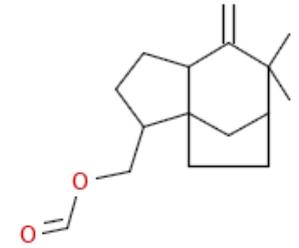
Cluster: 1853, Mitglieder: 96, Ringe: 1



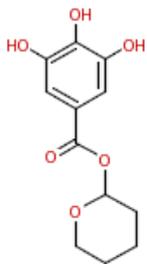
Cluster: 1854, Mitglieder: 8, Ringe: 3



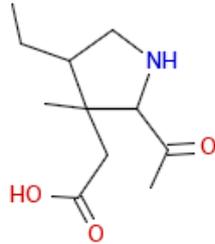
Cluster: 1855, Mitglieder: 27, Ringe: 2



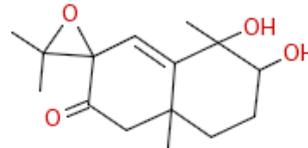
Cluster: 1856, Mitglieder: 20, Ringe: 3



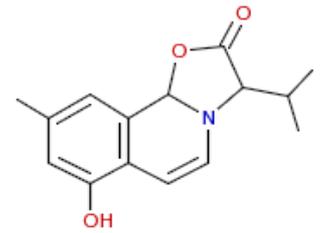
Cluster: 1857, Mitglieder: 72, Ringe: 2



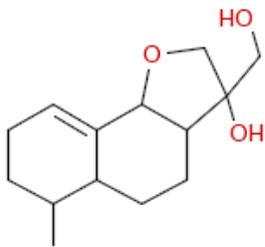
Cluster: 1858, Mitglieder: 151, Ringe: 1



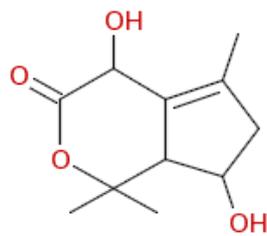
Cluster: 1859, Mitglieder: 45, Ringe: 3



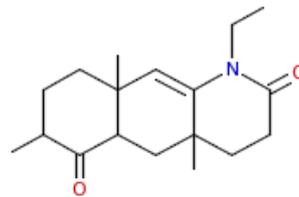
Cluster: 1860, Mitglieder: 50, Ringe: 3



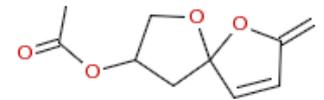
Cluster: 1861, Mitglieder: 188, Ringe: 3



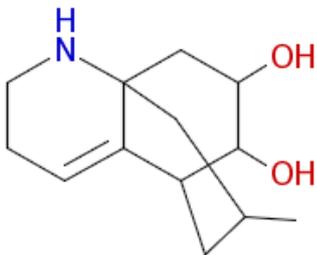
Cluster: 1862, Mitglieder: 200, Ringe: 2



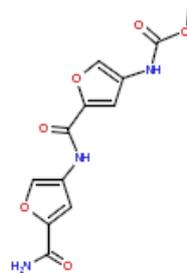
Cluster: 1863, Mitglieder: 21, Ringe: 3



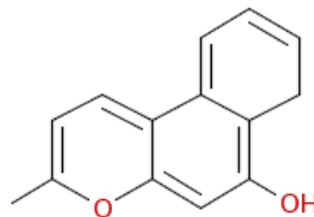
Cluster: 1864, Mitglieder: 54, Ringe: 2



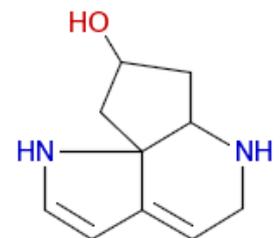
Cluster: 1865, Mitglieder: 30, Ringe: 3



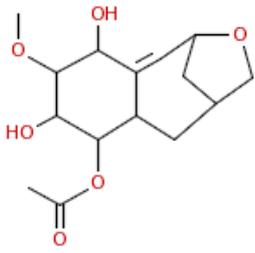
Cluster: 1866, Mitglieder: 28, Ringe: 2



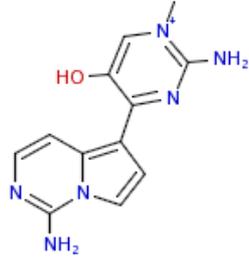
Cluster: 1867, Mitglieder: 7, Ringe: 3



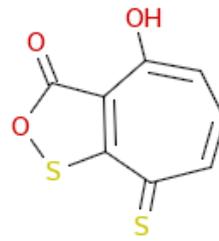
Cluster: 1868, Mitglieder: 1, Ringe: 3



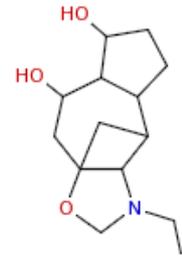
Cluster: 1869, Mitglieder: 168, Ringe: 3



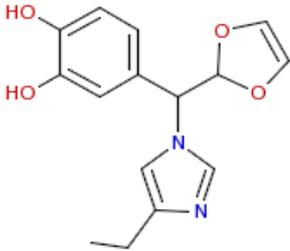
Cluster: 1870, Mitglieder: 6, Ringe: 3



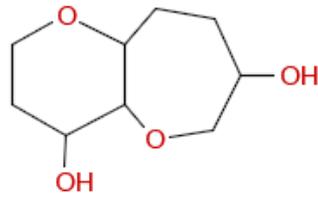
Cluster: 1871, Mitglieder: 2, Ringe: 2



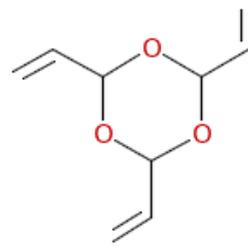
Cluster: 1872, Mitglieder: 109, Ringe: 4



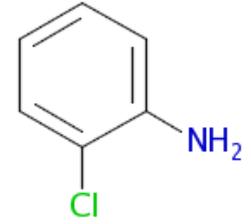
Cluster: 1873, Mitglieder: 19, Ringe: 3



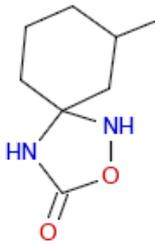
Cluster: 1874, Mitglieder: 88, Ringe: 2



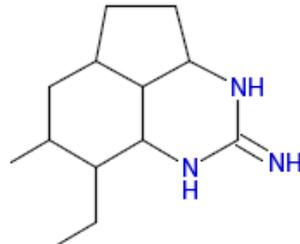
Cluster: 1875, Mitglieder: 8, Ringe: 1



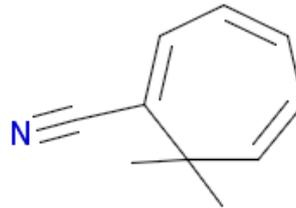
Cluster: 1876, Mitglieder: 5, Ringe: 1



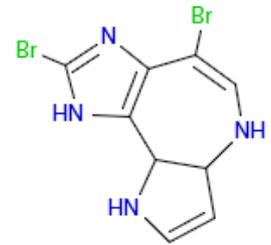
Cluster: 1877, Mitglieder: 18, Ringe: 2



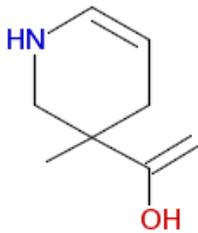
Cluster: 1878, Mitglieder: 16, Ringe: 3



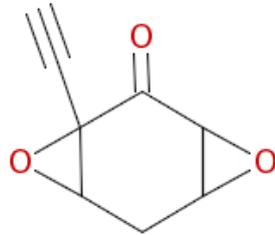
Cluster: 1879, Mitglieder: 1, Ringe: 1



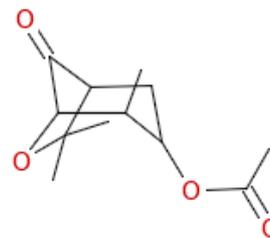
Cluster: 1880, Mitglieder: 5, Ringe: 3



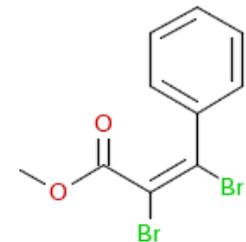
Cluster: 1881, Mitglieder: 23, Ringe: 1



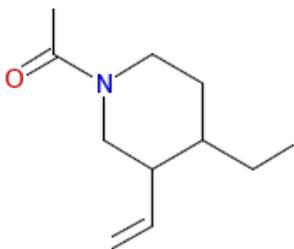
Cluster: 1882, Mitglieder: 6, Ringe: 3



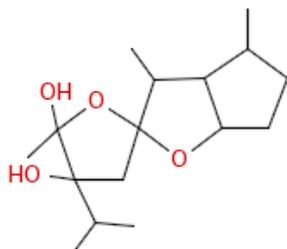
Cluster: 1883, Mitglieder: 334, Ringe: 2



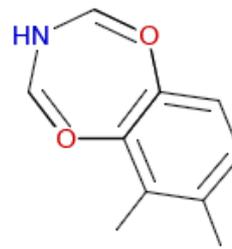
Cluster: 1884, Mitglieder: 46, Ringe: 1



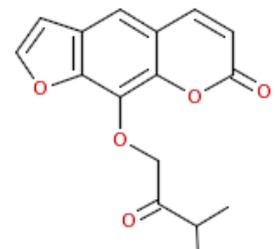
Cluster: 1885, Mitglieder: 29, Ringe: 1



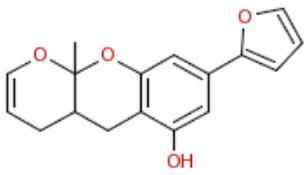
Cluster: 1886, Mitglieder: 202, Ringe: 3



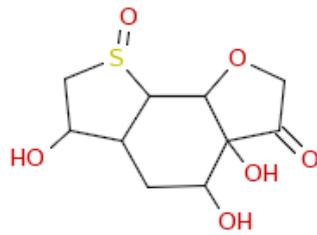
Cluster: 1887, Mitglieder: 6, Ringe: 3



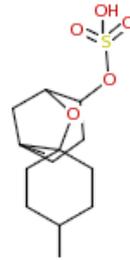
Cluster: 1888, Mitglieder: 329, Ringe: 3



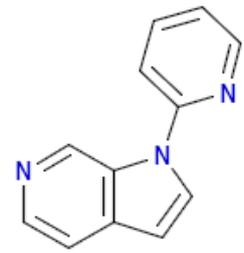
Cluster: 1889, Mitglieder: 65, Ringe: 4



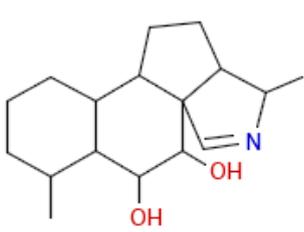
Cluster: 1890, Mitglieder: 17, Ringe: 3



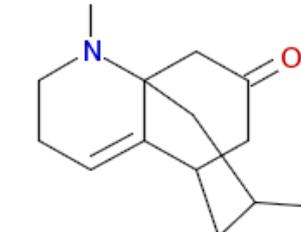
Cluster: 1891, Mitglieder: 106, Ringe: 3



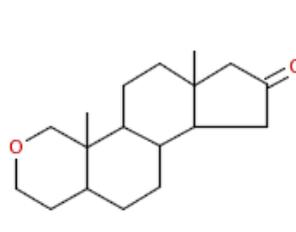
Cluster: 1892, Mitglieder: 12, Ringe: 3



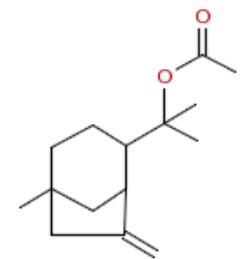
Cluster: 1893, Mitglieder: 88, Ringe: 4



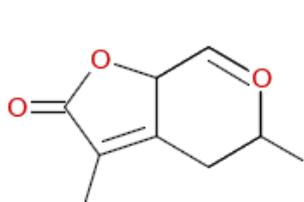
Cluster: 1894, Mitglieder: 24, Ringe: 3



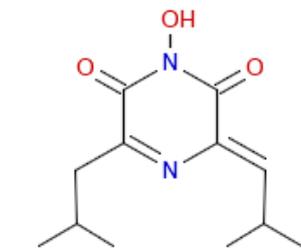
Cluster: 1895, Mitglieder: 28, Ringe: 4



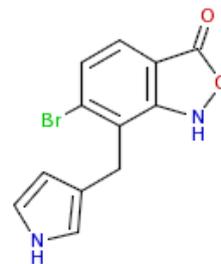
Cluster: 1896, Mitglieder: 119, Ringe: 2



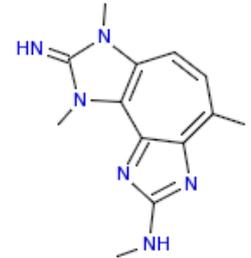
Cluster: 1897, Mitglieder: 17, Ringe: 3



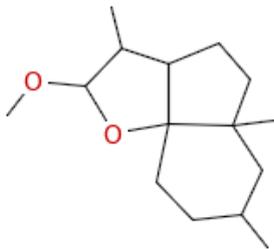
Cluster: 1898, Mitglieder: 25, Ringe: 1



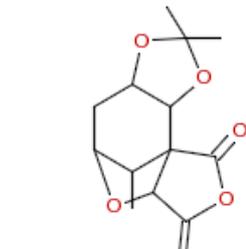
Cluster: 1899, Mitglieder: 36, Ringe: 3



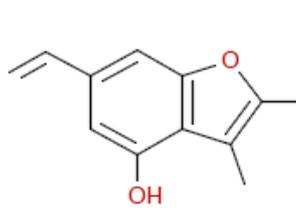
Cluster: 1900, Mitglieder: 13, Ringe: 3



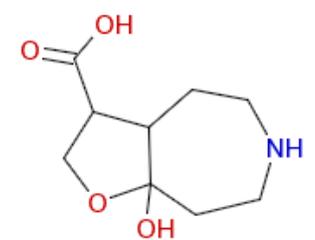
Cluster: 1901, Mitglieder: 37, Ringe: 3



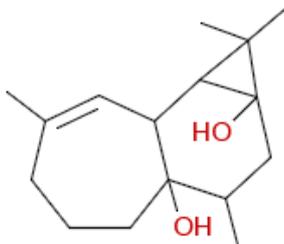
Cluster: 1902, Mitglieder: 35, Ringe: 4



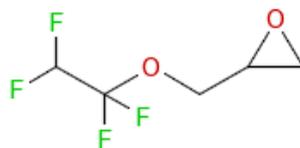
Cluster: 1903, Mitglieder: 47, Ringe: 2



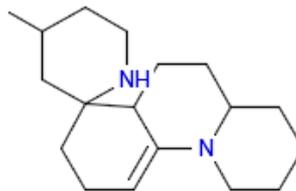
Cluster: 1904, Mitglieder: 63, Ringe: 2



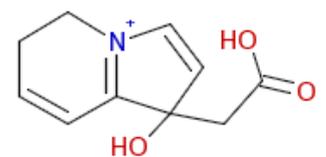
Cluster: 1905, Mitglieder: 63, Ringe: 3



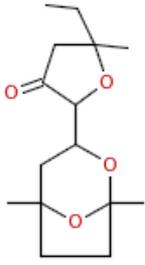
Cluster: 1906, Mitglieder: 4, Ringe: 1



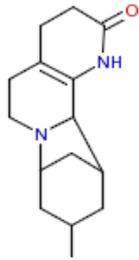
Cluster: 1907, Mitglieder: 53, Ringe: 4



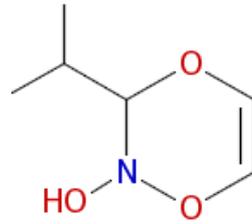
Cluster: 1908, Mitglieder: 12, Ringe: 2



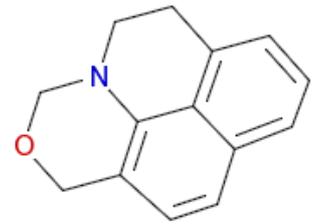
Cluster: 1909, Mitglieder: 34, Ringe: 3



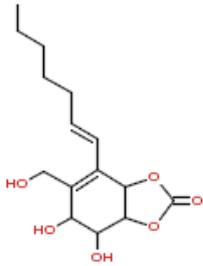
Cluster: 1910, Mitglieder: 18, Ringe: 4



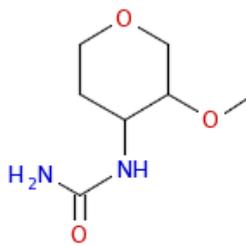
Cluster: 1911, Mitglieder: 1, Ringe: 1



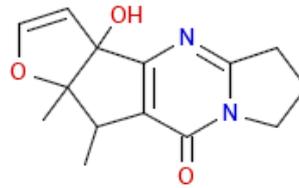
Cluster: 1912, Mitglieder: 16, Ringe: 4



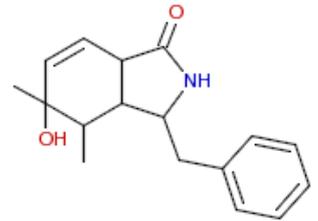
Cluster: 1913, Mitglieder: 28, Ringe: 2



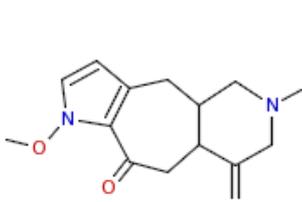
Cluster: 1914, Mitglieder: 42, Ringe: 1



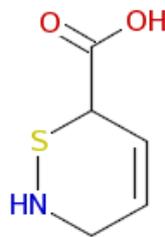
Cluster: 1915, Mitglieder: 49, Ringe: 4



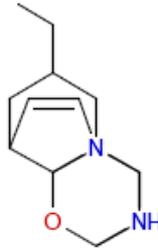
Cluster: 1916, Mitglieder: 168, Ringe: 3



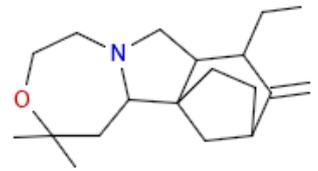
Cluster: 1917, Mitglieder: 39, Ringe: 3



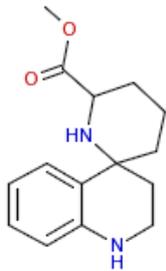
Cluster: 1918, Mitglieder: 11, Ringe: 1



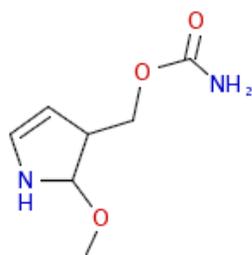
Cluster: 1919, Mitglieder: 13, Ringe: 4



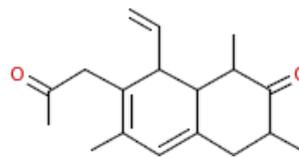
Cluster: 1920, Mitglieder: 22, Ringe: 4



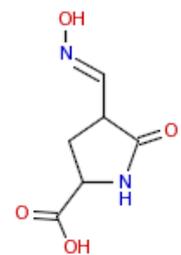
Cluster: 1921, Mitglieder: 154, Ringe: 3



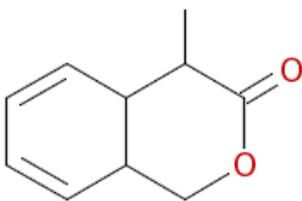
Cluster: 1922, Mitglieder: 28, Ringe: 1



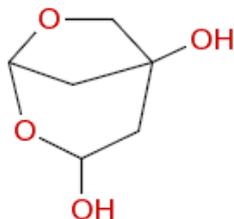
Cluster: 1923, Mitglieder: 21, Ringe: 2



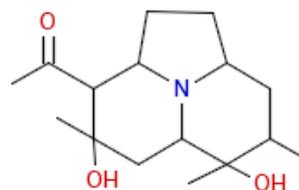
Cluster: 1924, Mitglieder: 189, Ringe: 1



Cluster: 1925, Mitglieder: 49, Ringe: 2



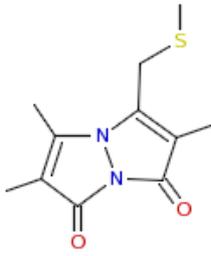
Cluster: 1926, Mitglieder: 50, Ringe: 2



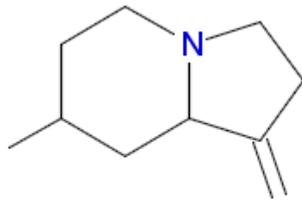
Cluster: 1927, Mitglieder: 12, Ringe: 3



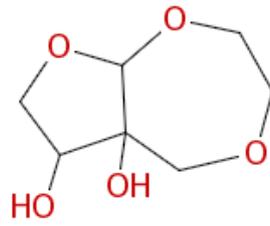
Cluster: 1928, Mitglieder: 42, Ringe: 2



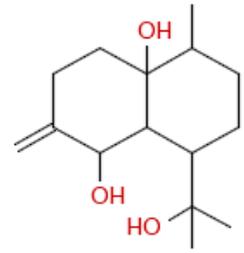
Cluster: 1929, Mitglieder: 3, Ringe: 2



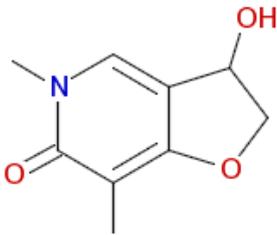
Cluster: 1930, Mitglieder: 35, Ringe: 2



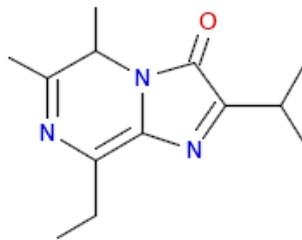
Cluster: 1931, Mitglieder: 4, Ringe: 2



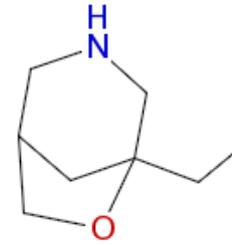
Cluster: 1932, Mitglieder: 59, Ringe: 2



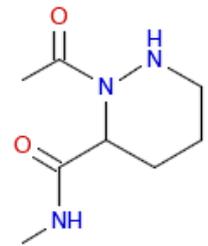
Cluster: 1933, Mitglieder: 14, Ringe: 2



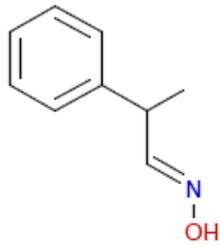
Cluster: 1934, Mitglieder: 6, Ringe: 2



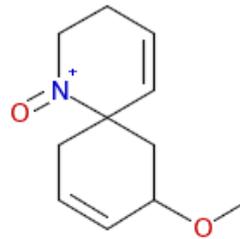
Cluster: 1935, Mitglieder: 62, Ringe: 2



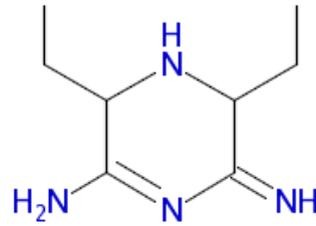
Cluster: 1936, Mitglieder: 37, Ringe: 1



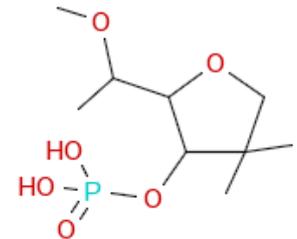
Cluster: 1937, Mitglieder: 125, Ringe: 1



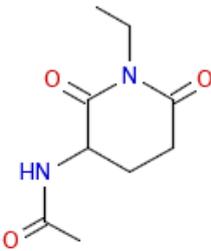
Cluster: 1938, Mitglieder: 6, Ringe: 2



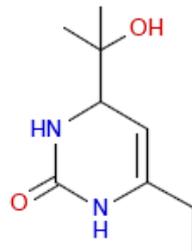
Cluster: 1939, Mitglieder: 22, Ringe: 1



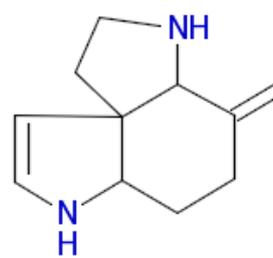
Cluster: 1940, Mitglieder: 53, Ringe: 1



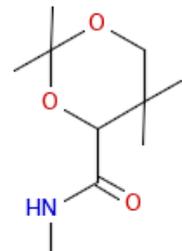
Cluster: 1941, Mitglieder: 101, Ringe: 1



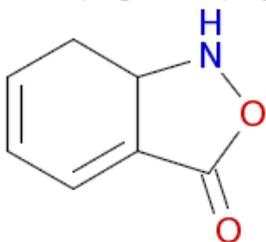
Cluster: 1942, Mitglieder: 36, Ringe: 1



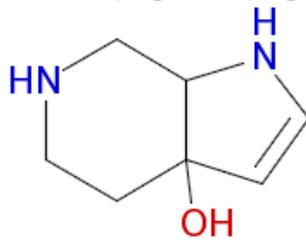
Cluster: 1943, Mitglieder: 55, Ringe: 3



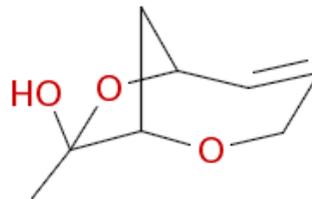
Cluster: 1944, Mitglieder: 27, Ringe: 1



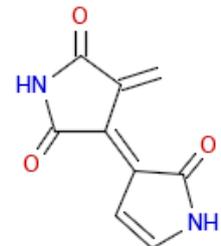
Cluster: 1945, Mitglieder: 13, Ringe: 2



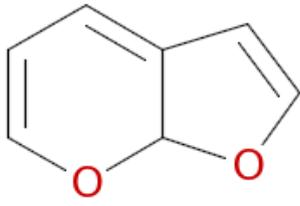
Cluster: 1946, Mitglieder: 6, Ringe: 2



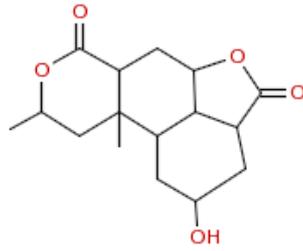
Cluster: 1947, Mitglieder: 43, Ringe: 2



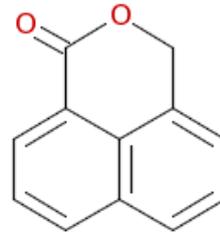
Cluster: 1948, Mitglieder: 66, Ringe: 2



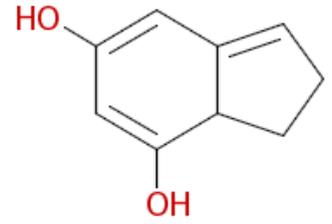
Cluster: 1949, Mitglieder: 15, Ringe: 2



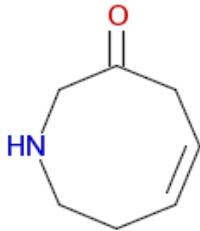
Cluster: 1950, Mitglieder: 307, Ringe: 4



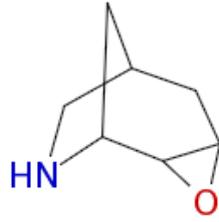
Cluster: 1951, Mitglieder: 82, Ringe: 3



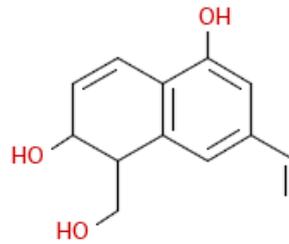
Cluster: 1952, Mitglieder: 2, Ringe: 2



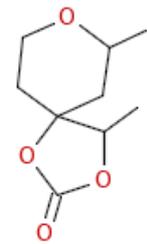
Cluster: 1953, Mitglieder: 15, Ringe: 1



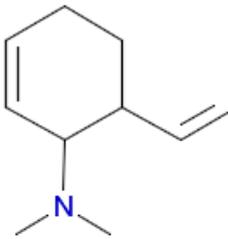
Cluster: 1954, Mitglieder: 54, Ringe: 3



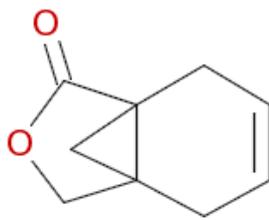
Cluster: 1955, Mitglieder: 31, Ringe: 2



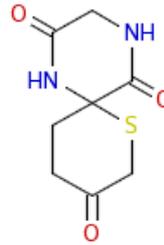
Cluster: 1956, Mitglieder: 18, Ringe: 2



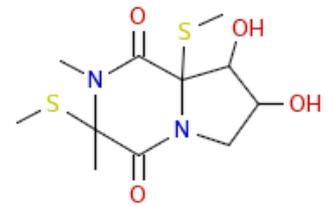
Cluster: 1957, Mitglieder: 11, Ringe: 1



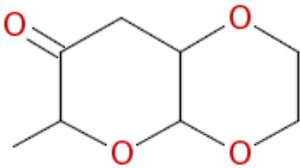
Cluster: 1958, Mitglieder: 10, Ringe: 3



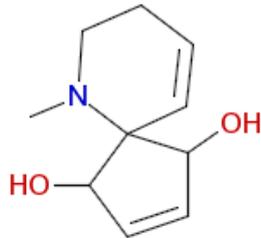
Cluster: 1959, Mitglieder: 9, Ringe: 2



Cluster: 1960, Mitglieder: 15, Ringe: 2



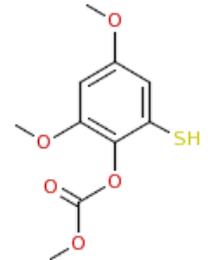
Cluster: 1961, Mitglieder: 18, Ringe: 2



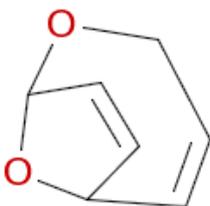
Cluster: 1962, Mitglieder: 47, Ringe: 2



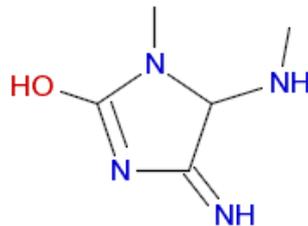
Cluster: 1963, Mitglieder: 4, Ringe: 2



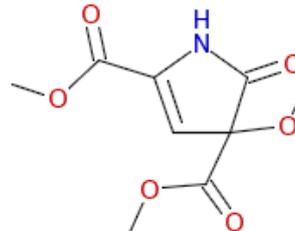
Cluster: 1964, Mitglieder: 75, Ringe: 1



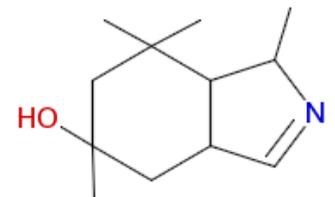
Cluster: 1965, Mitglieder: 3, Ringe: 2



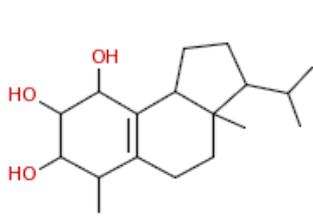
Cluster: 1966, Mitglieder: 2, Ringe: 1



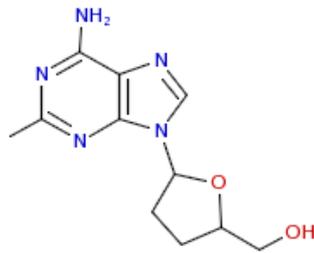
Cluster: 1967, Mitglieder: 16, Ringe: 1



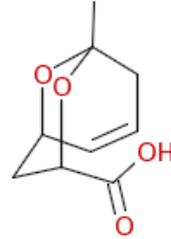
Cluster: 1968, Mitglieder: 9, Ringe: 2



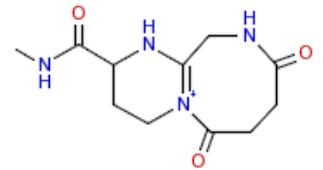
Cluster: 1969, Mitglieder: 37, Ringe: 3



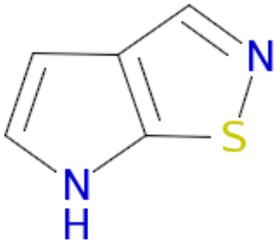
Cluster: 1970, Mitglieder: 24, Ringe: 3



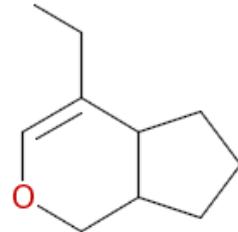
Cluster: 1971, Mitglieder: 54, Ringe: 2



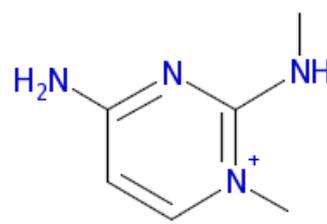
Cluster: 1972, Mitglieder: 2, Ringe: 2



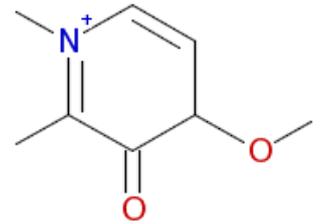
Cluster: 1973, Mitglieder: 2, Ringe: 2



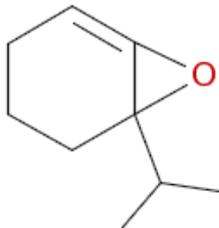
Cluster: 1974, Mitglieder: 35, Ringe: 2



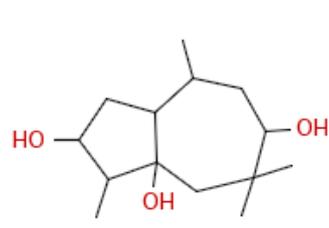
Cluster: 1975, Mitglieder: 1, Ringe: 1



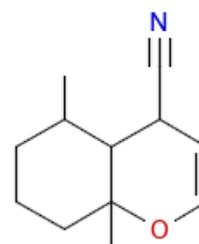
Cluster: 1976, Mitglieder: 2, Ringe: 1



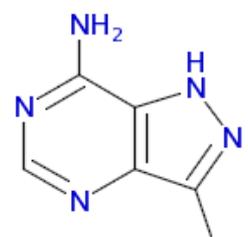
Cluster: 1977, Mitglieder: 62, Ringe: 2



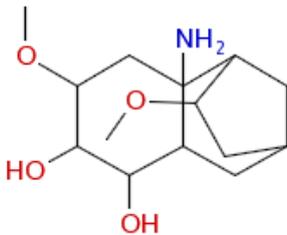
Cluster: 1978, Mitglieder: 63, Ringe: 2



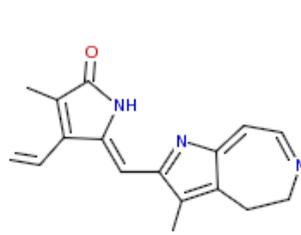
Cluster: 1979, Mitglieder: 77, Ringe: 2



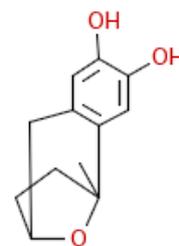
Cluster: 1980, Mitglieder: 3, Ringe: 2



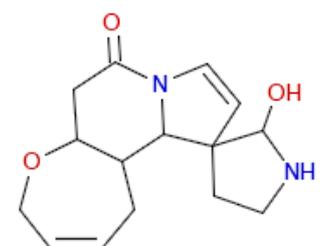
Cluster: 1981, Mitglieder: 84, Ringe: 3



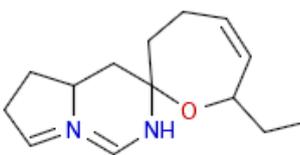
Cluster: 1982, Mitglieder: 22, Ringe: 3



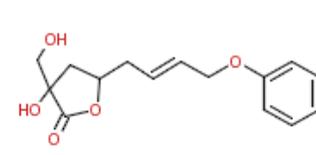
Cluster: 1983, Mitglieder: 89, Ringe: 3



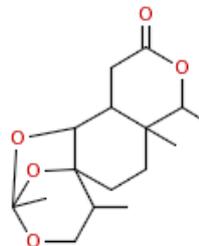
Cluster: 1984, Mitglieder: 65, Ringe: 4



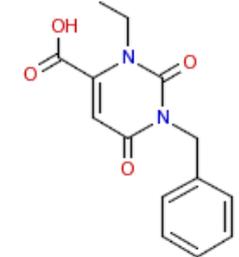
Cluster: 1985, Mitglieder: 10, Ringe: 3



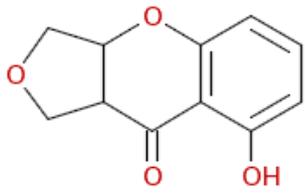
Cluster: 1986, Mitglieder: 76, Ringe: 2



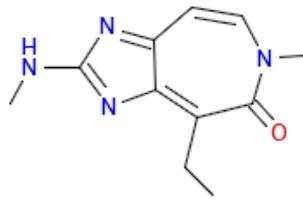
Cluster: 1987, Mitglieder: 45, Ringe: 4



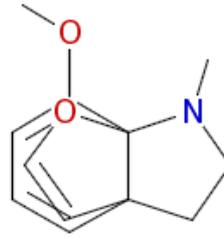
Cluster: 1988, Mitglieder: 77, Ringe: 2



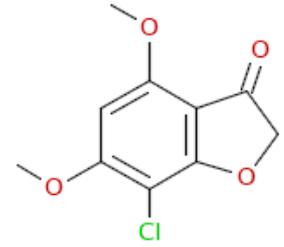
Cluster: 1989, Mitglieder: 343, Ringe: 3



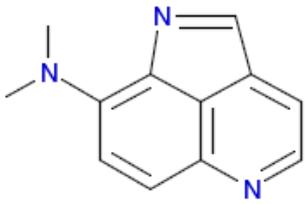
Cluster: 1990, Mitglieder: 26, Ringe: 2



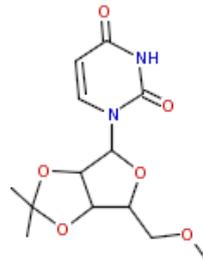
Cluster: 1991, Mitglieder: 8, Ringe: 3



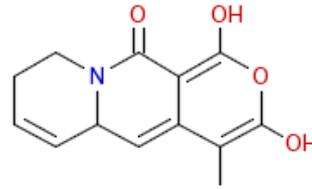
Cluster: 1992, Mitglieder: 62, Ringe: 2



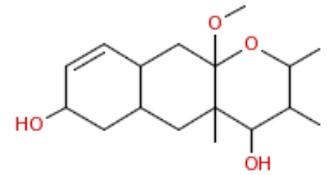
Cluster: 1993, Mitglieder: 47, Ringe: 3



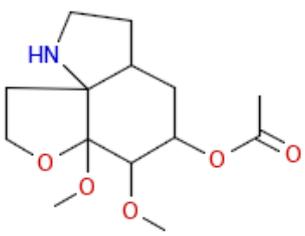
Cluster: 1994, Mitglieder: 43, Ringe: 3



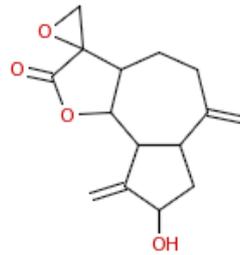
Cluster: 1995, Mitglieder: 15, Ringe: 3



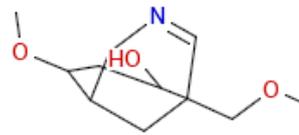
Cluster: 1996, Mitglieder: 76, Ringe: 3



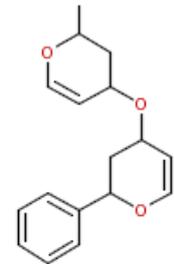
Cluster: 1997, Mitglieder: 47, Ringe: 3



Cluster: 1998, Mitglieder: 226, Ringe: 4



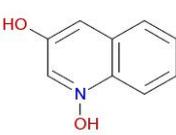
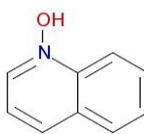
Cluster: 1999, Mitglieder: 61, Ringe: 2

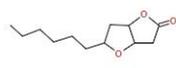
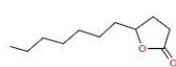


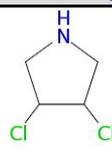
Cluster: 2000, Mitglieder: 69, Ringe: 3

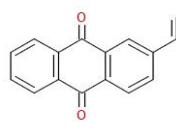
Kommerziell verfügbare Clustercenter und repräsentative Clustermitglieder

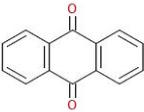
Clustercenter = 0 bedeutet dieses Fragment ist ein Clustermitglied

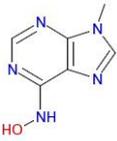
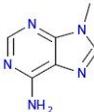
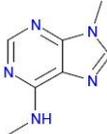
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 2</p>	2	2			
 <p>ClusterMember: 2, eMolecules</p>	0	2	0.5122	FCFP_6	eMolecules

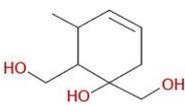
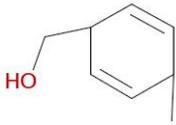
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 3</p>	3	3			
 <p>ClusterMember: 3, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	3	0.5312	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

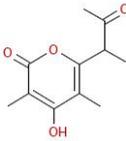
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 5</p>	5	5			
 <p>ClusterMember: 5, ChemNavigator</p>	0	5	0.5294	FCFP_6	ChemNavigator

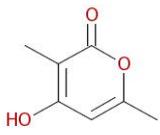
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 6</p>	6	6			
	0	6	0.6000	FCFP_6	

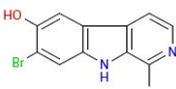
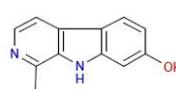
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 6, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					Zinc, ChemNavigator, eMolecules

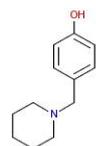
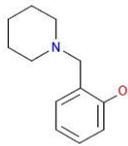
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 7</p>	7	7			
 <p>ClusterMember: 7, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	7	0.7857	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 7, Zinc</p>	0	7	0.6579	FCFP_6	Zinc

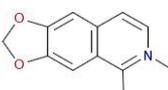
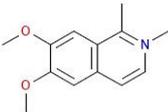
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 8</p>	8	8			
 <p>ClusterMember: 8, Zinc, ChemNavigator</p>	0	8	0.3214	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 10</p>	10	10			
	0	10	0.4000	FCFP_6	Zinc

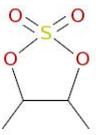
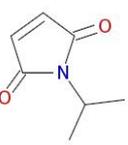
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 10, Zinc</p>					

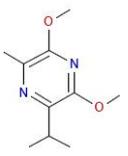
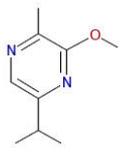
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 12</p>	12	12			
 <p>ClusterMember: 12, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	12	0.5962	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

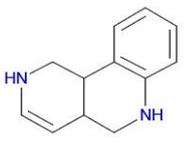
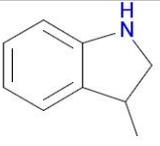
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 15, ChemNavigator</p>	15	15			ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 15, ChemNavigator</p>	0	15	0.6053	FCFP_6	ChemNavigator

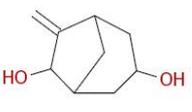
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 17</p>	17	17			
 <p>ClusterMember: 17, Zinc</p>	0	17	0.5778	FCFP_6	Zinc

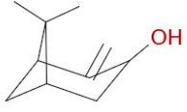
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	18	18			

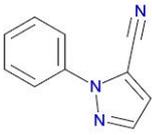
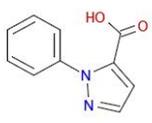
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 18</p>					
 <p>ClusterMember: 18, Zinc, ChemNavigator</p>	0	18	0.2632	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

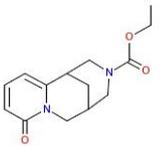
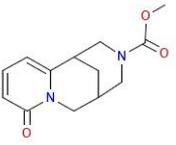
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 20</p>	20	20			
 <p>ClusterMember: 20, ChemNavigator</p>	0	20	0.9231	FCFP_2	ChemNavigator

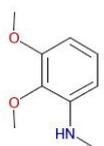
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 23</p>	23	23			
 <p>ClusterMember: 23, ChemNavigator</p>	0	23	0.4130	FCFP_6	ChemNavigator

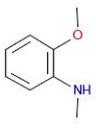
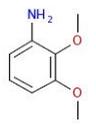
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 27</p>	27	27			
	0	27	0.8000	FCFP_2	ChemNavigator

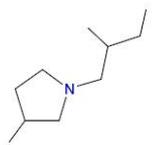
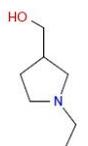
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 27, ChemNavigator</small>					

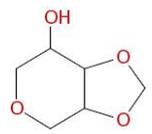
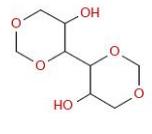
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 28</small>	28	28			
 <small>ClusterMember: 28, Zinc</small>	0	28	0.5625	FCFP_2	Zinc
 <small>ClusterMember: 28, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	28	0.5641	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

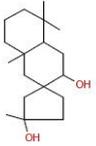
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 29</small>	29	29			
 <small>ClusterMember: 29, ChemNavigator</small>	0	29	0.8182	FCFP_6	ChemNavigator

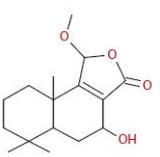
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 32</small>	32	32			
	0	32	1.0000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

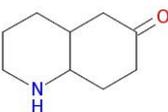
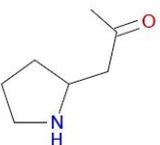
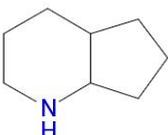
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 32, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					
 <p>ClusterMember: 32, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	32	0.6207	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

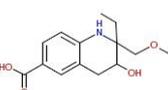
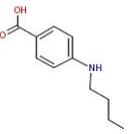
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 34</p>	34	34			
 <p>ClusterMember: 34, ChemNavigator</p>	0	34	0.4231	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 35</p>	35	35			
 <p>ClusterMember: 35, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	35	0.5172	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

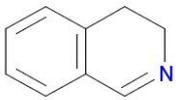
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 36</p>	36	36			
	0	36	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

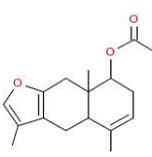
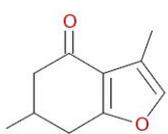
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 36, ChemNavigator</small>					

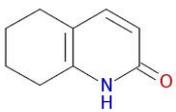
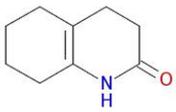
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 37, Zinc, ChemNavigator</small>	37	37			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 37, ChemNavigator</small>	0	37	0.8182	FCFP_2	ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 37, ChemNavigator</small>	0	37	0.6061	FCFP_6	ChemNavigator

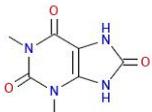
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 38</small>	38	38			
 <small>ClusterMember: 38, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	38	0.6667	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 39</small>	39	39			
	0	39	0.6667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 39, Zinc, ChemNavigator</small>					

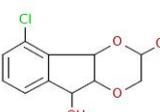
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 40</small>	40	40			
 <small>ClusterMember: 40, ChemNavigator</small>	0	40	0.3729	FCFP_6	ChemNavigator

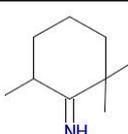
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 41, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	41	41			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <small>ClusterMember: 41, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	41	0.9000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

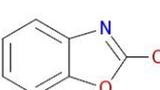
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 43, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	43	43			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <small>ClusterMember: 43, Zinc</small>	0	43	0.5882	FCFP_6	Zinc

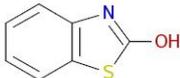
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	44	44			

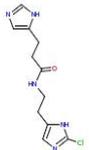
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 44</p>					
 <p>ClusterMember: 44, Zinc</p>	0	44	0.3571	FCFP_6	Zinc

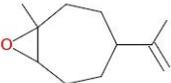
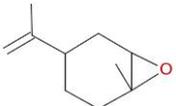
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 45</p>	45	45			
 <p>ClusterMember: 45, Zinc, ChemNavigator</p>	0	45	0.6471	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

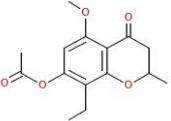
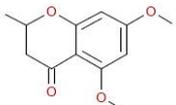
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 46</p>	46	46			
 <p>ClusterMember: 46, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	46	0.6000	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 49, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	49	49			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
	0	49	1.0000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

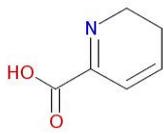
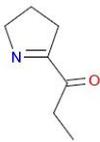
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 48, Zinc, ChemNavigator, e Molecules</small>					

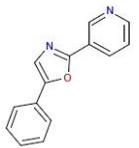
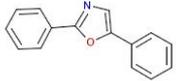
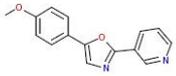
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 50</small>	50	50			
 <small>ClusterMember: 50, Zinc, ChemNavigator</small>	0	50	0.6667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

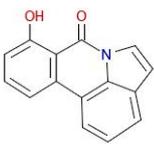
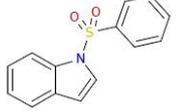
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 51</small>	51	51			
 <small>ClusterMember: 51, ChemNavigator</small>	0	51	0.6667	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 52</small>	52	52			
 <small>ClusterMember: 52, ChemNavigator</small>	0	52	0.5556	FCFP_6	ChemNavigator

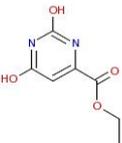
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	53	53			

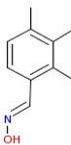
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 53</p>					
 <p>ClusterMember: 53, Zinc</p>	0	53	0.3103	FCFP_6	Zinc

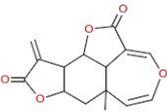
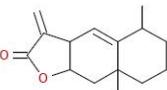
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 54, Zinc, ChemNavigator</p>	54	54			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 54, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	54	1.0000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 54, ChemNavigator</p>	0	54	0.6591	FCFP_6	ChemNavigator

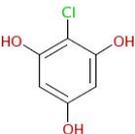
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 56</p>	56	56			
 <p>ClusterMember: 56, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	56	0.3016	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

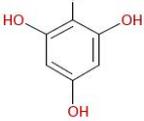
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	59	59			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

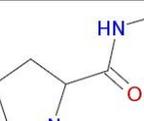
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 59, Zinc, ChemNavigator, e Molecules</p>					
 <p>ClusterMember: 59, Zinc, ChemNavigator</p>	0	59	0.7273	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 61</p>	61	61			
 <p>ClusterMember: 61, Zinc</p>	0	61	0.7500	FCFP_2	Zinc

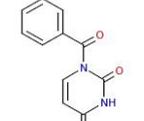
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 62</p>	62	62			
 <p>ClusterMember: 62, ChemNavigator</p>	0	62	0.3167	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 64, Zinc</p>	64	64			Zinc
	0	64	1.0000	FCFP_2	Zinc

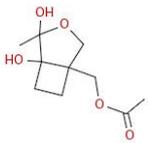
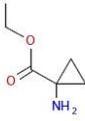
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 64, Zinc</p>					
 <p>ClusterMember: 64, Zinc</p>	0	64	1.0000	FCFP_6	Zinc

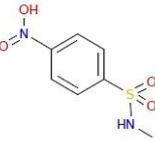
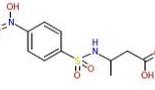
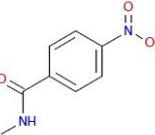
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 65</p>	65	65			
 <p>ClusterMember: 65, ChemNavigator</p>	0	65	0.3939	FCFP_6	ChemNavigator

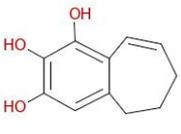
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 69</p>	69	69			
 <p>ClusterMember: 69, ChemNavigator</p>	0	69	0.6167	FCFP_6	ChemNavigator

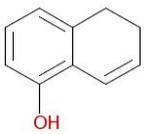
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 70</p>	70	70			
	0	70	0.5854	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

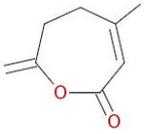
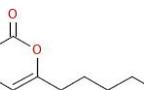
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 70, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

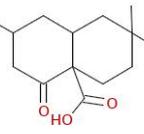
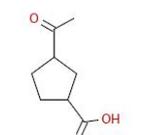
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 71</p>	71	71			
 <p>ClusterMember: 71, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	71	0.3636	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

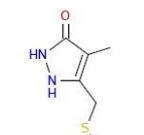
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 72</p>	72	72			
 <p>ClusterMember: 72, ChemNavigator</p>	0	72	0.6250	FCFP_6	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 72, eMolecules</p>	0	72	0.8824	FCFP_2	eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 73</p>	73	73			
	0	73	0.3556	FCFP_6	Zinc

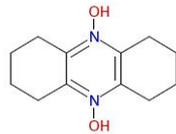
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 73, Zinc</p>					

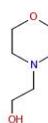
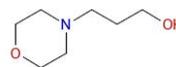
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 74</p>	74	74			
 <p>ClusterMember: 74, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	74	0.8000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

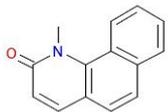
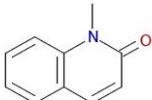
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 75</p>	75	75			
 <p>ClusterMember: 75, ChemNavigator</p>	0	75	0.2821	FCFP_6	ChemNavigator

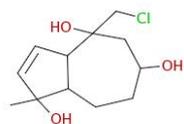
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 77</p>	77	77			
 <p>ClusterMember: 77, Zinc, ChemNavigator</p>	0	77	0.3103	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

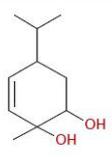
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	78	78			

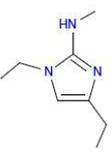
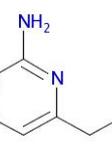
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 78</p>					
 <p>ClusterMember: 78, Zinc, ChemNavigator</p>	0	78	0.4444	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

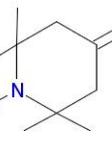
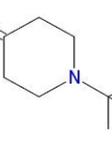
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 79, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	79	79			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 79, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	79	0.6071	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

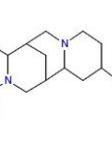
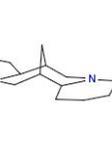
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 81, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	81	81			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 81, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	81	0.4889	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 82</p>	82	82			
	0	82	0.2558	FCFP_6	ChemNavigator

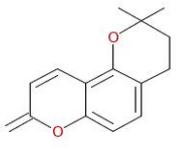
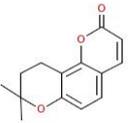
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 82, ChemNavigator</small>					

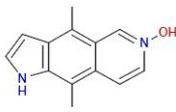
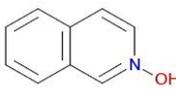
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 84</small>	84	84			
 <small>ClusterMember: 84, Zinc, ChemNavigator</small>	0	84	0.3243	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

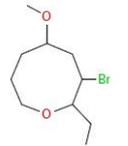
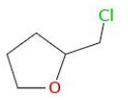
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 86</small>	86	86			
 <small>ClusterMember: 86, ChemNavigator</small>	0	86	0.3103	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 87</small>	87	87			
 <small>ClusterMember: 87, ChemNavigator</small>	0	87	0.6964	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	89	89			

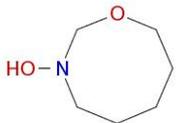
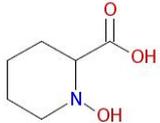
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 89</p>					
 <p>ClusterMember: 89, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	89	0.7647	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

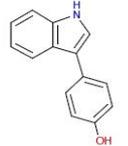
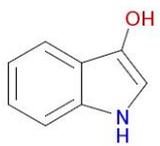
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 90</p>	90	90			
 <p>ClusterMember: 90, Zinc, ChemNavigator</p>	0	90	0.6471	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

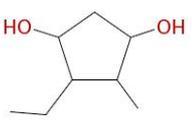
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 91</p>	91	91			
 <p>ClusterMember: 91, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	91	0.4375	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

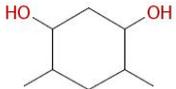
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 95</p>	95	95			
	0	95	0.3235	FCFP_6	Zinc

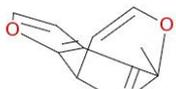
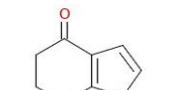
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 95, Zinc</p>					

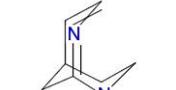
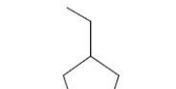
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 96</p>	96	96			
 <p>ClusterMember: 96, ChemNavigator</p>	0	96	0.3514	FCFP_6	ChemNavigator

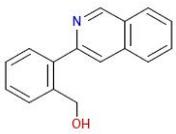
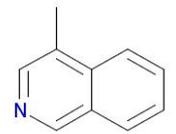
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 100, Zinc, ChemNavigator</p>	100	100			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 100, ChemNavigator</p>	0	100	0.9091	FCFP_2	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 100, Zinc</p>	0	100	0.5102	FCFP_6	Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 101</p>	101	101			
	0	101	0.4737	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

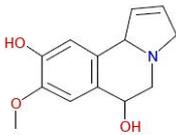
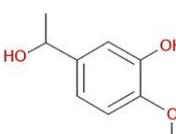
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 101, ChemNavigator, eMolecules</p>					

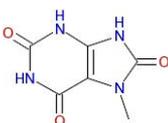
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 102</p>	102	102			
 <p>ClusterMember: 102, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	102	0.3654	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

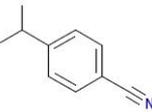
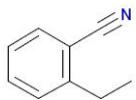
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 103</p>	103	103			
 <p>ClusterMember: 103, ChemNavigator</p>	0	103	0.2857	FCFP_6	ChemNavigator

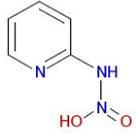
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 104</p>	104	104			
 <p>ClusterMember: 104, Zinc, ChemNavigator</p>	0	104	0.5714	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

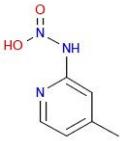
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	107	107			

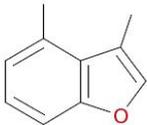
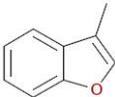
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 107</p>					
 <p>ClusterMember: 107, ChemNavigator</p>	0	107	0.7000	FCFP_2	ChemNavigator

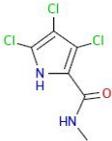
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 108</p>	108	108			
 <p>ClusterMember: 108, Zinc, ChemNavigator</p>	0	108	0.4048	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

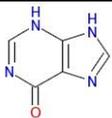
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 111, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	111	111			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 111, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	111	0.8000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 113</p>	113	113			
	0	113	0.5676	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

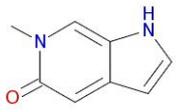
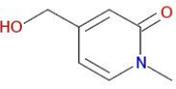
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 113, Zinc, ChemNavigator</small>					

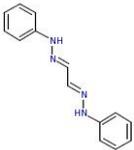
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 115</small>	115	115			
 <small>ClusterMember: 115, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	115	0.5588	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

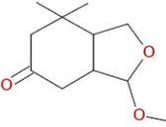
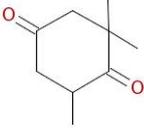
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 116</small>	116	116			
 <small>ClusterMember: 116, Zinc, ChemNavigator</small>	0	116	0.4324	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 117, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	117	117			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <small>ClusterMember: 117, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	117	0.4468	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	118	118			

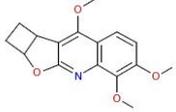
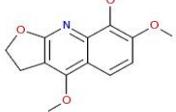
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 118</p>					
 <p>ClusterMember: 118, Zinc, ChemNavigator</p>	0	118	0.6667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

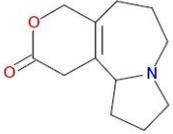
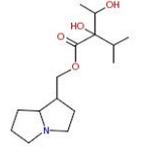
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 123</p>	123	123			
 <p>ClusterMember: 123, Zinc</p>	0	123	0.7500	FCFP_6	Zinc

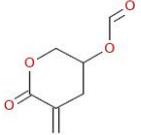
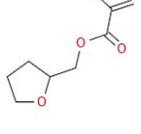
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 124</p>	124	124			
 <p>ClusterMember: 124, ChemNavigator</p>	0	124	0.3243	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 128</p>	128	128			
	0	128	0.7368	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

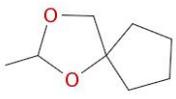
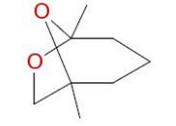
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 128, ChemNavigator, etMolecules</p>					

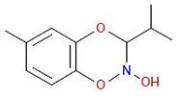
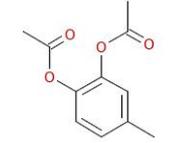
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 130</p>	130	130			
 <p>ClusterMember: 130, ChemNavigator</p>	0	130	0.5273	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 131</p>	131	131			
 <p>ClusterMember: 131, ChemNavigator</p>	0	131	0.5882	FCFP_2	ChemNavigator

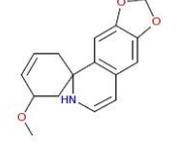
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 133</p>	133	133			
 <p>ClusterMember: 133, ChemNavigator, etMolecules</p>	0	133	0.4412	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	134	134			

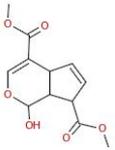
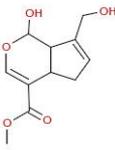
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 134					
 ClusterMember: 134, ChemNavigator	0	134	0.3793	FCFP_6	ChemNavigator

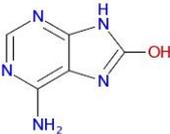
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 137	137	137			
 ClusterMember: 137, Zinc, ChemNavigator	0	137	0.5294	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

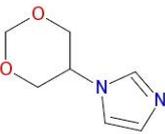
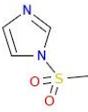
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 139, ChemNavigator	139	139			ChemNavigator
 ClusterMember: 139, ChemNavigator	0	139	0.7692	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 143	143	143			
	0	143	0.3056	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

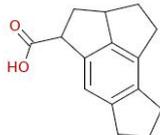
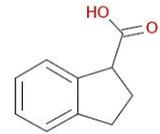
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 143, Zinc, ChemNavigator</p>					

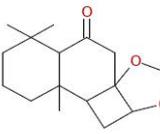
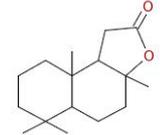
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 149</p>	149	149			
 <p>ClusterMember: 149, ChemNavigator</p>	0	149	0.4167	FCFP_6	ChemNavigator

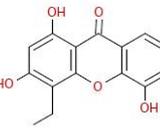
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 152, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	152	152			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 152, Zinc, ChemNavigator</p>	0	152	0.6250	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

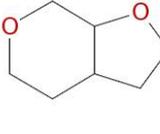
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 153</p>	153	153			
 <p>ClusterMember: 153, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	153	0.4242	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

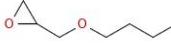
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	154	154			

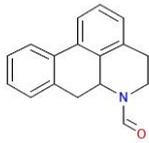
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 154</p>					
 <p>ClusterMember: 154, ChemNavigator</p>	0	154	0.4000	FCFP_6	ChemNavigator

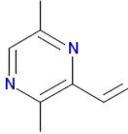
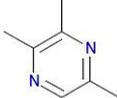
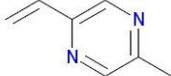
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 158</p>	158	158			
 <p>ClusterMember: 158, ChemNavigator</p>	0	158	0.3036	FCFP_6	ChemNavigator

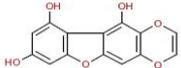
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 160</p>	160	160			
 <p>ClusterMember: 160, Zinc, ChemNavigator</p>	0	160	0.5200	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

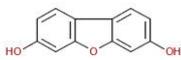
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 161</p>	161	161			
	0	161	0.3448	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

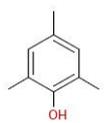
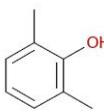
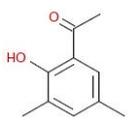
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 161, ChemNavigator, eMolecules</p>					

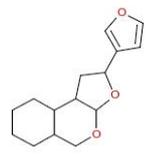
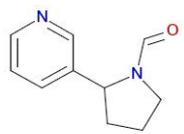
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 162</p>	162	162			
 <p>ClusterMember: 162, ChemNavigator</p>	0	162	0.3889	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 164</p>	164	164			
 <p>ClusterMember: 164, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	164	0.6087	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 164, Zinc</p>	0	164	1.0000	FCFP_2	Zinc

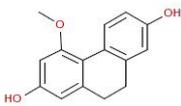
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 165</p>	165	165			
	0	165	0.3061	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

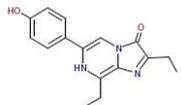
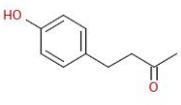
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 165, Zinc, ChemNavigator</p>					

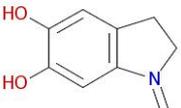
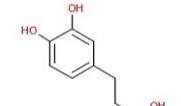
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 166, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	166	166			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 166, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	166	1.0000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 166, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	166	0.6000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

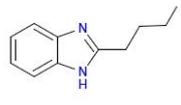
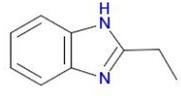
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 167</p>	167	167			
 <p>ClusterMember: 167, ChemNavigator</p>	0	167	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 170</p>	170	170			
	0	170	0.4800	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

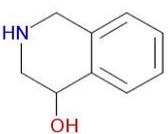
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 170, Zinc, ChemNavigator</p>					

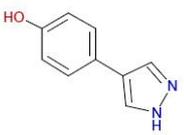
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 173</p>	173	173			
 <p>ClusterMember: 173, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	173	0.3273	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

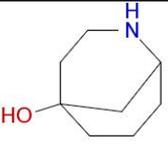
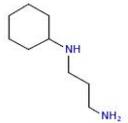
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 174</p>	174	174			
 <p>ClusterMember: 174, ChemNavigator</p>	0	174	0.2955	FCFP_6	ChemNavigator

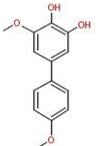
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 178, Zinc, ChemNavigator</p>	178	178			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 178, Zinc, ChemNavigator</p>	0	178	0.7500	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

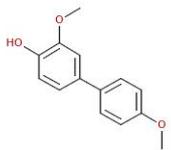
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	182	182			

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 182</p>					
 <p>ClusterMember: 182, ChemNavigator</p>	0	182	0.5429	FCFP_6	ChemNavigator

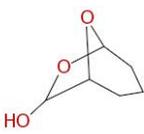
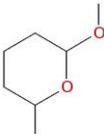
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 186, Zinc, ChemNavigator</p>	186	186			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 186, ChemNavigator</p>	0	186	0.6250	FCFP_6	ChemNavigator

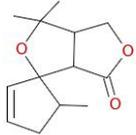
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 189</p>	189	189			
 <p>ClusterMember: 189, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	189	0.4828	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

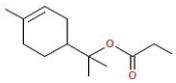
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 191</p>	191	191			
	0	191	0.6053	FCFP_6	Zinc

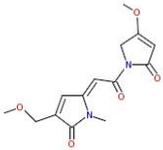
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 191, Zinc</p>					

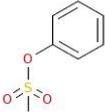
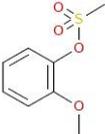
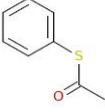
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 195, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	195	195			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 195, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	195	1.0000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 195, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	195	0.5455	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

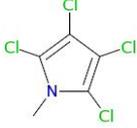
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 196</p>	196	196			
 <p>ClusterMember: 196, ChemNavigator</p>	0	196	0.4000	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 197</p>	197	197			
	0	197	0.2553	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

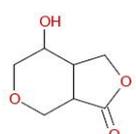
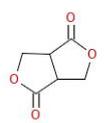
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 197, ChemNavigator, eMolecules</p>					

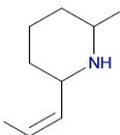
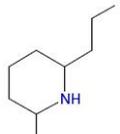
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 198</p>	198	198			
 <p>ClusterMember: 198, ChemNavigator</p>	0	198	0.5143	FCFP_6	ChemNavigator

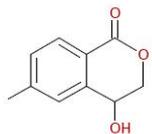
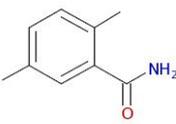
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 201, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	201	201			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 201, Zinc, ChemNavigator</p>	0	201	0.9000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 201, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	201	0.5833	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 202</p>	202	202			
	0	202	0.3810	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

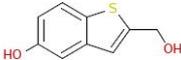
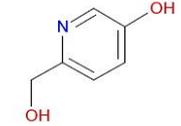
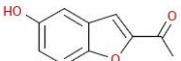
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 202, Zinc_ChemNavigator, eMolecules</small>					

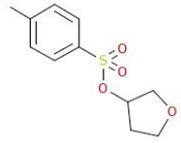
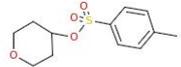
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 203</small>	203	203			
 <small>ClusterMember: 203, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	203	0.4615	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

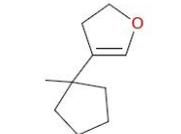
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 204</small>	204	204			
 <small>ClusterMember: 204, ChemNavigator</small>	0	204	0.4615	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 205</small>	205	205			
 <small>ClusterMember: 205, ChemNavigator</small>	0	205	0.4444	FCFP_6	ChemNavigator

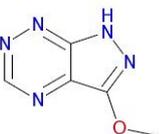
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	206	206			

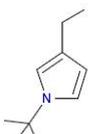
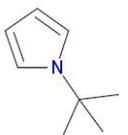
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 206</p>					
 <p>ClusterMember: 206, Zinc, ChemNavigator</p>	0	206	0.8000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 206, ChemNavigator</p>	0	206	0.5952	FCFP_6	ChemNavigator

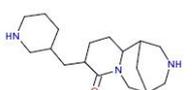
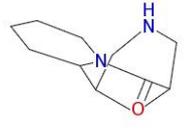
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 208, Zinc, ChemNavigator</p>	208	208			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 208, Zinc</p>	0	208	0.7353	FCFP_6	Zinc

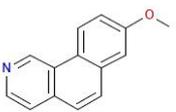
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 209</p>	209	209			
 <p>ClusterMember: 209, Zinc, ChemNavigator</p>	0	209	0.3333	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

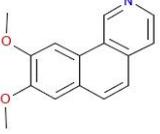
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	210	210			

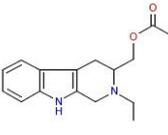
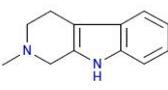
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 210</p>					
 <p>ClusterMember: 210, Zinc, ChemNavigator</p>	0	210	0.3725	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

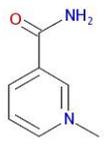
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 211</p>	211	211			
 <p>ClusterMember: 211, Zinc, ChemNavigator</p>	0	211	0.4783	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 212</p>	212	212			
 <p>ClusterMember: 212, ChemNavigator</p>	0	212	0.4211	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 213</p>	213	213			
	0	213	0.7179	FCFP_6	Zinc

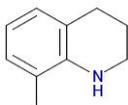
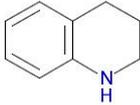
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 213, Zinc</p>					

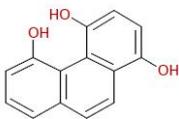
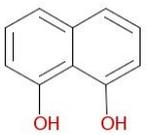
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 215</p>	215	215			
 <p>ClusterMember: 215, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	215	0.5254	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

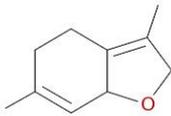
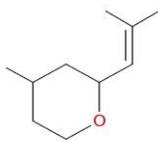
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 217</p>	217	217			
 <p>ClusterMember: 217, Zinc, ChemNavigator</p>	0	217	0.4000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

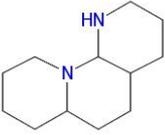
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 218</p>	218	218			
 <p>ClusterMember: 218, ChemNavigator</p>	0	218	0.6923	FCFP_2	ChemNavigator

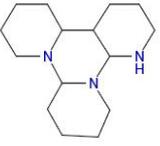
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	219	219			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

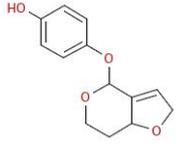
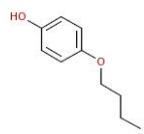
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 219, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					
 <p>ClusterMember: 219, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	219	0.5714	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

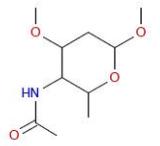
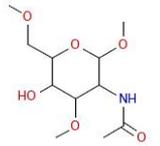
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 223</p>	223	223			
 <p>ClusterMember: 223, Zinc, ChemNavigator</p>	0	223	0.5185	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

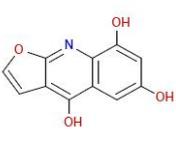
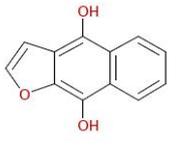
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 224</p>	224	224			
 <p>ClusterMember: 224, ChemNavigator</p>	0	224	0.3243	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 225</p>	225	225			
	0	225	0.4630	FCFP_6	ChemNavigator

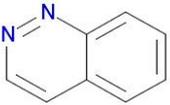
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 225, ChemNavigator</p>					

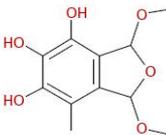
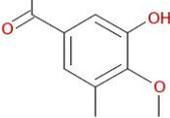
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 226</p>	226	226			
 <p>ClusterMember: 226, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	226	0.6471	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

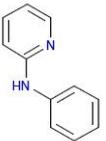
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 228</p>	228	228			
 <p>ClusterMember: 228, ChemNavigator</p>	0	228	0.7857	FCFP_2	ChemNavigator

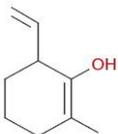
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 229</p>	229	229			
 <p>ClusterMember: 229, ChemNavigator</p>	0	229	0.2830	FCFP_6	ChemNavigator

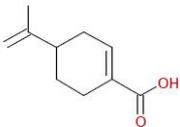
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	231	231			

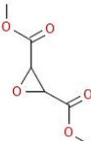
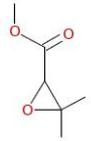
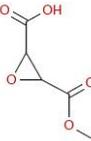
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 231</p>					
 <p>ClusterMember: 231, eMolecules</p>	0	231	0.3500	FCFP_6	eMolecules

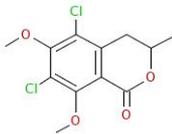
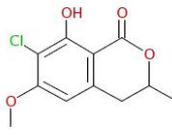
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 233</p>	233	233			
 <p>ClusterMember: 233, ChemNavigator</p>	0	233	0.2727	FCFP_6	ChemNavigator

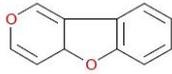
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 236</p>	236	236			
 <p>ClusterMember: 236, Zinc, ChemNavigator</p>	0	236	0.5556	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

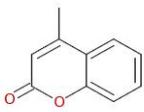
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 237</p>	237	237			
	0	237	0.6923	FCFP_2	ChemNavigator

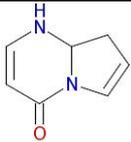
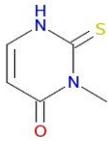
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 237, ChemNavigator</small>					

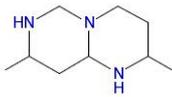
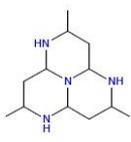
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 238, Zinc, ChemNavigator</small>	238	238			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 238, ChemNavigator</small>	0	238	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 238, ChemNavigator</small>	0	238	0.5500	FCFP_6	ChemNavigator

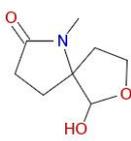
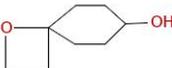
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 239</small>	239	239			
 <small>ClusterMember: 239, ChemNavigator</small>	0	239	0.4074	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 246</small>	246	246			
	0	246	0.7143	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

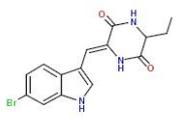
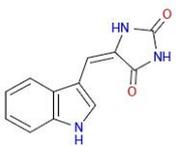
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 246, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

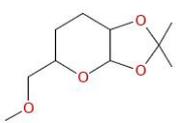
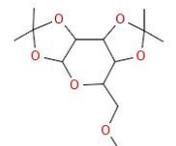
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 247</p>	247	247			
 <p>ClusterMember: 247, Zinc, ChemNavigator</p>	0	247	0.3514	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

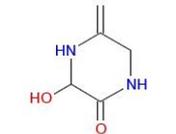
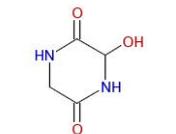
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 248</p>	248	248			
 <p>ClusterMember: 248, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	248	0.4412	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

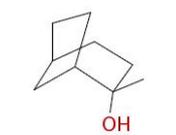
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 249</p>	249	249			
 <p>ClusterMember: 249, ChemNavigator</p>	0	249	0.3030	FCFP_6	ChemNavigator

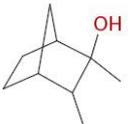
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	257	257			

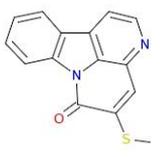
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 257</p>					
 <p>ClusterMember: 257, Zinc, ChemNavigator</p>	0	257	0.6957	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

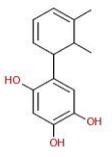
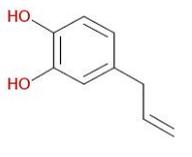
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 260</p>	260	260			
 <p>ClusterMember: 260, ChemNavigator</p>	0	260	0.4286	FCFP_6	ChemNavigator

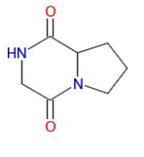
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 261</p>	261	261			
 <p>ClusterMember: 261, ChemNavigator</p>	0	261	0.5417	FCFP_6	ChemNavigator

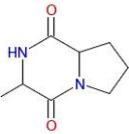
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 263</p>	263	263			
	0	263	0.4400	FCFP_6	ChemNavigator

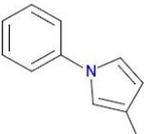
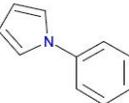
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 263, ChemNavigator</small>					

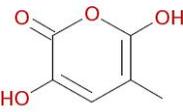
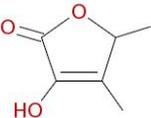
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 267</small>	267	267			
 <small>ClusterMember: 267, Zinc, ChemNavigator</small>	0	267	0.6545	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 269</small>	269	269			
 <small>ClusterMember: 269, Zinc, ChemNavigator</small>	0	269	0.5714	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 271</small>	271	271			
 <small>ClusterMember: 271, ChemNavigator</small>	0	271	0.8462	FCFP_2	ChemNavigator
	0	271	0.5500	FCFP_6	ChemNavigator

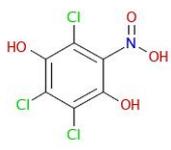
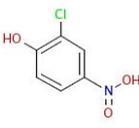
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 271, ChemNavigator</p>					

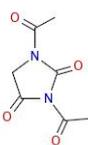
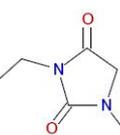
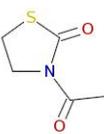
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 273</p>	273	273			
 <p>ClusterMember: 273, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	273	0.5357	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

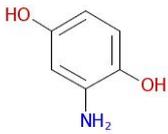
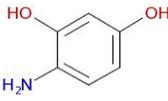
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 274</p>	274	274			
 <p>ClusterMember: 274, eMolecules</p>	0	274	0.3571	FCFP_6	eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 275</p>	275	275			
 <p>ClusterMember: 275, ChemNavigator</p>	0	275	0.6923	FCFP_2	ChemNavigator

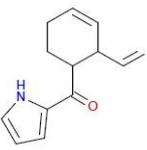
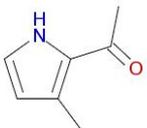
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	276	276			

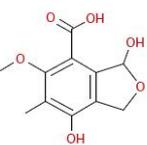
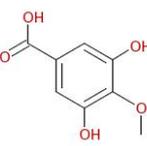
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 276</p>					
 <p>ClusterMember: 276, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	276	0.3784	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

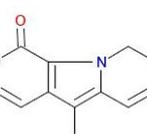
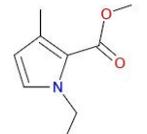
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 278</p>	278	278			
 <p>ClusterMember: 278, ChemNavigator</p>	0	278	0.5455	FCFP_6	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 278, Zinc, ChemNavigator</p>	0	278	1.0000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

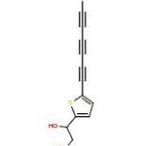
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 281, Zinc</p>	281	281			Zinc
 <p>ClusterMember: 281, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	281	0.5217	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

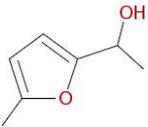
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	282	282			

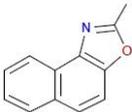
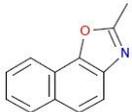
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 282</p>					
 <p>ClusterMember: 282, Zinc, ChemNavigator</p>	0	282	0.5882	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

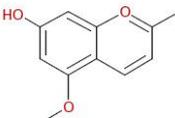
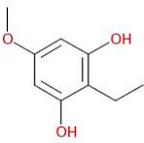
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 284</p>	284	284			
 <p>ClusterMember: 284, ChemNavigator</p>	0	284	0.3556	FCFP_6	ChemNavigator

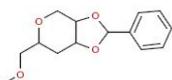
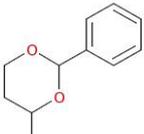
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 287</p>	287	287			
 <p>ClusterMember: 287, ChemNavigator</p>	0	287	0.2545	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 288</p>	288	288			
	0	288	0.3784	FCFP_6	ChemNavigator

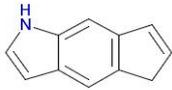
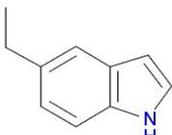
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 288, ChemNavigator</p>					

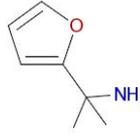
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 293, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	293	293			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 293, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	293	1.0000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

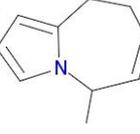
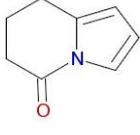
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 300</p>	300	300			
 <p>ClusterMember: 300, Zinc, ChemNavigator</p>	0	300	0.7059	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

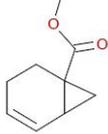
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 301</p>	301	301			
 <p>ClusterMember: 301, ChemNavigator</p>	0	301	0.8333	FCFP_2	ChemNavigator

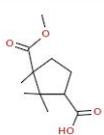
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	302	302			

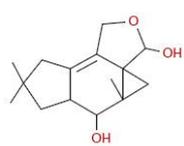
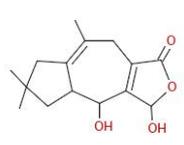
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 302</p>					
 <p>ClusterMember: 302, Zinc, ChemNavigator</p>	0	302	0.7692	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

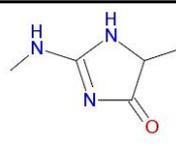
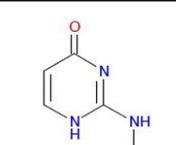
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 305</p>	305	305			
 <p>ClusterMember: 305, ChemNavigator</p>	0	305	0.7333	FCFP_2	ChemNavigator

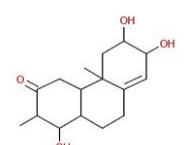
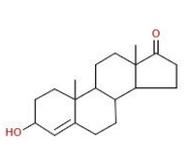
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 306</p>	306	306			
 <p>ClusterMember: 306, ChemNavigator</p>	0	306	0.3810	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 307</p>	307	307			
	0	307	0.2973	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

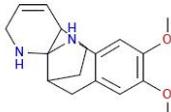
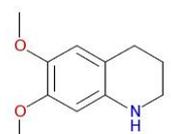
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 307, ChemNavigator, eMolecules</small>					

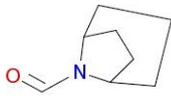
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 308</small>	308	308			
 <small>ClusterMember: 308, ChemNavigator</small>	0	308	0.3571	FCFP_6	ChemNavigator

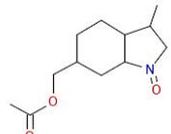
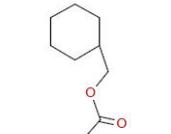
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 311</small>	311	311			
 <small>ClusterMember: 311, ChemNavigator</small>	0	311	0.4138	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 312</small>	312	312			
 <small>ClusterMember: 312, ChemNavigator</small>	0	312	0.3833	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	313	313			

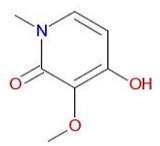
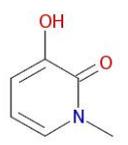
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 313</p>					
 <p>ClusterMember: 313, Zinc, ChemNavigator</p>	0	313	0.4138	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

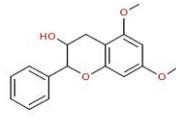
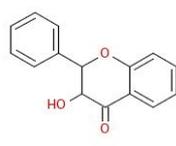
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 315</p>	315	315			
 <p>ClusterMember: 315, ChemNavigator</p>	0	315	0.4615	FCFP_6	ChemNavigator

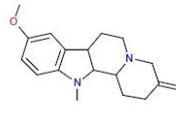
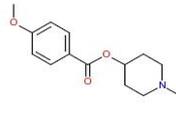
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 316</p>	316	316			
 <p>ClusterMember: 316, Zinc</p>	0	316	0.3750	FCFP_6	Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 318</p>	318	318			
	0	318	0.6667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

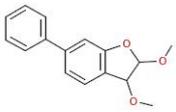
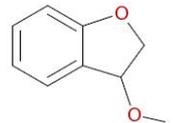
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 318, Zinc, ChemNavigator</small>					

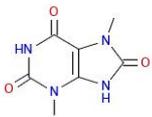
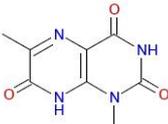
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 320</small>	320	320			
 <small>ClusterMember: 320, Zinc</small>	0	320	0.4062	FCFP_6	Zinc

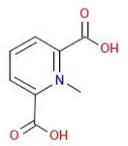
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 321</small>	321	321			
 <small>ClusterMember: 321, ChemNavigator</small>	0	321	0.4231	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 324</small>	324	324			
 <small>ClusterMember: 324, ChemNavigator</small>	0	324	0.6190	FCFP_2	ChemNavigator

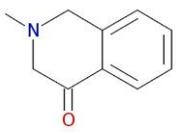
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	325	325			

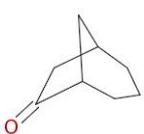
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 325</p>					
 <p>ClusterMember: 325, ChemNavigator</p>	0	325	0.7692	FCFP_2	ChemNavigator

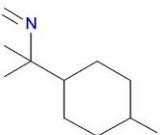
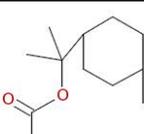
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 326, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	326	326			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 326, Zinc</p>	0	326	0.4634	FCFP_6	Zinc

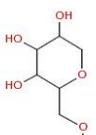
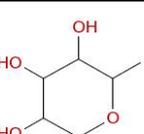
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 328</p>	328	328			
 <p>ClusterMember: 328, Zinc, ChemNavigator</p>	0	328	0.3750	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 331</p>	331	331			
	0	331	0.3696	FCFP_6	ChemNavigator

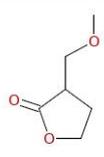
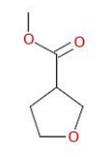
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 331, ChemNavigator</small>					

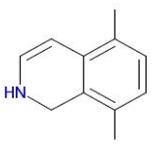
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 337</small>	337	337			
 <small>ClusterMember: 337, ChemNavigator</small>	0	337	0.3667	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 338</small>	338	338			
 <small>ClusterMember: 338, Zinc, ChemNavigator</small>	0	338	0.4615	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

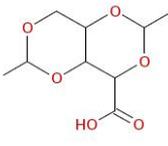
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 340</small>	340	340			
 <small>ClusterMember: 340, ChemNavigator</small>	0	340	0.5172	FCFP_6	ChemNavigator

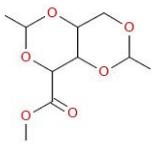
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	341	341			

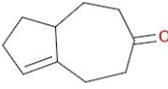
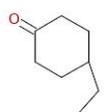
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 341					
 ClusterMember: 341, ChemNavigator	0	341	0.6522	FCFP_6	ChemNavigator

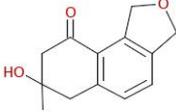
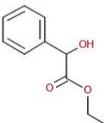
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 344	344	344			
 ClusterMember: 344, Zinc	0	344	0.6429	FCFP_2	Zinc

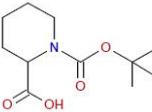
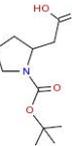
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 347	347	347			
 ClusterMember: 347, Zinc, ChemNavigator	0	347	0.9091	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

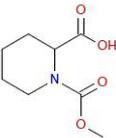
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 348	348	348			
	0	348	0.5405	FCFP_6	ChemNavigator

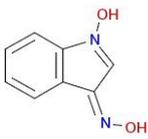
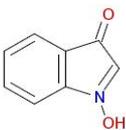
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 348, ChemNavigator</p>					

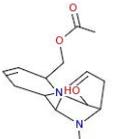
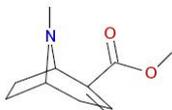
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 351</p>	351	351			
 <p>ClusterMember: 351, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	351	0.3548	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

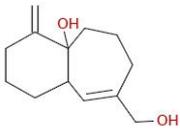
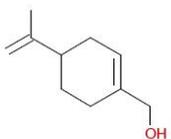
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 352</p>	352	352			
 <p>ClusterMember: 352, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	352	0.5294	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 354, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	354	354			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 354, ChemNavigator</p>	0	354	1.0000	FCFP_2	ChemNavigator
	0	354	0.7353	FCFP_6	ChemNavigator

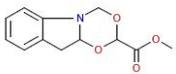
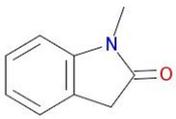
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 354, ChemNavigator</small>					

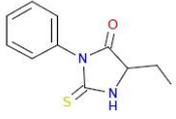
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 355</small>	355	355			
 <small>ClusterMember: 355, Zinc, ChemNavigator</small>	0	355	0.6944	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

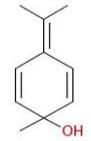
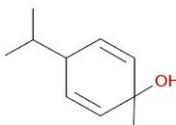
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 359</small>	359	359			
 <small>ClusterMember: 359, ChemNavigator</small>	0	359	0.2203	FCFP_6	ChemNavigator

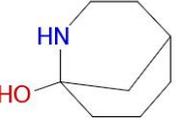
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 366</small>	366	366			
 <small>ClusterMember: 366, ChemNavigator</small>	0	366	0.3250	FCFP_6	ChemNavigator

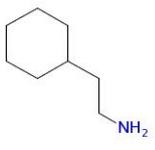
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	368	368			

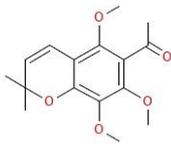
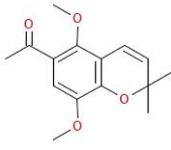
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 368</p>					
 <p>ClusterMember: 368, Zinc, eMolecules</p>	0	368	0.4167	FCFP_6	Zinc, eMolecules

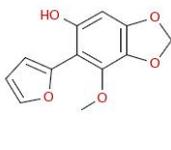
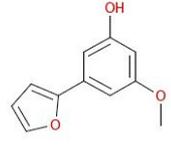
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 369</p>	369	369			
 <p>ClusterMember: 369, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	369	0.3400	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

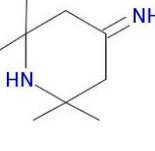
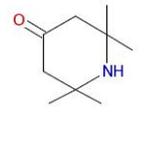
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 372</p>	372	372			
 <p>ClusterMember: 372, ChemNavigator</p>	0	372	0.3913	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 373</p>	373	373			
	0	373	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator

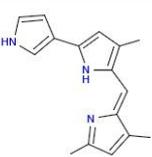
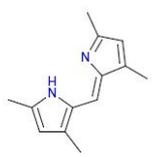
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 373, ChemNavigator</small>					

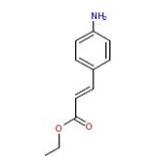
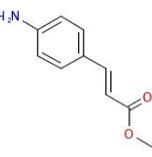
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 375</small>	375	375			
 <small>ClusterMember: 375, Zinc, ChemNavigator</small>	0	375	0.6429	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

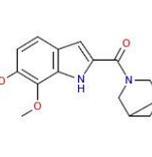
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 377</small>	377	377			
 <small>ClusterMember: 377, Zinc</small>	0	377	0.4528	FCFP_6	Zinc

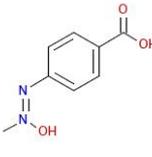
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 378</small>	378	378			
 <small>ClusterMember: 378, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	378	0.4091	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

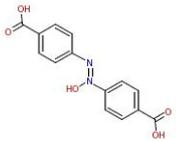
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	379	379			

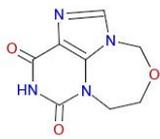
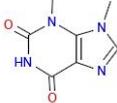
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 379</p>					
 <p>ClusterMember: 379, Zinc, eMolecules</p>	0	379	0.5283	FCFP_6	Zinc, eMolecules

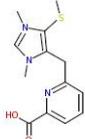
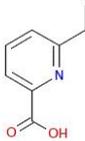
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 380, eMolecules</p>	380	380			eMolecules
 <p>ClusterMember: 380, Zinc, ChemNavigator</p>	0	380	0.7353	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

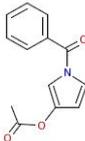
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 382</p>	382	382			
 <p>ClusterMember: 382, Zinc, ChemNavigator</p>	0	382	0.3065	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 385</p>	385	385			
	0	385	0.5526	FCFP_6	ChemNavigator

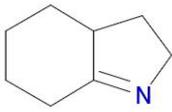
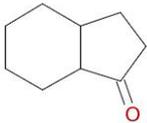
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 385, ChemNavigator</p>					

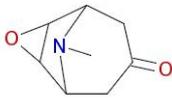
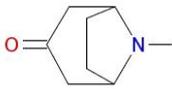
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 386</p>	386	386			
 <p>ClusterMember: 386, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	386	0.5200	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

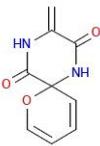
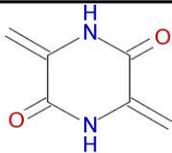
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 388</p>	388	388			
 <p>ClusterMember: 388, ChemNavigator</p>	0	388	0.5000	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 391</p>	391	391			
 <p>ClusterMember: 391, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	391	0.7333	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

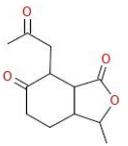
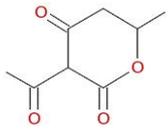
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	392	392			

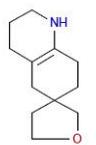
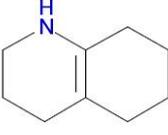
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 392</p>					
 <p>ClusterMember: 392, ChemNavigator</p>	0	392	0.6250	FCFP_2	ChemNavigator

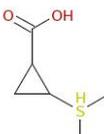
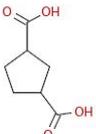
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 396</p>	396	396			
 <p>ClusterMember: 396, ChemNavigator</p>	0	396	0.9000	FCFP_2	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 396, ChemNavigator</p>	0	396	0.5333	FCFP_6	ChemNavigator

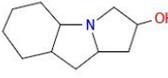
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 397</p>	397	397			
 <p>ClusterMember: 397, Zinc</p>	0	397	0.3750	FCFP_6	Zinc

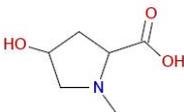
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	398	398			

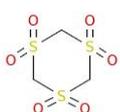
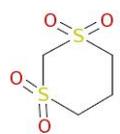
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 398</p>					
 <p>ClusterMember: 398, ChemNavigator</p>	0	398	1.0000	FCFP_2	ChemNavigator

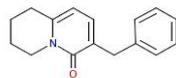
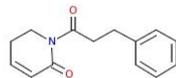
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 403</p>	403	403			
 <p>ClusterMember: 403, ChemNavigator</p>	0	403	0.4524	FCFP_6	ChemNavigator

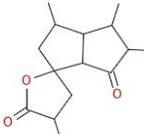
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 409</p>	409	409			
 <p>ClusterMember: 409, ChemNavigator</p>	0	409	0.5556	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 412</p>	412	412			
	0	412	0.3500	FCFP_6	ChemNavigator

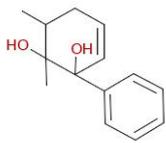
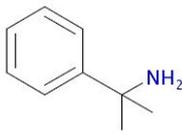
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 412, ChemNavigator</small>					

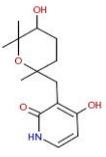
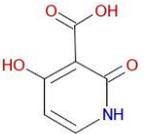
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 416, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	416	416			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <small>ClusterMember: 416, Zinc, ChemNavigator</small>	0	416	0.5385	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

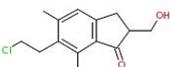
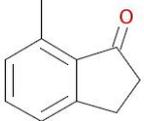
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 417</small>	417	417			
 <small>ClusterMember: 417, Zinc</small>	0	417	0.8571	FCFP_2	Zinc

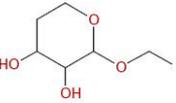
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 420</small>	420	420			
 <small>ClusterMember: 420, ChemNavigator</small>	0	420	0.3889	FCFP_6	ChemNavigator

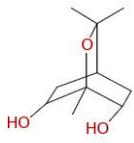
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	427	427			

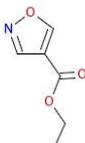
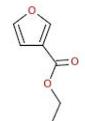
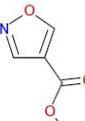
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 427</p>					
 <p>ClusterMember: 427, ChemNavigator</p>	0	427	0.4375	FCFP_6	ChemNavigator

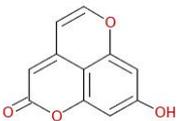
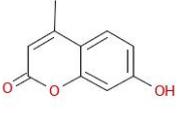
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 428</p>	428	428			
 <p>ClusterMember: 428, ChemNavigator</p>	0	428	0.4444	FCFP_6	ChemNavigator

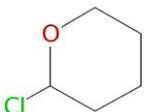
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 429</p>	429	429			
 <p>ClusterMember: 429, Zinc, ChemNavigator</p>	0	429	0.2353	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 430</p>	430	430			
	0	430	0.2500	FCFP_6	ChemNavigator

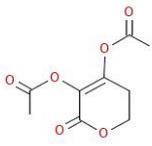
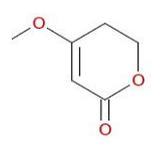
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 430, ChemNavigator</small>					

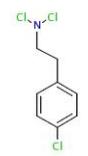
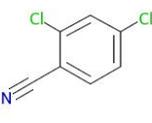
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 431, Zinc, ChemNavigator</small>	431	431			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 431, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	431	0.7692	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <small>ClusterMember: 431, Zinc, ChemNavigator</small>	0	431	0.6400	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

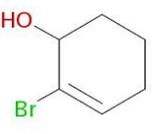
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 433</small>	433	433			
 <small>ClusterMember: 433, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	433	0.4694	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

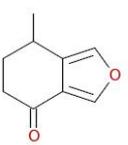
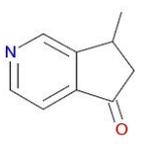
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 438, Zinc, ChemNavigator</small>	438	438			Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	439	439			

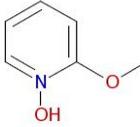
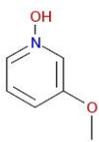
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 439</p>					
 <p>ClusterMember: 439, ChemNavigator</p>	0	439	0.3750	FCFP_6	ChemNavigator

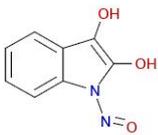
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 440</p>	440	440			
 <p>ClusterMember: 440, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	440	0.5714	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

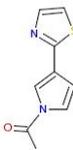
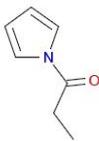
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 442, Zinc, ChemNavigator</p>	442	442			Zinc, ChemNavigator

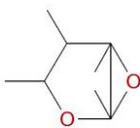
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 448</p>	448	448			
 <p>ClusterMember: 448, ChemNavigator</p>	0	448	0.4500	FCFP_6	ChemNavigator

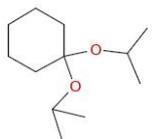
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	454	454			

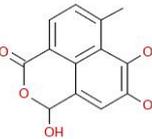
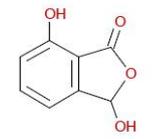
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 454</p>					
 <p>ClusterMember: 454, Zinc</p>	0	454	0.3636	FCFP_6	Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 455</p>	455	455			
 <p>ClusterMember: 455, ChemNavigator</p>	0	455	0.5714	FCFP_2	ChemNavigator

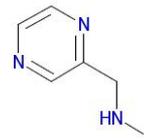
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 456</p>	456	456			
 <p>ClusterMember: 456, Zinc, ChemNavigator</p>	0	456	0.3243	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 457</p>	457	457			
	0	457	0.3200	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

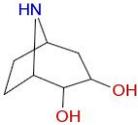
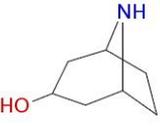
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 457, Zinc, ChemNavigator</small>					

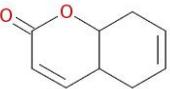
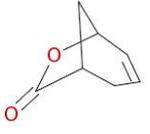
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 460</small>	460	460			
 <small>ClusterMember: 460, ChemNavigator</small>	0	460	0.3725	FCFP_6	ChemNavigator

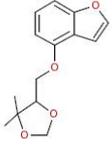
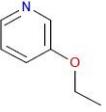
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 461, Zinc, ChemNavigator</small>	461	461			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 461, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	461	0.9000	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

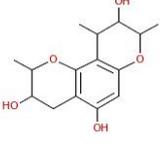
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 462, Zinc, ChemNavigator</small>	462	462			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 462, ChemNavigator</small>	0	462	0.4839	FCFP_6	ChemNavigator

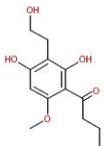
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	466	466			

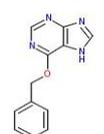
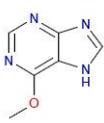
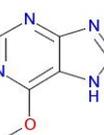
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 466</p>					
 <p>ClusterMember: 466, ChemNavigator</p>	0	466	0.5417	FCFP_6	ChemNavigator

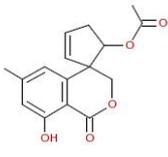
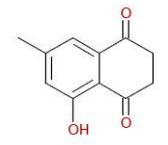
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 467</p>	467	467			
 <p>ClusterMember: 467, ChemNavigator</p>	0	467	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

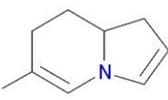
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 468</p>	468	468			
 <p>ClusterMember: 468, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	468	0.6471	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

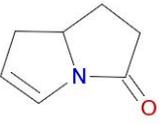
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 470</p>	470	470			
	0	470	0.3279	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

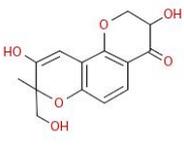
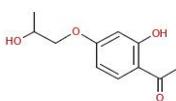
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 470, Zinc, ChemNavigator</p>					

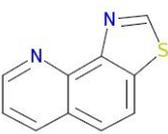
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 472, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	472	472			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 472, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	472	0.7647	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 472, ChemNavigator</p>	0	472	0.6383	FCFP_6	ChemNavigator

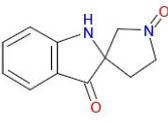
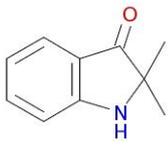
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 473</p>	473	473			
 <p>ClusterMember: 473, Zinc</p>	0	473	0.2833	FCFP_6	Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 474</p>	474	474			
	0	474	0.4167	FCFP_6	ChemNavigator

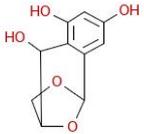
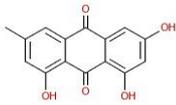
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 474, ChemNavigator</small>					

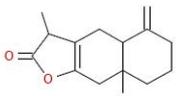
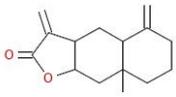
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 475</small>	475	475			
 <small>ClusterMember: 475, ChemNavigator, article: 465</small>	0	475	0.6818	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

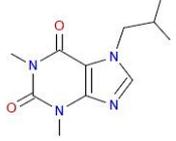
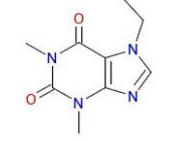
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 477</small>	477	477			
 <small>ClusterMember: 477, ChemNavigator</small>	0	477	0.5333	FCFP_6	ChemNavigator

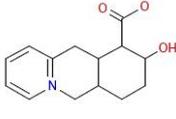
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 478</small>	478	478			
 <small>ClusterMember: 478, Zinc</small>	0	478	0.5366	FCFP_6	Zinc

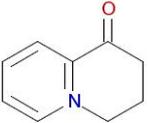
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	481	481			

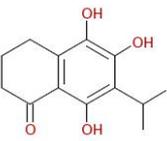
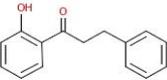
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 481</p>					
 <p>ClusterMember: 481, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	481	0.5294	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

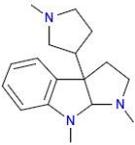
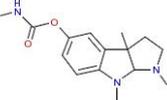
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 486</p>	486	486			
 <p>ClusterMember: 486, ChemNavigator</p>	0	486	0.3774	FCFP_6	ChemNavigator

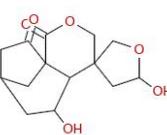
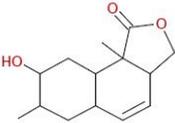
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 489, Zinc, ChemNavigator</p>	489	489			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 489, Zinc, ChemNavigator</p>	0	489	0.8250	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 490</p>	490	490			
	0	490	0.3103	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

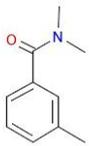
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 490, Zinc, ChemNavigator</p>					

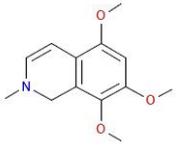
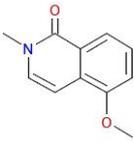
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 492</p>	492	492			
 <p>ClusterMember: 492, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	492	0.3191	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

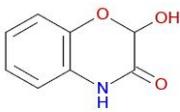
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 494</p>	494	494			
 <p>ClusterMember: 494, ChemNavigator</p>	0	494	0.4242	FCFP_6	ChemNavigator

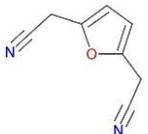
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 496</p>	496	496			
 <p>ClusterMember: 496, ChemNavigator</p>	0	496	0.2419	FCFP_6	ChemNavigator

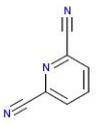
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	497	497			

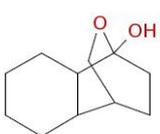
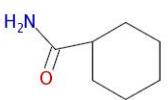
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 497					
 ClusterMember: 497, Zinc, ChemNavigator	0	497	0.2826	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

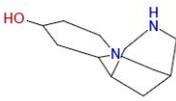
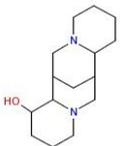
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 498	498	498			
 ClusterMember: 498, Zinc, ChemNavigator	0	498	0.3400	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

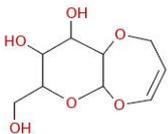
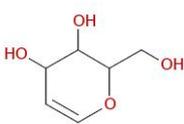
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 502	502	502			
 ClusterMember: 502, ChemNavigator	0	502	0.5814	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 503, Zinc, ChemNavigator	503	503			Zinc, ChemNavigator
	0	503	0.7273	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

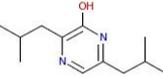
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 503, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

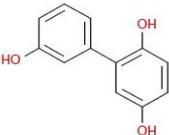
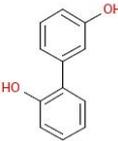
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 507</p>	507	507			
 <p>ClusterMember: 507, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	507	0.3226	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

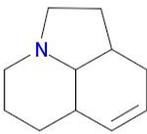
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 509</p>	509	509			
 <p>ClusterMember: 509, ChemNavigator</p>	0	509	0.2909	FCFP_6	ChemNavigator

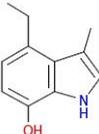
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 512</p>	512	512			
 <p>ClusterMember: 512, ChemNavigator</p>	0	512	0.8333	FCFP_2	ChemNavigator

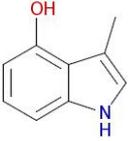
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	513	513			

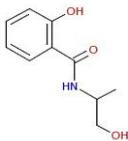
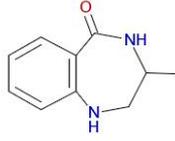
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 513</p>					
 <p>ClusterMember: 513, Zinc</p>	0	513	0.4667	FCFP_6	Zinc

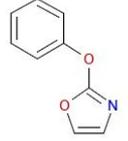
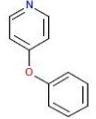
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 518</p>	518	518			
 <p>ClusterMember: 518, Zinc, ChemNavigator</p>	0	518	0.7143	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

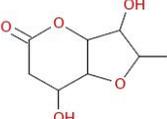
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 520</p>	520	520			
 <p>ClusterMember: 520, ChemNavigator</p>	0	520	0.7778	FCFP_2	ChemNavigator

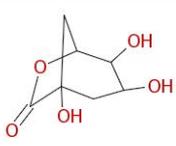
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 521</p>	521	521			
	0	521	0.4000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

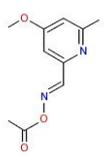
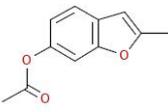
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 521, Zinc, ChemNavigator</p>					

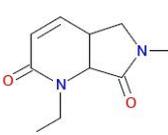
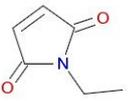
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 526</p>	526	526			
 <p>ClusterMember: 526, ChemNavigator</p>	0	526	0.8333	FCFP_2	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 526, ChemNavigator</p>	0	526	0.6087	FCFP_6	ChemNavigator

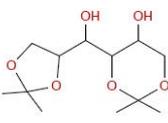
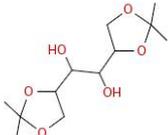
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 527</p>	527	527			
 <p>ClusterMember: 527, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	527	0.4375	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 528</p>	528	528			
	0	528	0.8182	FCFP_2	ChemNavigator

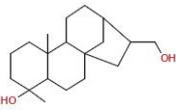
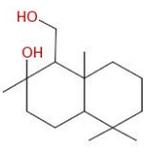
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 528, ChemNavigator</p>					

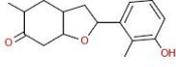
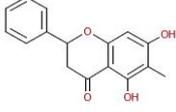
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 529</p>	529	529			
 <p>ClusterMember: 529, Zinc</p>	0	529	0.6842	FCFP_2	Zinc

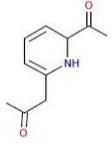
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 534</p>	534	534			
 <p>ClusterMember: 534, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	534	0.3333	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 539</p>	539	539			
 <p>ClusterMember: 539, ChemNavigator</p>	0	539	0.5484	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	543	543			

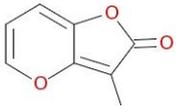
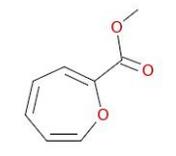
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 543					
 ClusterMember: 543, ChemNavigator	0	543	0.3750	FCFP_6	ChemNavigator

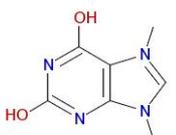
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 544	544	544			
 ClusterMember: 544, ChemNavigator	0	544	0.7222	FCFP_2	ChemNavigator

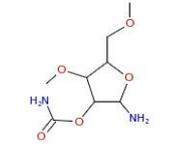
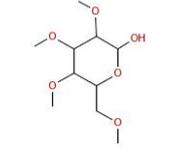
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 545	545	545			
 ClusterMember: 545, ChemNavigator	0	545	0.3824	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 547, Zinc, ChemNavigator	547	547			Zinc, ChemNavigator
	0	547	0.5652	FCFP_6	ChemNavigator

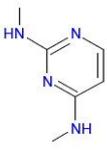
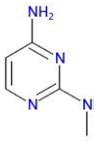
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 547, ChemNavigator</small>					

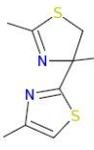
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 548</small>	548	548			
 <small>ClusterMember: 548, ChemNavigator</small>	0	548	0.3514	FCFP_6	ChemNavigator

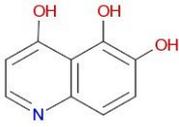
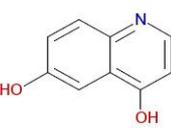
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 553</small>	553	553			
 <small>ClusterMember: 553, Zinc</small>	0	553	0.5652	FCFP_6	Zinc

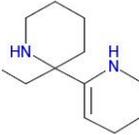
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 556</small>	556	556			
 <small>ClusterMember: 556, ChemNavigator</small>	0	556	0.7000	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	557	557			

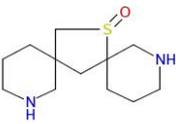
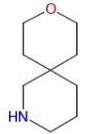
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 557</p>					
 <p>ClusterMember: 557, Zinc, ChemNavigator</p>	0	557	0.7037	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

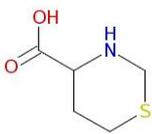
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 558</p>	558	558			
 <p>ClusterMember: 558, ChemNavigator</p>	0	558	0.5882	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 559</p>	559	559			
 <p>ClusterMember: 559, Zinc, ChemNavigator</p>	0	559	0.5385	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 560</p>	560	560			
	0	560	0.3939	FCFP_6	ChemNavigator

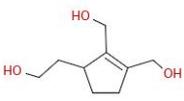
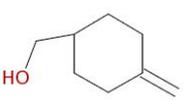
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 560, ChemNavigator</small>					

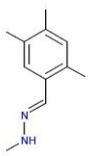
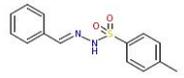
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 563</small>	563	563			
 <small>ClusterMember: 563, ChemNavigator</small>	0	563	0.4857	FCFP_6	ChemNavigator

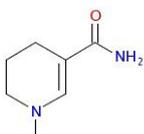
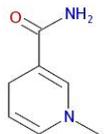
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 564</small>	564	564			
 <small>ClusterMember: 564, ChemNavigator</small>	0	564	0.4545	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 566</small>	566	566			
 <small>ClusterMember: 566, ChemNavigator</small>	0	566	0.4000	FCFP_6	ChemNavigator

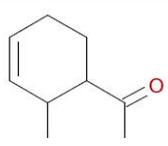
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	569	569			

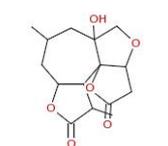
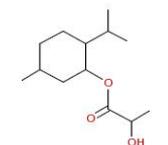
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 569</p>					
 <p>ClusterMember: 569, Zinc, ChemNavigator</p>	0	569	0.3103	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

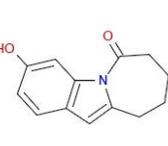
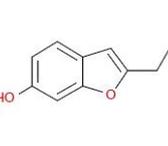
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 570</p>	570	570			
 <p>ClusterMember: 570, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	570	0.7692	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

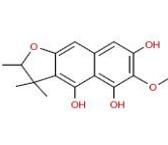
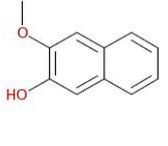
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 572, ChemNavigator</p>	572	572			ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 572, Zinc, ChemNavigator</p>	0	572	0.4375	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 573</p>	573	573			
	0	573	0.8750	FCFP_2	ChemNavigator

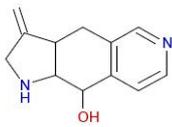
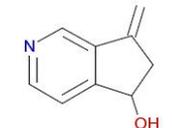
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 573, ChemNavigator</p>					

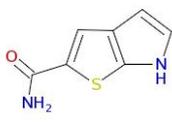
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 574</p>	574	574			
 <p>ClusterMember: 574, ChemNavigator</p>	0	574	0.2632	FCFP_6	ChemNavigator

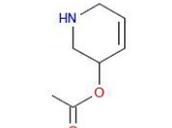
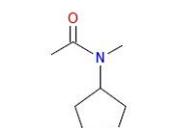
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 575</p>	575	575			
 <p>ClusterMember: 575, ChemNavigator</p>	0	575	0.3889	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 581</p>	581	581			
 <p>ClusterMember: 581, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	581	0.3600	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

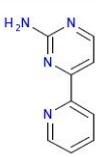
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	582	582			

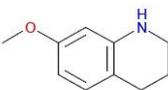
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 582</p>					
 <p>ClusterMember: 582, ChemNavigator</p>	0	582	0.3774	FCFP_6	ChemNavigator

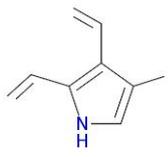
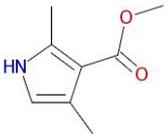
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 583</p>	583	583			
 <p>ClusterMember: 583, ChemNavigator</p>	0	583	0.6111	FCFP_2	ChemNavigator

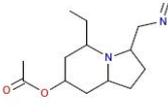
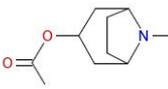
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 585</p>	585	585			
 <p>ClusterMember: 585, ChemNavigator</p>	0	585	0.6923	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 588</p>	588	588			
	0	588	0.4043	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

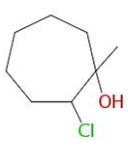
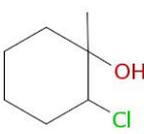
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 588, Zinc, ChemNavigator</small>					

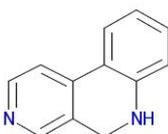
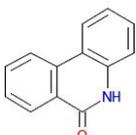
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 589</small>	589	589			
 <small>ClusterMember: 588, Zinc, ChemNavigator</small>	0	589	0.3651	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

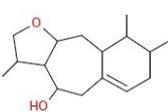
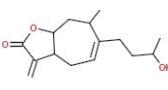
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 592</small>	592	592			
 <small>ClusterMember: 592, Zinc, ChemNavigator</small>	0	592	0.5714	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

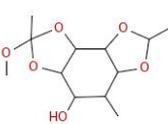
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 593</small>	593	593			
 <small>ClusterMember: 593, ChemNavigator</small>	0	593	0.5263	FCFP_6	ChemNavigator

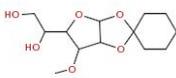
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	594	594			

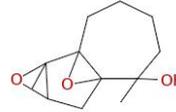
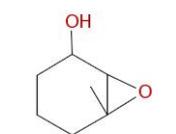
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 594</p>					
 <p>ClusterMember: 594, ChemNavigator</p>	0	594	0.8000	FCFP_6	ChemNavigator

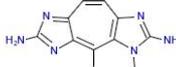
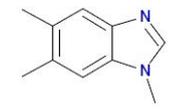
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 597</p>	597	597			
 <p>ClusterMember: 597, Zinc, eMolecules</p>	0	597	0.3519	FCFP_6	Zinc, eMolecules

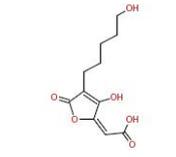
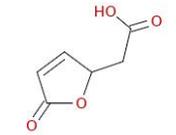
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 598</p>	598	598			
 <p>ClusterMember: 598, ChemNavigator</p>	0	598	0.3220	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 599</p>	599	599			
	0	599	0.2456	FCFP_6	ChemNavigator

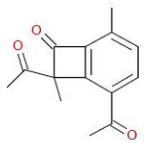
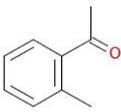
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 599, ChemNavigator</p>					

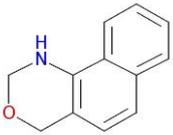
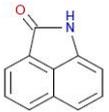
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 600</p>	600	600			
 <p>ClusterMember: 600, ChemNavigator</p>	0	600	0.2791	FCFP_6	ChemNavigator

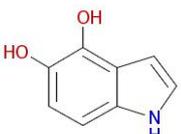
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 601</p>	601	601			
 <p>ClusterMember: 601, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	601	0.2292	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

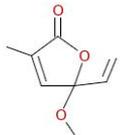
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 602</p>	602	602			
 <p>ClusterMember: 602, ChemNavigator</p>	0	602	0.2174	FCFP_6	ChemNavigator

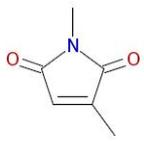
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	603	603			

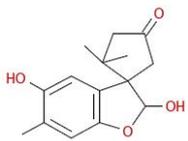
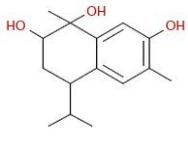
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 603</p>					
 <p>ClusterMember: 03, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	603	0.4062	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 606</p>	606	606			
 <p>ClusterMember: 06, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	606	0.7692	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

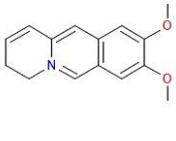
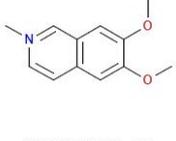
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 608</p>	608	608			
 <p>ClusterMember: 608, ChemNavigator</p>	0	608	0.7692	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 611</p>	611	611			
	0	611	0.3600	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

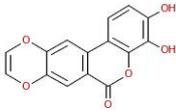
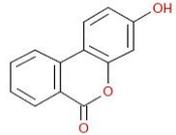
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 611, Zinc, ChemNavigator</small>					

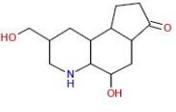
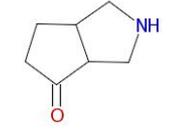
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 612</small>	612	612			
 <small>ClusterMember: 612, ChemNavigator</small>	0	612	0.2698	FCFP_6	ChemNavigator

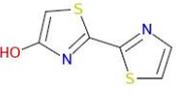
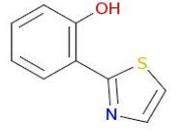
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 614</small>	614	614			
 <small>ClusterMember: 614, ChemNavigator</small>	0	614	0.7692	FCFP_2	ChemNavigator

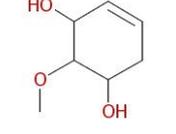
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 615</small>	615	615			
 <small>ClusterMember: 615, Zinc</small>	0	615	0.4314	FCFP_6	Zinc

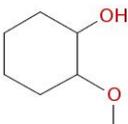
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	616	616			

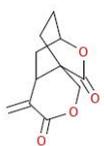
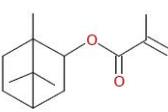
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 616</p>					
 <p>ClusterMember: 616, Zinc, ChemNavigator</p>	0	616	0.9286	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

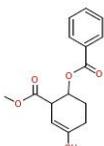
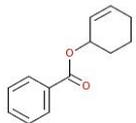
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 617</p>	617	617			
 <p>ClusterMember: 617, ChemNavigator</p>	0	617	0.2979	FCFP_6	ChemNavigator

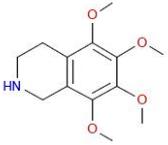
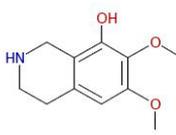
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 620</p>	620	620			
 <p>ClusterMember: 620, ChemNavigator</p>	0	620	0.2778	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 621</p>	621	621			
	0	621	0.9000	FCFP_2	ChemNavigator

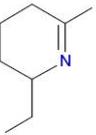
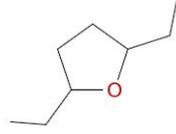
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 621, ChemNavigator</p>					

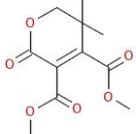
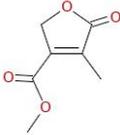
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 623</p>	623	623			
 <p>ClusterMember: 623, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	623	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

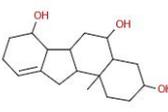
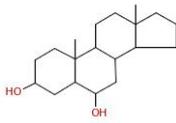
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 625</p>	625	625			
 <p>ClusterMember: 625, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	625	0.6250	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

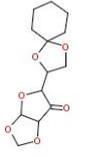
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 627</p>	627	627			
 <p>ClusterMember: 627, ChemNavigator</p>	0	627	0.4222	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	628	628			

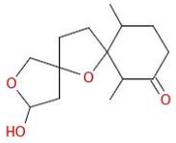
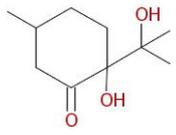
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 628</p>					
 <p>ClusterMember: 628, ChemNavigator</p>	0	628	0.3043	FCFP_6	ChemNavigator

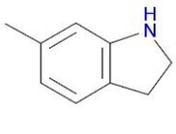
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 631</p>	631	631			
 <p>ClusterMember: 631, Zinc, ChemNavigator</p>	0	631	0.3548	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

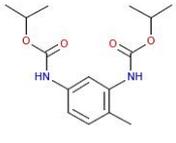
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 635</p>	635	635			
 <p>ClusterMember: 635, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	635	0.5098	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

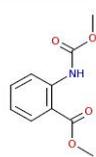
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 636</p>	636	636			
	0	636	0.4375	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

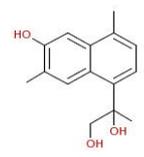
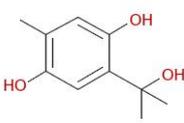
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 636, ChemNavigator, eMolecules</p>					

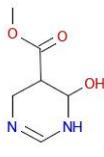
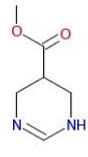
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 637</p>	637	637			
 <p>ClusterMember: 637, ChemNavigator</p>	0	637	0.2667	FCFP_6	ChemNavigator

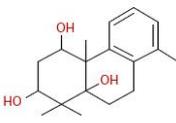
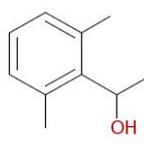
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 638</p>	638	638			
 <p>ClusterMember: 638, Zinc, ChemNavigator</p>	0	638	0.3077	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 643, Zinc, ChemNavigator</p>	643	643			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 643, Zinc, ChemNavigator</p>	0	643	0.7714	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator
	0	643	0.8462	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

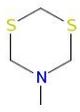
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 643, Zinc, ChemNavigator</small>					

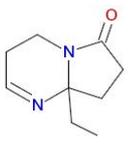
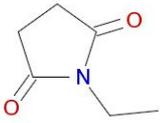
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 644</small>	644	644			
 <small>ClusterMember: 644, ChemNavigator</small>	0	644	0.3488	FCFP_6	ChemNavigator

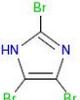
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 645</small>	645	645			
 <small>ClusterMember: 645, ChemNavigator</small>	0	645	0.4444	FCFP_6	ChemNavigator

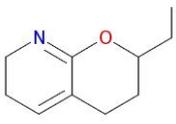
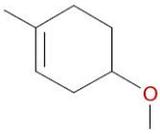
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 648</small>	648	648			
 <small>ClusterMember: 648, ChemNavigator</small>	0	648	0.2955	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	653	653			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

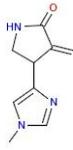
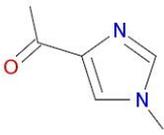
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 653, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

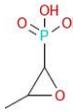
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 656</p>	656	656			
 <p>ClusterMember: 656, Zinc, ChemNavigator</p>	0	656	0.3548	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

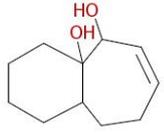
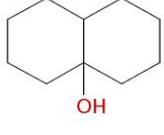
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 659, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	659	659			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 659, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	659	0.3913	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

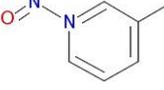
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 662</p>	662	662			
 <p>ClusterMember: 662, ChemNavigator</p>	0	662	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

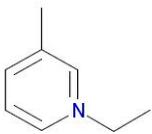
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	663	663			

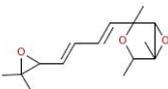
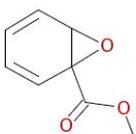
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 663</p>					
 <p>ClusterMember: 663, ChemNavigator</p>	0	663	0.4103	FCFP_6	ChemNavigator

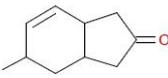
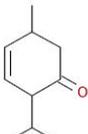
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 664</p>	664	664			
 <p>ClusterMember: 664, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	664	0.3077	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

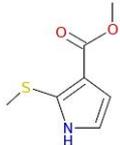
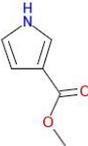
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 666</p>	666	666			
 <p>ClusterMember: 666, Zinc</p>	0	666	0.4194	FCFP_6	Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 668</p>	668	668			
	0	668	0.3548	FCFP_6	Zinc

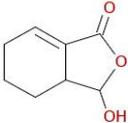
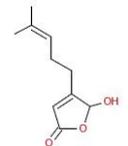
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 668, Zinc</p>					

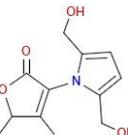
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 671</p>	671	671			
 <p>ClusterMember: 671, ChemNavigator</p>	0	671	0.5000	FCFP_6	ChemNavigator

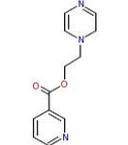
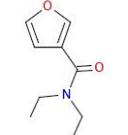
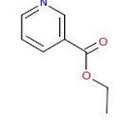
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 672</p>	672	672			
 <p>ClusterMember: 672, ChemNavigator</p>	0	672	1.0000	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 673</p>	673	673			
 <p>ClusterMember: 673, Zinc, ChemNavigator</p>	0	673	0.4545	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

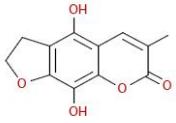
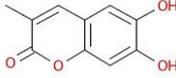
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	679	679			

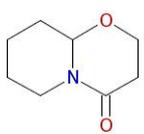
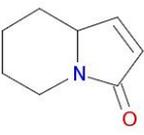
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 679</p>					
 <p>ClusterMember: 679, ChemNavigator</p>	0	679	0.8333	FCFP_2	ChemNavigator

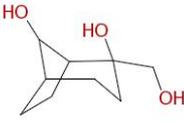
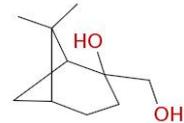
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 683</p>	683	683			
 <p>ClusterMember: 683, Zinc, ChemNavigator</p>	0	683	0.3939	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

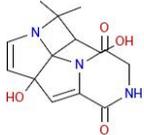
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 687</p>	687	687			
 <p>ClusterMember: 687, ChemNavigator</p>	0	687	0.8000	FCFP_2	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 687, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	687	0.5333	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

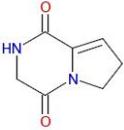
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	692	692			

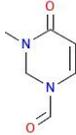
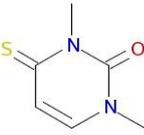
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 692</p>					
 <p>ClusterMember: 692, Zinc</p>	0	692	0.3704	FCFP_6	Zinc

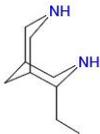
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 693</p>	693	693			
 <p>ClusterMember: 693, ChemNavigator</p>	0	693	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 694</p>	694	694			
 <p>ClusterMember: 694, ChemNavigator</p>	0	694	0.3750	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 698</p>	698	698			
	0	698	0.3636	FCFP_6	ChemNavigator

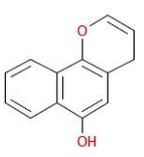
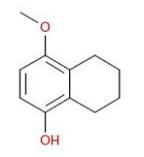
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 698, ChemNavigator</small>					

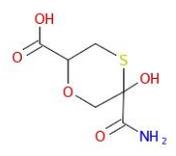
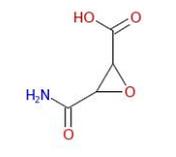
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 699</small>	699	699			
 <small>ClusterMember: 699, Zinc, ChemNavigator</small>	0	699	0.3548	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

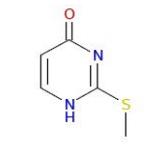
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 700</small>	700	700			
 <small>ClusterMember: 700, ChemNavigator</small>	0	700	0.5200	FCFP_6	ChemNavigator

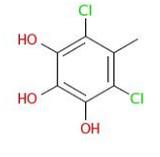
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 701</small>	701	701			
 <small>ClusterMember: 701, eMolecules</small>	0	701	0.5116	FCFP_6	eMolecules

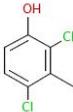
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	703	703			

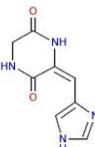
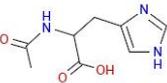
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 703					
 ClusterMember: 703, Zinc, ChemNavigator	0	703	0.6875	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

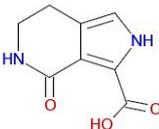
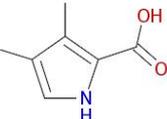
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 705	705	705			
 ClusterMember: 705, ChemNavigator	0	705	0.8333	FCFP_2	ChemNavigator

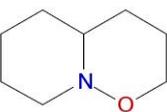
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 709	709	709			
 ClusterMember: 709, Zinc, ChemNavigator	0	709	0.2778	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 710	710	710			
	0	710	0.4286	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

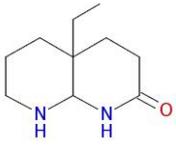
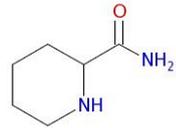
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 710, Zinc_ChemNavigator, eMolecules</p>					

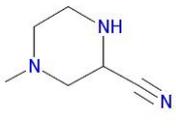
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 711</p>	711	711			
 <p>ClusterMember: 711, ChemNavigator</p>	0	711	0.6087	FCFP_2	ChemNavigator

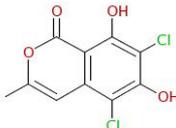
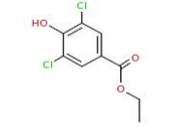
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 712, ChemNavigator</p>	712	712			ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 712, ChemNavigator</p>	0	712	0.4359	FCFP_6	ChemNavigator

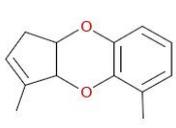
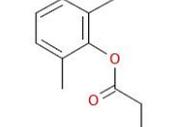
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 715</p>	715	715			
 <p>ClusterMember: 715, ChemNavigator</p>	0	715	0.2500	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	716	716			

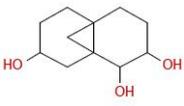
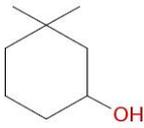
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 716</p>					
 <p>ClusterMember: 716, ChemNavigator</p>	0	716	0.2895	FCFP_6	ChemNavigator

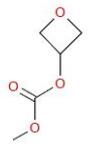
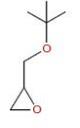
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 718, Zinc</p>	718	718			Zinc

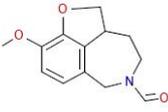
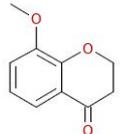
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 720</p>	720	720			
 <p>ClusterMember: 720, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	720	0.7647	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

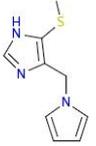
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 724</p>	724	724			
 <p>ClusterMember: 724, Zinc, ChemNavigator</p>	0	724	0.6667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

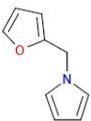
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	725	725			

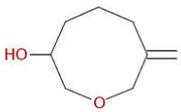
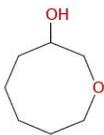
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 725</p>					
 <p>ClusterMember: 725, ChemNavigator</p>	0	725	0.3667	FCFP_6	ChemNavigator

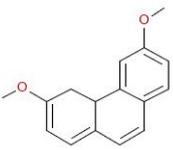
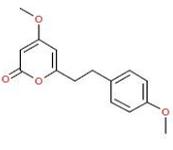
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 728</p>	728	728			
 <p>ClusterMember: 728, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	728	0.3182	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

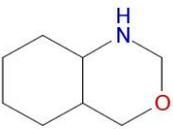
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 730</p>	730	730			
 <p>ClusterMember: 730, Zinc, ChemNavigator</p>	0	730	0.6875	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 733</p>	733	733			
	0	733	0.3810	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

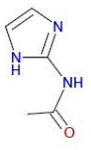
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 733, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

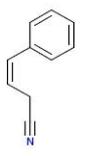
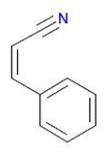
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 734</p>	734	734			
 <p>ClusterMember: 734, ChemNavigator</p>	0	734	0.5000	FCFP_6	ChemNavigator

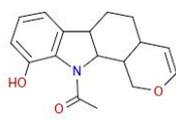
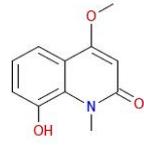
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 742</p>	742	742			
 <p>ClusterMember: 742, Zinc, ChemNavigator</p>	0	742	0.7059	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

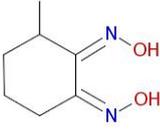
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 748</p>	748	748			
 <p>ClusterMember: 748, ChemNavigator</p>	0	748	0.4167	FCFP_6	ChemNavigator

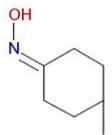
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	754	754			Zinc, ChemNavigator

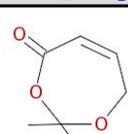
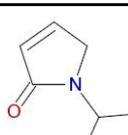
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 754, Zinc, ChemNavigator					
 ClusterMember: 754, Zinc, ChemNavigator, eMolecules	0	754	0.3158	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

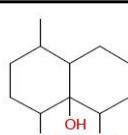
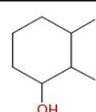
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 756	756	756			
 ClusterMember: 756, Zinc	0	756	0.6071	FCFP_6	Zinc

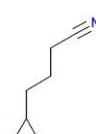
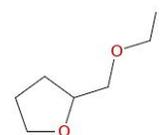
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 759	759	759			
 ClusterMember: 759, ChemNavigator	0	759	0.3043	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 760	760	760			
	0	760	0.4444	FCFP_6	Zinc

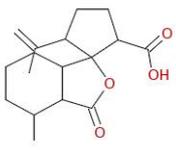
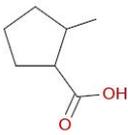
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 760, Zinc</small>					

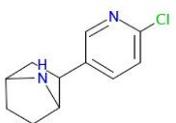
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 761</small>	761	761			
 <small>ClusterMember: 761, ChemNavigator</small>	0	761	0.3000	FCFP_6	ChemNavigator

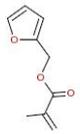
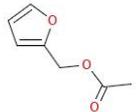
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 762</small>	762	762			
 <small>ClusterMember: 762, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	762	0.4286	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 763</small>	763	763			
 <small>ClusterMember: 763, ChemNavigator</small>	0	763	0.6000	FCFP_2	ChemNavigator

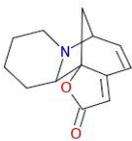
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	768	768			

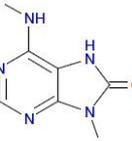
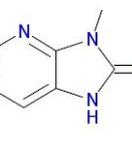
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 768</p>					
 <p>ClusterMember: 768, ChemNavigator</p>	0	768	0.3684	FCFP_6	ChemNavigator

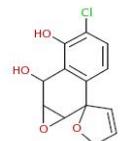
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 775, Zinc, ChemNavigator</p>	775	775			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 775, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	775	0.4324	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

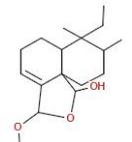
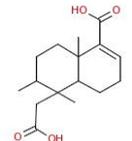
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 779, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	779	779			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 779, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	779	0.7333	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 783</p>	783	783			
	0	783	0.5172	FCFP_6	ChemNavigator

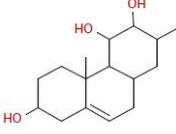
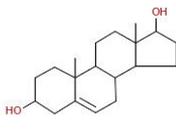
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 783, ChemNavigator</p>					

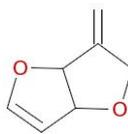
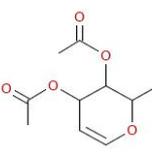
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 785</p>	785	785			
 <p>ClusterMember: 785, ChemNavigator</p>	0	785	0.5349	FCFP_6	ChemNavigator

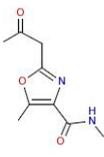
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 786</p>	786	786			
 <p>ClusterMember: 786, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	786	0.2807	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

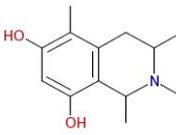
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 788</p>	788	788			
 <p>ClusterMember: 788, ChemNavigator</p>	0	788	0.3636	FCFP_6	ChemNavigator

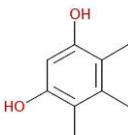
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	790	790			

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 790					
 ClusterMember: 790, ChemNavigator	0	790	0.4510	FCFP_6	ChemNavigator

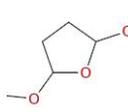
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 795	795	795			
 ClusterMember: 795, ChemNavigator	0	795	0.3824	FCFP_6	ChemNavigator

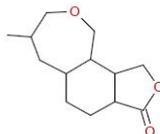
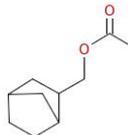
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 797	797	797			
 ClusterMember: 797, Zinc, ChemNavigator	0	797	0.4103	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 800	800	800			
	0	800	0.3514	FCFP_6	Zinc

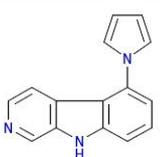
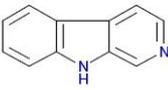
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 800, Zinc</p>					

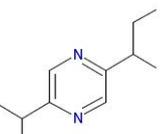
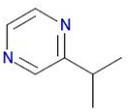
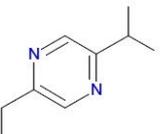
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 803</p>	803	803			
 <p>ClusterMember: 803, Zinc, ChemNavigator</p>	0	803	0.5417	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

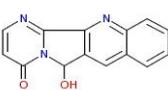
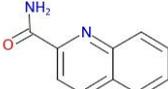
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 804</p>	804	804			
 <p>ClusterMember: 804, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	804	0.3913	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 806</p>	806	806			
 <p>ClusterMember: 806, ChemNavigator</p>	0	806	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

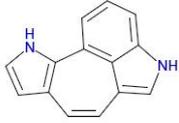
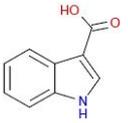
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	807	807			

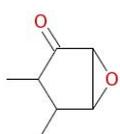
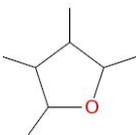
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 807					
 ClusterMember: 807, Zinc, ChemNavigator, eMolecules	0	807	0.5208	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

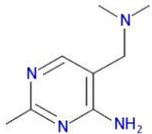
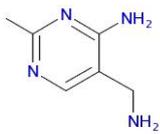
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 808, ChemNavigator	808	808			ChemNavigator
 ClusterMember: 88, Zinc, ChemNavigator, eMolecules	0	808	0.8889	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 ClusterMember: 808, ChemNavigator	0	808	0.5833	FCFP_6	ChemNavigator

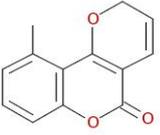
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 809	809	809			
 ClusterMember: 809, ChemNavigator	0	809	0.3770	FCFP_6	ChemNavigator

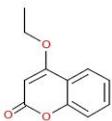
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	810	810			

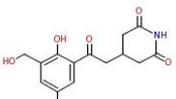
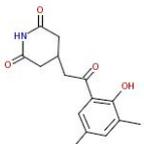
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 810</p>					
 <p>ClusterMember: 810, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	810	0.2982	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

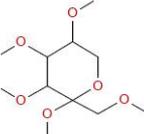
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 814</p>	814	814			
 <p>ClusterMember: 814, ChemNavigator</p>	0	814	0.4375	FCFP_6	ChemNavigator

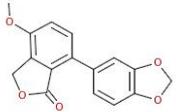
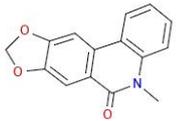
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 818</p>	818	818			
 <p>ClusterMember: 818, ChemNavigator</p>	0	818	0.5882	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 821</p>	821	821			
	0	821	0.8000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

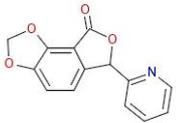
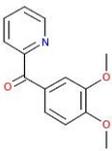
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 821, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

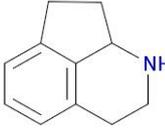
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 822</p>	822	822			
 <p>ClusterMember: 822, Zinc</p>	0	822	0.7609	FCFP_6	Zinc

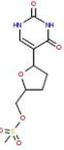
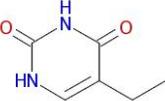
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 824</p>	824	824			
 <p>ClusterMember: 824, ChemNavigator</p>	0	824	0.3023	FCFP_6	ChemNavigator

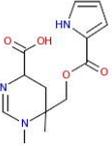
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 826</p>	826	826			
 <p>ClusterMember: 826, Zinc</p>	0	826	0.8571	FCFP_2	Zinc

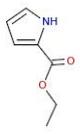
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	827	827			

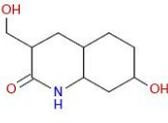
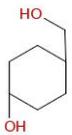
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 827</p>					
 <p>ClusterMember: 827, Zinc, ChemNavigator</p>	0	827	0.7059	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

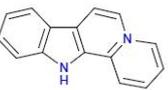
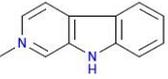
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 829</p>	829	829			
 <p>ClusterMember: 829, ChemNavigator</p>	0	829	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator

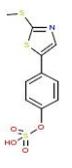
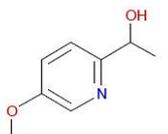
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 833</p>	833	833			
 <p>ClusterMember: 833, Zinc, eMolecules</p>	0	833	0.4524	FCFP_6	Zinc, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 834</p>	834	834			
	0	834	0.4600	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

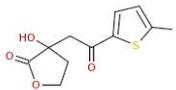
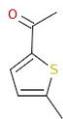
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 834, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

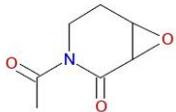
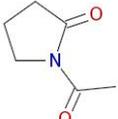
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 835</p>	835	835			
 <p>ClusterMember: 835, Zinc</p>	0	835	0.3333	FCFP_6	Zinc

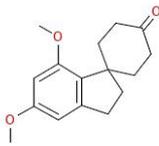
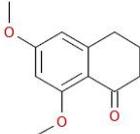
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 836</p>	836	836			
 <p>ClusterMember: 836, Zinc</p>	0	836	0.5370	FCFP_6	Zinc

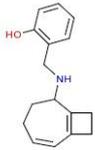
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 838</p>	838	838			
 <p>ClusterMember: 838, ChemNavigator</p>	0	838	0.2857	FCFP_6	ChemNavigator

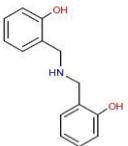
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	840	840			

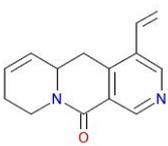
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 840</p>					
 <p>ClusterMember: 840, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	840	0.4324	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

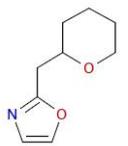
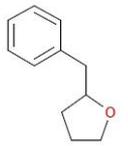
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 846</p>	846	846			
 <p>ClusterMember: 846, Zinc, ChemNavigator</p>	0	846	0.3793	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

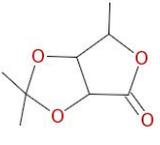
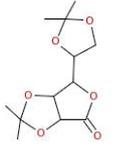
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 848</p>	848	848			
 <p>ClusterMember: 848, Zinc</p>	0	848	0.4348	FCFP_6	Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 850</p>	850	850			
	0	850	0.4565	FCFP_6	ChemNavigator

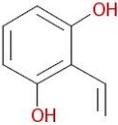
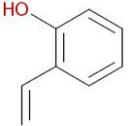
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterMember: 850, ChemNavigator					

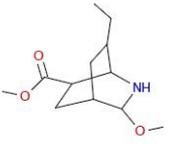
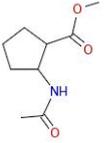
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 852	852	852			
 ClusterMember: 852, Zinc, ChemNavigator	0	852	0.4259	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

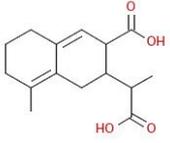
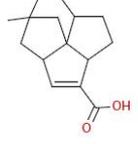
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 855	855	855			
 ClusterMember: 855, ChemNavigator	0	855	0.5714	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 856	856	856			
 ClusterMember: 856, ChemNavigator	0	856	0.6000	FCFP_6	ChemNavigator

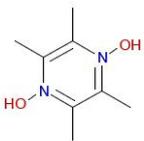
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	857	857			

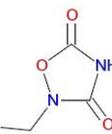
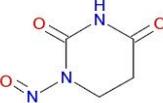
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 857</p>					
 <p>ClusterMember: 857, Zinc, ChemNavigator</p>	0	857	0.6364	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

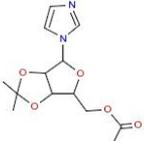
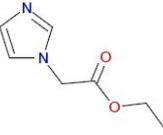
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 860</p>	860	860			
 <p>ClusterMember: 860, ChemNavigator</p>	0	860	0.3721	FCFP_6	ChemNavigator

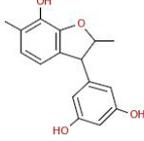
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 864</p>	864	864			
 <p>ClusterMember: 864, ChemNavigator</p>	0	864	0.9167	FCFP_2	ChemNavigator

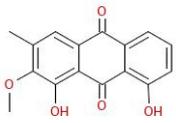
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 865, eMolecules</p>	865	865			eMolecules
	0	865	0.8889	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

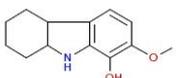
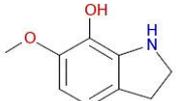
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 865, Zinc, ChemNavigator</small>					

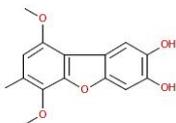
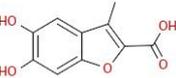
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 866</small>	866	866			
 <small>ClusterMember: 866, Zinc</small>	0	866	0.6923	FCFP_2	Zinc
 <small>ClusterMember: 866, ChemNavigator</small>	0	866	0.5517	FCFP_6	ChemNavigator

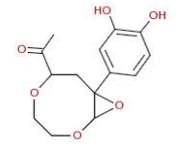
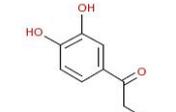
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 867</small>	867	867			
 <small>ClusterMember: 867, Zinc, ChemNavigator</small>	0	867	0.3462	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 873</small>	873	873			
	0	873	0.2581	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

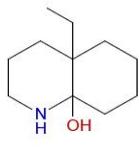
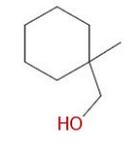
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 873, Zinc, ChemNavigator</p>					

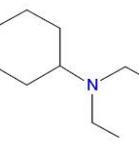
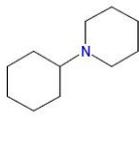
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 874</p>	874	874			
 <p>ClusterMember: 874, ChemNavigator</p>	0	874	0.4510	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 877</p>	877	877			
 <p>ClusterMember: 877, ChemNavigator</p>	0	877	0.3636	FCFP_6	ChemNavigator

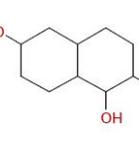
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 881</p>	881	881			
 <p>ClusterMember: 881, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	881	0.3333	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

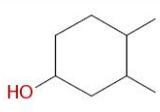
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	884	884			

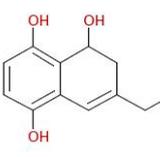
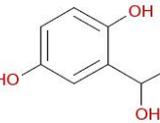
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 884</p>					
 <p>ClusterMember: 884, Zinc, ChemNavigator</p>	0	884	0.3226	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

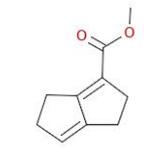
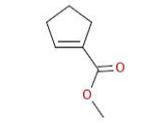
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 886, Zinc, ChemNavigator</p>	886	886			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 886, ChemNavigator</p>	0	886	0.8750	FCFP_2	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 886, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	886	0.6087	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

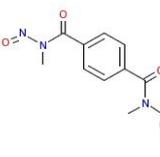
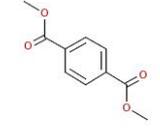
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 888, Zinc</p>	888	888			Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 889</p>	889	889			
	0	889	0.4643	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

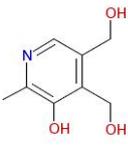
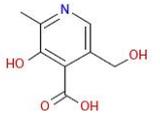
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 88, ChemNavigator, eMolecules</small>					

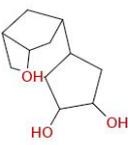
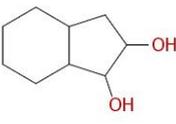
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 893</small>	893	893			
 <small>ClusterMember: 893, ChemNavigator</small>	0	893	0.3500	FCFP_6	ChemNavigator

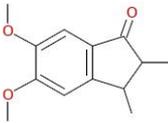
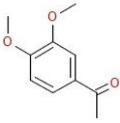
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 895</small>	895	895			
 <small>ClusterMember: 895, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	895	0.4194	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

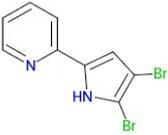
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 896, Zinc</small>	896	896			Zinc
 <small>ClusterMember: 896, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	896	0.4583	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

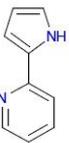
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	897	897			Zinc, ChemNavigator

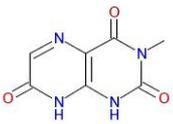
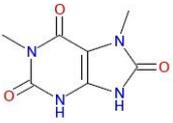
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 897, Zinc, ChemNavigator</p>					
 <p>ClusterMember: 897, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	897	0.6389	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

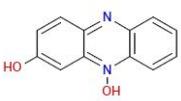
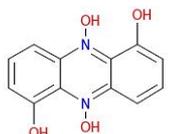
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 898</p>	898	898			
 <p>ClusterMember: 898, ChemNavigator</p>	0	898	0.3939	FCFP_6	ChemNavigator

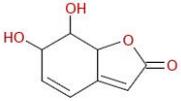
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 904</p>	904	904			
 <p>ClusterMember: 904, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	904	0.9167	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

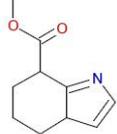
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 909</p>	909	909			
	0	909	0.5128	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

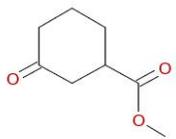
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 909, Zinc, ChemNavigator</small>					

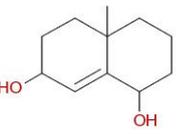
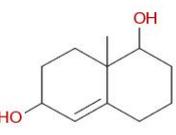
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 914</small>	914	914			
 <small>ClusterMember: 914, Zinc, eMolecules</small>	0	914	0.8462	FCFP_2	Zinc, eMolecules

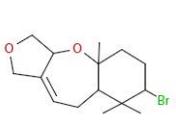
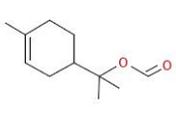
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 915</small>	915	915			
 <small>ClusterMember: 915, Zinc</small>	0	915	0.6667	FCFP_2	Zinc

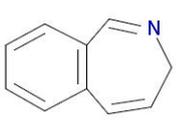
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 919, Zinc</small>	919	919			Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 920</small>	920	920			
	0	920	0.3000	FCFP_6	ChemNavigator

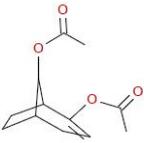
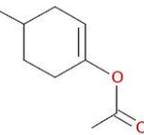
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 920, ChemNavigator</small>					

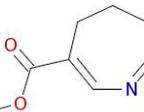
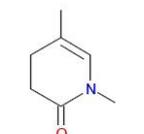
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 921</small>	921	921			
 <small>ClusterMember: 921, ChemNavigator</small>	0	921	0.4211	FCFP_6	ChemNavigator

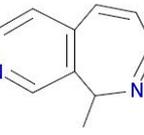
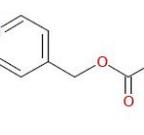
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 922</small>	922	922			
 <small>ClusterMember: 922, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	922	0.2222	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

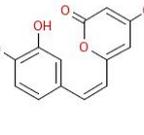
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 924</small>	924	924			
 <small>ClusterMember: 924, Zinc, ChemNavigator</small>	0	924	0.3111	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

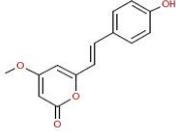
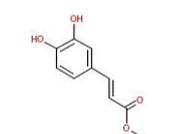
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	926	926			

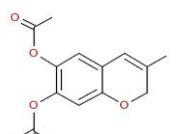
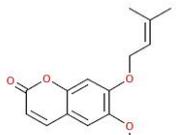
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 926					
 ClusterMember: 926, ChemNavigator	0	926	0.4054	FCFP_6	ChemNavigator

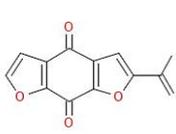
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 932	932	932			
 ClusterMember: 932, ChemNavigator	0	932	0.3056	FCFP_6	ChemNavigator

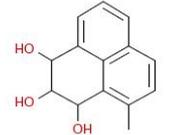
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 935	935	935			
 ClusterMember: 935, Zinc, ChemNavigator	0	935	0.5294	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

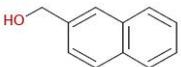
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 938	938	938			
	0	938	0.8125	FCFP_2	ChemNavigator

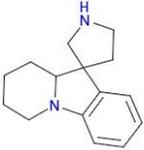
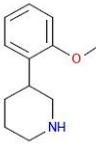
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 938, ChemNavigator</p>					
 <p>ClusterMember: 938, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	938	0.5333	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

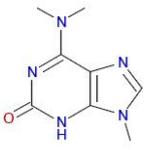
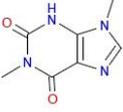
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 940</p>	940	940			
 <p>ClusterMember: 940, Zinc, ChemNavigator</p>	0	940	0.8667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

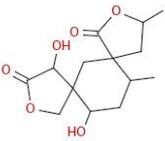
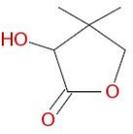
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 941</p>	941	941			
 <p>ClusterMember: 941, Zinc, ChemNavigator</p>	0	941	0.7143	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 943</p>	943	943			
	0	943	0.3023	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

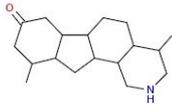
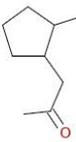
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 943, ChemNavigator, eMolecules</small>					

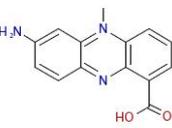
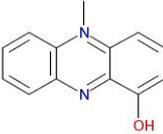
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 948</small>	948	948			
 <small>ClusterMember: 948, ChemNavigator</small>	0	948	0.2951	FCFP_6	ChemNavigator

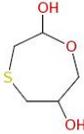
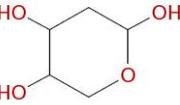
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 949</small>	949	949			
 <small>ClusterMember: 949, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	949	0.6136	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 952</small>	952	952			
 <small>ClusterMember: 952, ChemNavigator</small>	0	952	0.3684	FCFP_6	ChemNavigator

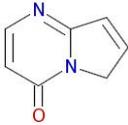
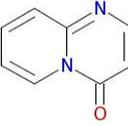
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	954	954			

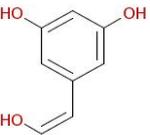
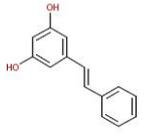
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 954					
 ClusterMember: 954, ChemNavigator	0	954	0.7000	FCFP_2	ChemNavigator

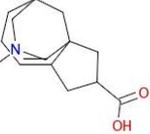
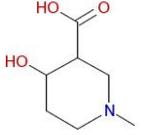
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 955	955	955			
 ClusterMember: 955, Zinc	0	955	0.3382	FCFP_6	Zinc

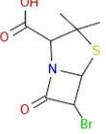
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 956	956	956			
 ClusterMember: 956, ChemNavigator	0	956	0.8889	FCFP_2	ChemNavigator
 ClusterMember: 956, ChemNavigator, eMolecules	0	956	0.5238	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

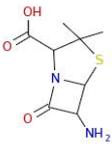
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	958	958			

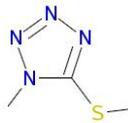
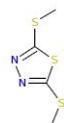
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 958</p>					
 <p>ClusterMember: 958, Zinc, ChemNavigator</p>	0	958	0.8750	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

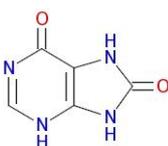
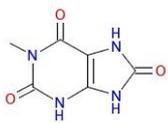
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 959</p>	959	959			
 <p>ClusterMember: 959, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	959	0.5000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

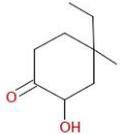
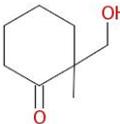
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 963</p>	963	963			
 <p>ClusterMember: 963, ChemNavigator</p>	0	963	0.6667	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 964</p>	964	964			
	0	964	0.4750	FCFP_6	ChemNavigator

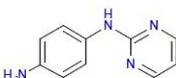
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 964, ChemNavigator</p>					

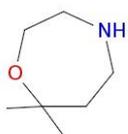
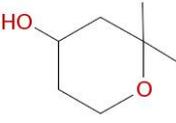
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 965, Zinc, ChemNavigator</p>	965	965			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 965, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	965	0.3600	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

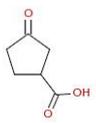
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 966, Zinc, ChemNavigator</p>	966	966			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 966, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	966	0.4500	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

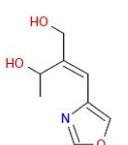
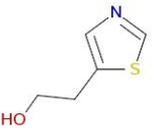
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 969</p>	969	969			
 <p>ClusterMember: 969, ChemNavigator</p>	0	969	0.3548	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	971	971			ChemNavigator

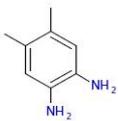
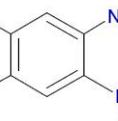
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 971, ChemNavigator</p>					

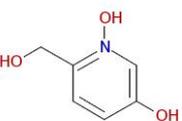
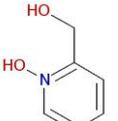
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 972</p>	972	972			
 <p>ClusterMember: 972, ChemNavigator</p>	0	972	0.3438	FCFP_6	ChemNavigator

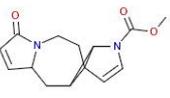
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 974</p>	974	974			
 <p>ClusterMember: 974, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	974	0.3611	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 976</p>	976	976			
 <p>ClusterMember: 976, ChemNavigator</p>	0	976	0.4286	FCFP_6	ChemNavigator

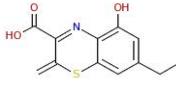
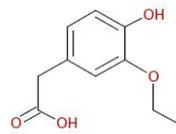
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	979	979			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

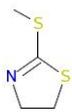
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 979, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					
 <p>ClusterMember: 979, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	979	1.0000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 979, ChemNavigator</p>	0	979	0.6190	FCFP_6	ChemNavigator

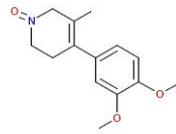
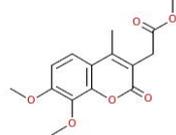
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 982</p>	982	982			
 <p>ClusterMember: 982, Zinc</p>	0	982	0.4688	FCFP_6	Zinc

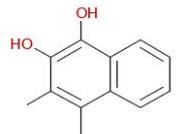
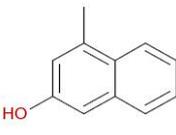
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 983</p>	983	983			
 <p>ClusterMember: 983, ChemNavigator</p>	0	983	0.4167	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	985	985			

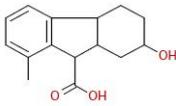
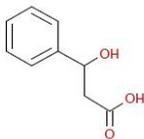
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 985</p>					
 <p>ClusterMember: 985, ChemNavigator</p>	0	985	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator

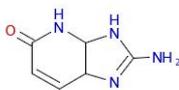
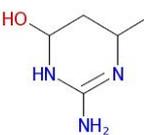
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 986, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	986	986			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

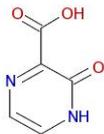
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 988</p>	988	988			
 <p>ClusterMember: 988, Zinc, ChemNavigator</p>	0	988	0.6667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

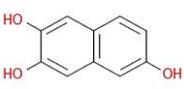
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 989</p>	989	989			
 <p>ClusterMember: 989, Zinc, ChemNavigator</p>	0	989	0.3684	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

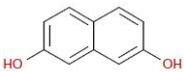
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	990	990			

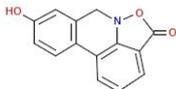
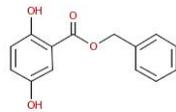
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 990</p>					
 <p>ClusterMember: 990, ChemNavigator</p>	0	990	0.2885	FCFP_6	ChemNavigator

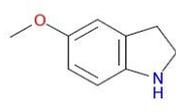
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 993</p>	993	993			
 <p>ClusterMember: 993, ChemNavigator</p>	0	993	0.3077	FCFP_6	ChemNavigator

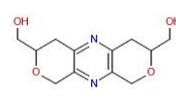
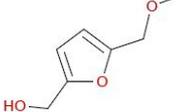
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 996</p>	996	996			
 <p>ClusterMember: 996, ChemNavigator</p>	0	996	0.5625	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 997</p>	997	997			
	0	997	0.7619	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

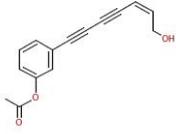
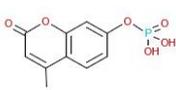
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 997, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

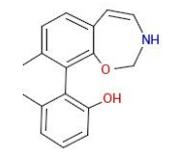
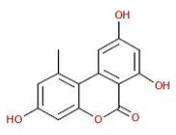
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 998</p>	998	998			
 <p>ClusterMember: 998, Zinc, ChemNavigator</p>	0	998	0.7333	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

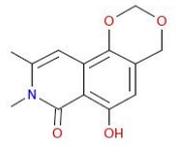
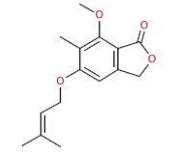
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1000</p>	1000	1000			
 <p>ClusterMember: 1000, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1000	0.3393	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

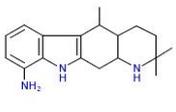
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1003</p>	1003	1003			
 <p>ClusterMember: 1003, ChemNavigator</p>	0	1003	0.3250	FCFP_6	ChemNavigator

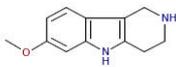
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1008	1008			

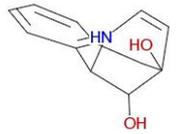
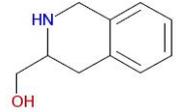
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1008</p>					
 <p>ClusterMember: 1008, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1008	0.7222	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

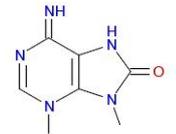
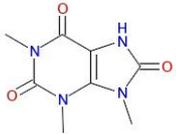
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1009</p>	1009	1009			
 <p>ClusterMember: 1009, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1009	0.2647	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

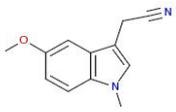
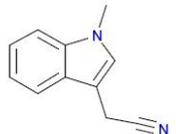
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1011</p>	1011	1011			
 <p>ClusterMember: 1011, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1011	0.1918	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

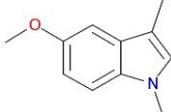
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1012</p>	1012	1012			
	0	1012	0.2667	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

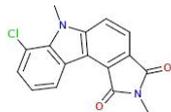
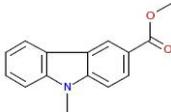
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1012, Zinc, ChemNavigator</small>					

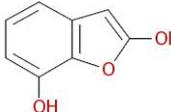
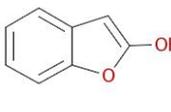
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1013</small>	1013	1013			
 <small>ClusterMember: 1013, ChemNavigator</small>	0	1013	0.6000	FCFP_2	ChemNavigator

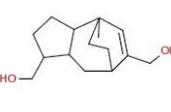
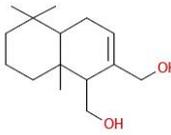
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1015</small>	1015	1015			
 <small>ClusterMember: 1015, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1015	0.3636	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1016</small>	1016	1016			
 <small>ClusterMember: 1016, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1016	0.7778	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator
	0	1016	0.6444	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

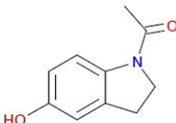
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1016, Zinc, ChemNavigator</small>					

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1022</small>	1022	1022			
 <small>ClusterMember: 1022, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1022	0.7647	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

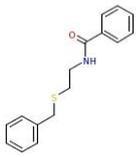
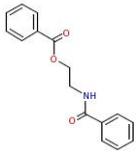
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1025</small>	1025	1025			
 <small>ClusterMember: 1025, ChemNavigator</small>	0	1025	0.5294	FCFP_6	ChemNavigator

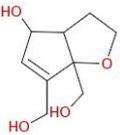
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1026</small>	1026	1026			
 <small>ClusterMember: 1026, ChemNavigator</small>	0	1026	0.3000	FCFP_6	ChemNavigator

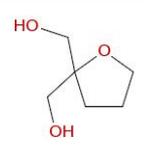
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1028	1028			

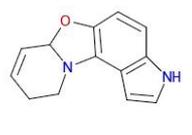
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1028</small>					
 <small>ClusterMember: 1028, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1028	0.3077	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

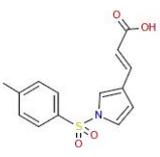
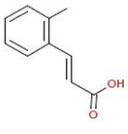
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1032</small>	1032	1032			
 <small>ClusterMember: 1032, ChemNavigator</small>	0	1032	0.5000	FCFP_6	ChemNavigator

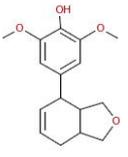
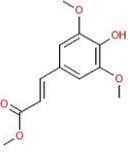
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1033, Zinc, ChemNavigator</small>	1033	1033			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1033, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1033	0.6500	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1037</small>	1037	1037			
	0	1037	0.3333	FCFP_6	Zinc

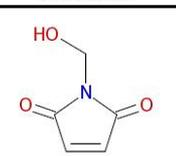
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1037, Zinc</p>					

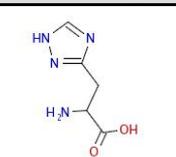
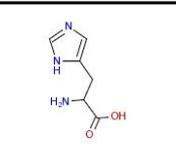
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1040</p>	1040	1040			
 <p>ClusterMember: 1040, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1040	0.3684	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

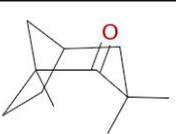
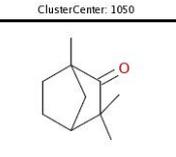
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1042</p>	1042	1042			
 <p>ClusterMember: 1042, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1042	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

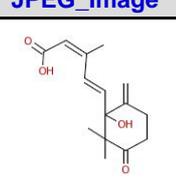
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1044</p>	1044	1044			
 <p>ClusterMember: 1044, ChemNavigator</p>	0	1044	0.7222	FCFP_2	ChemNavigator

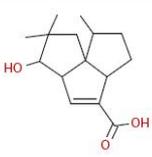
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1045	1045			

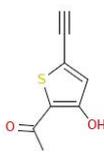
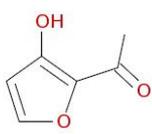
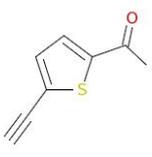
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1045</p>					
 <p>ClusterMember: 1045, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1045	0.6667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

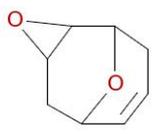
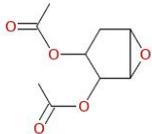
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1047, Zinc, ChemNavigator</p>	1047	1047			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1047, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1047	0.3778	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1050</p>	1050	1050			
 <p>ClusterMember: 1050, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1050	0.5185	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1051</p>	1051	1051			
	0	1051	0.2586	FCFP_6	ChemNavigator

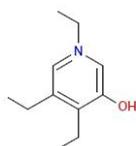
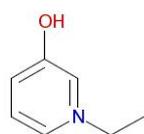
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1051, ChemNavigator</p>					

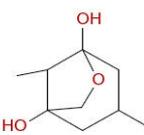
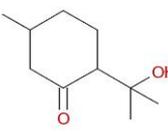
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1052</p>	1052	1052			
 <p>ClusterMember: 1052, ChemNavigator</p>	0	1052	0.8125	FCFP_2	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1052, ChemNavigator</p>	0	1052	0.5333	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1053</p>	1053	1053			
 <p>ClusterMember: 1053, ChemNavigator</p>	0	1053	0.3235	FCFP_6	ChemNavigator

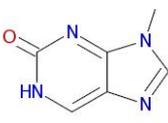
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1058</p>	1058	1058			
	0	1058	0.7179	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1058, ChemNavigator</small>					

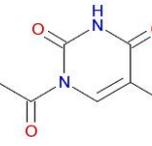
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1059</small>	1059	1059			
 <small>ClusterMember: 1059, Zinc, eMolecules</small>	0	1059	0.3429	FCFP_6	Zinc, eMolecules

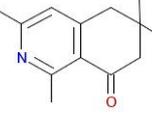
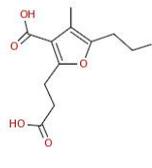
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1061</small>	1061	1061			
 <small>ClusterMember: 1061, ChemNavigator</small>	0	1061	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator

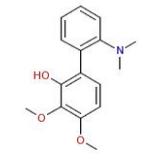
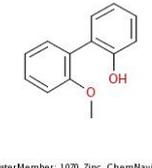
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1063, ChemNavigator</small>	1063	1063			ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1064, ChemNavigator</small>	1064	1064			ChemNavigator
	0	1064	0.7692	FCFP_2	Zinc

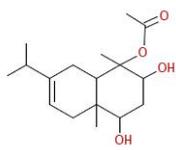
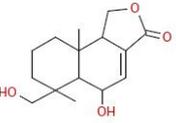
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1064, Zinc</p>					

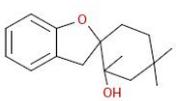
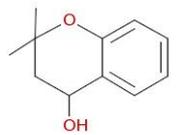
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1066</p>	1066	1066			
 <p>ClusterMember: 1066, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1066	0.5882	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

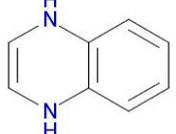
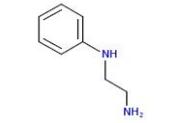
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1067</p>	1067	1067			
 <p>ClusterMember: 1067, ChemNavigator</p>	0	1067	0.6316	FCFP_2	ChemNavigator

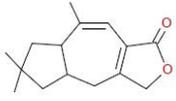
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1070</p>	1070	1070			
 <p>ClusterMember: 1070, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1070	0.4884	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

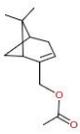
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1075	1075			

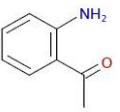
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1075</p>					
 <p>ClusterMember: 1075, ChemNavigator</p>	0	1075	0.8125	FCFP_2	ChemNavigator

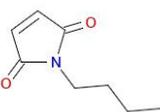
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1076</p>	1076	1076			
 <p>ClusterMember: 1076, ChemNavigator</p>	0	1076	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator

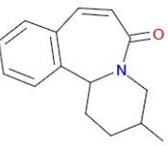
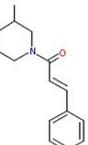
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1077</p>	1077	1077			
 <p>ClusterMember: 1077, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1077	0.6667	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1079</p>	1079	1079			
	0	1079	0.2549	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

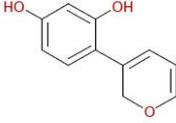
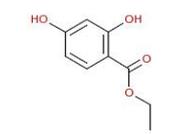
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1079, ChemNavigator, eMolecules</p>					

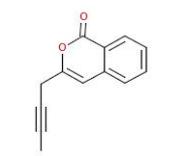
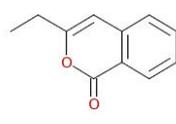
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1081</p>	1081	1081			
 <p>ClusterMember: 1081, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1081	0.5556	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

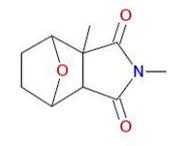
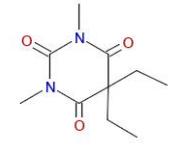
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1083</p>	1083	1083			
 <p>ClusterMember: 1083, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1083	0.2708	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

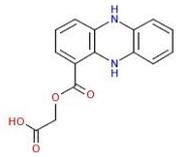
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1085</p>	1085	1085			
 <p>ClusterMember: 1085, ChemNavigator</p>	0	1085	0.5098	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1086	1086			

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1086</p>					
 <p>ClusterMember: 1086, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1086	0.6667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

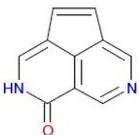
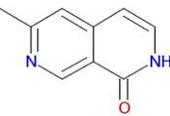
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1089, Zinc, ChemNavigator</p>	1089	1089			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1089, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1089	0.7500	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

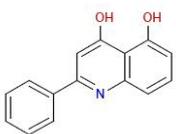
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1091</p>	1091	1091			
 <p>ClusterMember: 1091, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1091	0.3056	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1098</p>	1098	1098			
	0	1098	0.6667	FCFP_2	ChemNavigator

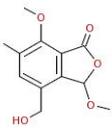
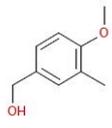
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1098, ChemNavigator</p>					

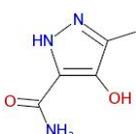
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1100</p>	1100	1100			
 <p>ClusterMember: 1100, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1100	0.7143	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

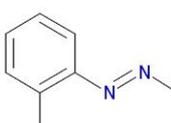
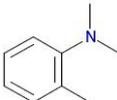
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1103</p>	1103	1103			
 <p>ClusterMember: 1103, Zinc</p>	0	1103	0.7222	FCFP_2	Zinc

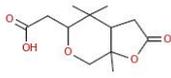
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1104</p>	1104	1104			
 <p>ClusterMember: 1104, Zinc</p>	0	1104	0.6087	FCFP_6	Zinc

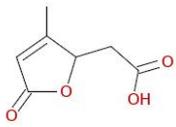
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1105	1105			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

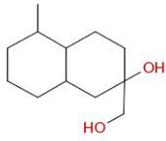
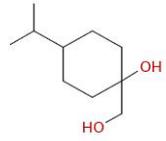
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1105, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					
 <p>ClusterMember: 1105, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1105	0.3636	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1107, ChemNavigator</p>	1107	1107			ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1107, ChemNavigator</p>	0	1107	0.3409	FCFP_6	ChemNavigator

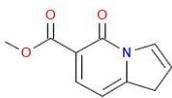
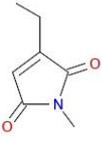
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1109</p>	1109	1109			
 <p>ClusterMember: 1109, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1109	0.5556	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1110</p>	1110	1110			
	0	1110	0.2667	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1110, ChemNavigator</small>					

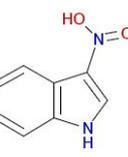
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1116</small>	1116	1116			
 <small>ClusterMember: 1116, ChemNavigator</small>	0	1116	0.4516	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1117</small>	1117	1117			
 <small>ClusterMember: 1117, Zinc</small>	0	1117	0.3220	FCFP_6	Zinc

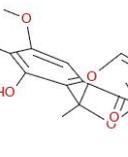
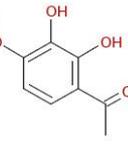
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1123</small>	1123	1123			
 <small>ClusterMember: 1123, ChemNavigator</small>	0	1123	0.2500	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1133	1133			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

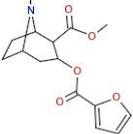
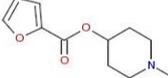
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1133, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					
 <p>ClusterMember: 1133, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1133	0.4167	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

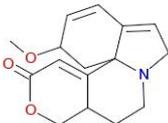
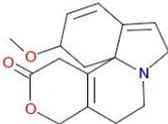
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1134</p>	1134	1134			
 <p>ClusterMember: 1134, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1134	0.2745	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

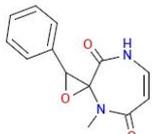
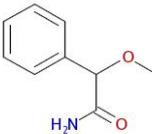
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1135, Zinc, ChemNavigator</p>	1135	1135			Zinc, ChemNavigator

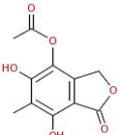
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1137</p>	1137	1137			
 <p>ClusterMember: 1137, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1137	0.3519	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

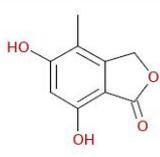
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1138	1138			

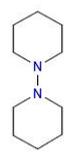
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1138					
 ClusterMember: 1138, ChemNavigator	0	1138	0.4909	FCFP_6	ChemNavigator

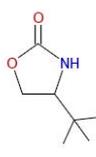
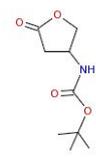
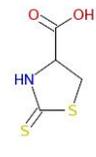
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1139, Zinc, ChemNavigator	1139	1139			Zinc, ChemNavigator
 ClusterMember: 1139, ChemNavigator	0	1139	0.5231	FCFP_6	ChemNavigator

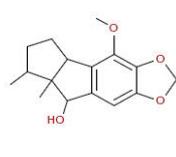
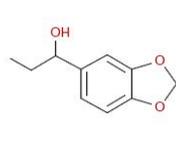
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1140	1140	1140			
 ClusterMember: 1140, ChemNavigator	0	1140	0.3478	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1144	1144	1144			
	0	1144	0.3830	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

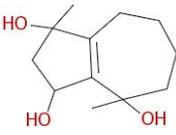
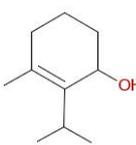
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1144, Zinc, ChemNavigator</small>					

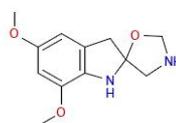
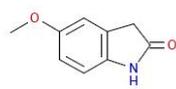
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1145, Zinc, ChemNavigator</small>	1145	1145			Zinc, ChemNavigator

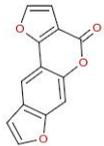
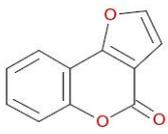
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1148, Zinc, ChemNavigator</small>	1148	1148			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1148, ChemNavigator</small>	0	1148	0.6923	FCFP_2	ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1148, ChemNavigator</small>	0	1148	0.5417	FCFP_6	ChemNavigator

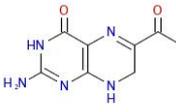
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1150</small>	1150	1150			
 <small>ClusterMember: 1150, ChemNavigator</small>	0	1150	0.8125	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1152	1152			

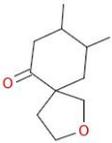
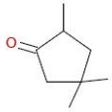
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1152</p>					
 <p>ClusterMember: 1152, ChemNavigator</p>	0	1152	0.3235	FCFP_6	ChemNavigator

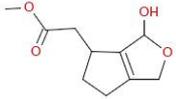
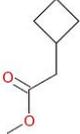
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1156</p>	1156	1156			
 <p>ClusterMember: 1156, Zinc, eMolecules</p>	0	1156	0.7222	FCFP_2	Zinc, eMolecules

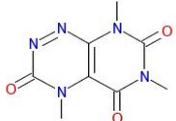
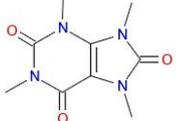
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1157</p>	1157	1157			
 <p>ClusterMember: 1157, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1157	0.5472	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1158</p>	1158	1158			
	0	1158	0.4565	FCFP_6	Zinc, eMolecules

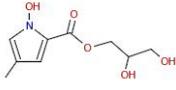
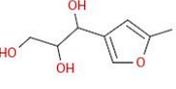
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1158, Zinc, eMolecules</p>					

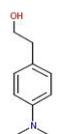
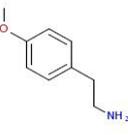
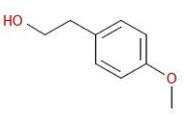
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1159</p>	1159	1159			
 <p>ClusterMember: 1159, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1159	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

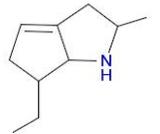
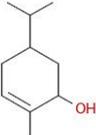
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1160</p>	1160	1160			
 <p>ClusterMember: 1160, ChemNavigator</p>	0	1160	0.3243	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1162</p>	1162	1162			
 <p>ClusterMember: 1162, Zinc</p>	0	1162	0.5000	FCFP_6	Zinc

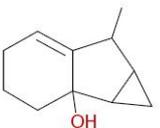
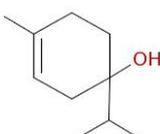
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1164	1164			

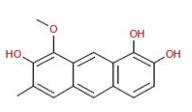
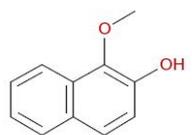
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1164</p>					
 <p>ClusterMember: 1164, ChemNavigator</p>	0	1164	0.2857	FCFP_6	ChemNavigator

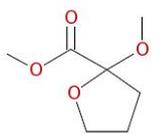
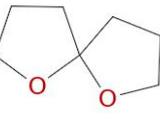
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1168, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	1168	1168			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 1168, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1168	0.8462	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 1168, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1168	0.6552	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

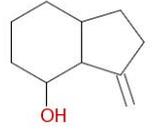
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1171</p>	1171	1171			
 <p>ClusterMember: 1171, ChemNavigator</p>	0	1171	0.2703	FCFP_6	ChemNavigator

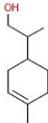
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1174	1174			

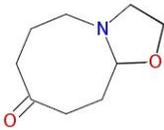
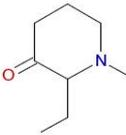
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1174					
 ClusterMember: 1174, ChemNavigator	0	1174	0.2973	FCFP_6	ChemNavigator

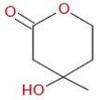
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1177	1177	1177			
 ClusterMember: 1177, Zinc	0	1177	0.3469	FCFP_6	Zinc

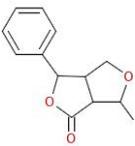
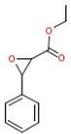
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1182	1182	1182			
 ClusterMember: 1182, Zinc, ChemNavigator	0	1182	0.4783	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1184	1184	1184			
	0	1184	0.5455	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

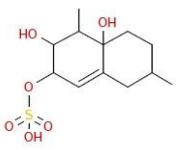
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1184, ChemNavigator, etide cides</small>					

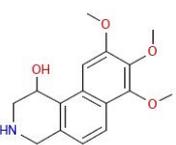
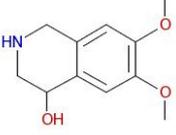
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1185</small>	1185	1185			
 <small>ClusterMember: 1185, ChemNavigator</small>	0	1185	0.3415	FCFP_6	ChemNavigator

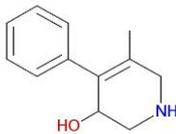
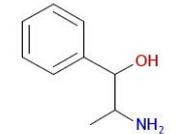
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1191</small>	1191	1191			
 <small>ClusterMember: 1191, ChemNavigator, etide cides</small>	0	1191	0.3548	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1193</small>	1193	1193			
 <small>ClusterMember: 1193, ChemNavigator, etide cides</small>	0	1193	0.9167	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

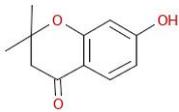
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1195	1195			

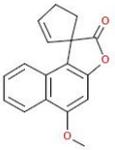
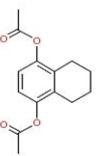
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1195</p>					
 <p>ClusterMember: 1195, ChemNavigator</p>	0	1195	0.2083	FCFP_6	ChemNavigator

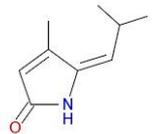
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1201</p>	1201	1201			
 <p>ClusterMember: 1201, ChemNavigator</p>	0	1201	0.4600	FCFP_6	ChemNavigator

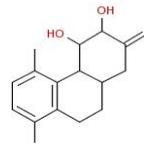
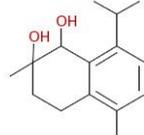
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1203</p>	1203	1203			
 <p>ClusterMember: 1203, ChemNavigator</p>	0	1203	0.3714	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1205</p>	1205	1205			
	0	1205	0.7647	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

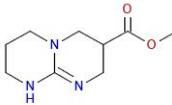
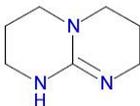
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1205, Zinc, ChemNavigator</small>					

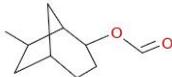
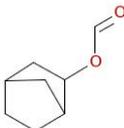
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1206</small>	1206	1206			
 <small>ClusterMember: 1206, Zinc</small>	0	1206	0.6250	FCFP_2	Zinc

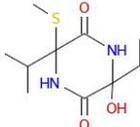
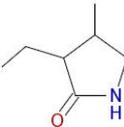
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1208</small>	1208	1208			
 <small>ClusterMember: 1208, ChemNavigator</small>	0	1208	0.3111	FCFP_6	ChemNavigator

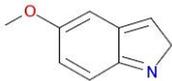
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1213</small>	1213	1213			
 <small>ClusterMember: 1213, ChemNavigator</small>	0	1213	0.2963	FCFP_6	ChemNavigator

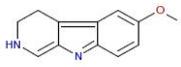
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1217	1217			

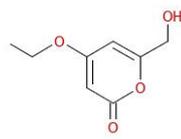
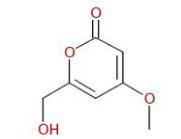
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1217</p>					
 <p>ClusterMember: 1217, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1217	0.5000	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

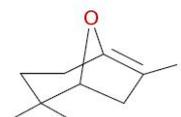
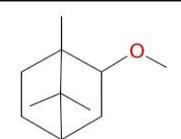
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1219</p>	1219	1219			
 <p>ClusterMember: 1219, ChemNavigator</p>	0	1219	0.4333	FCFP_6	ChemNavigator

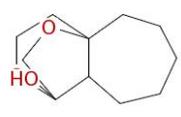
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1221</p>	1221	1221			
 <p>ClusterMember: 1221, ChemNavigator</p>	0	1221	0.2500	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1226, Zinc</p>	1226	1226			Zinc
	0	1226	0.3400	FCFP_6	ChemNavigator

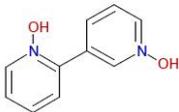
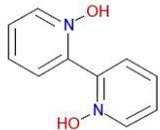
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1226, ChemNavigator</p>					

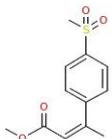
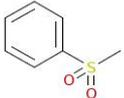
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1230</p>	1230	1230			
 <p>ClusterMember: 1230, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1230	0.7000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1233</p>	1233	1233			
 <p>ClusterMember: 1233, ChemNavigator</p>	0	1233	0.2941	FCFP_6	ChemNavigator

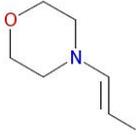
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1236</p>	1236	1236			
 <p>ClusterMember: 1236, Zinc</p>	0	1236	0.3333	FCFP_6	Zinc

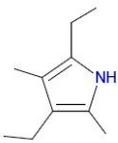
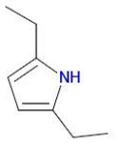
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1237	1237			

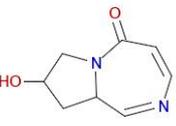
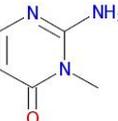
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1237</p>					
 <p>ClusterMember: 1237, eMolecules</p>	0	1237	0.8182	FCFP_2	eMolecules

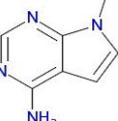
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1239</p>	1239	1239			
 <p>ClusterMember: 1239, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1239	0.6667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

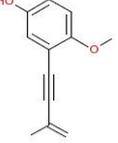
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1240, Zinc, ChemNavigator</p>	1240	1240			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1240, Zinc</p>	0	1240	0.5250	FCFP_6	Zinc

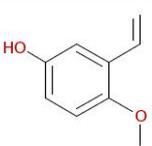
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1245</p>	1245	1245			
	0	1245	0.4783	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1252, Zinc, ChemNavigator</small>					
 <small>ClusterMember: 1252, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1252	0.3750	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

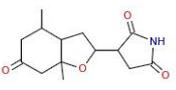
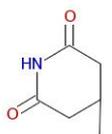
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1253</small>	1253	1253			
 <small>ClusterMember: 1253, Zinc</small>	0	1253	0.3095	FCFP_6	Zinc

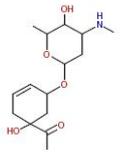
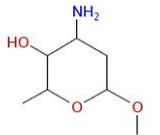
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1255</small>	1255	1255			
 <small>ClusterMember: 1255, ChemNavigator</small>	0	1255	0.8000	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1257</small>	1257	1257			
	0	1257	0.5385	FCFP_6	ChemNavigator

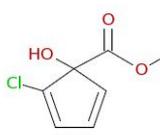
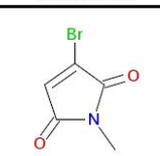
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1257, ChemNavigator</small>					

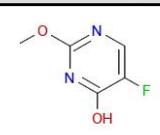
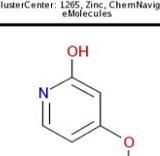
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1259, ChemNavigator</small>	1259	1259			ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1259, ChemNavigator</small>	0	1259	0.3585	FCFP_6	ChemNavigator

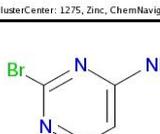
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1262</small>	1262	1262			
 <small>ClusterMember: 1262, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1262	0.3171	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

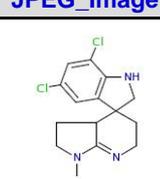
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1263</small>	1263	1263			
 <small>ClusterMember: 1263, eMolecules</small>	0	1263	0.4222	FCFP_6	eMolecules

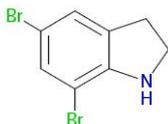
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1264	1264			

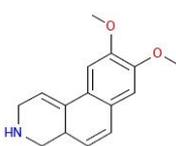
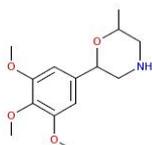
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1264</p>					
 <p>ClusterMember: 1264, Zinc</p>	0	1264	0.3000	FCFP_6	Zinc

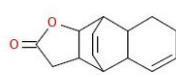
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1265, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	1265	1265			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 1265, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1265	0.6471	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

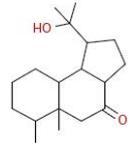
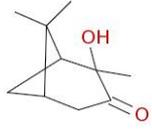
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1275, Zinc, ChemNavigator</p>	1275	1275			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1275, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1275	0.6923	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1278</p>	1278	1278			
	0	1278	0.3226	FCFP_6	Zinc

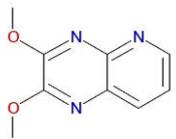
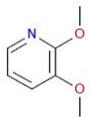
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1278, Zinc</p>					

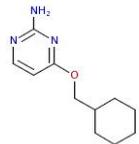
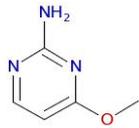
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1280</p>	1280	1280			
 <p>ClusterMember: 1280, ChemNavigator</p>	0	1280	0.6111	FCFP_2	ChemNavigator

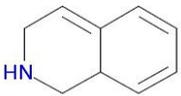
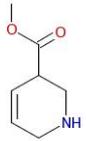
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1292</p>	1292	1292			
 <p>ClusterMember: 1292, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1292	0.2791	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

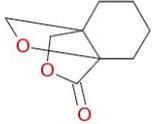
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1294</p>	1294	1294			
 <p>ClusterMember: 1294, ChemNavigator</p>	0	1294	1.0000	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1295	1295			

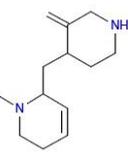
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1295</p>					
 <p>ClusterMember: 1295, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1295	0.3095	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

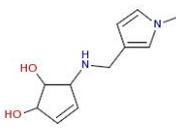
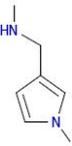
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1296</p>	1296	1296			
 <p>ClusterMember: 1296, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1296	0.5526	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

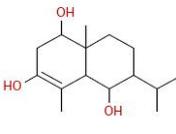
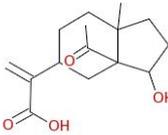
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1302</p>	1302	1302			
 <p>ClusterMember: 1302, ChemNavigator</p>	0	1302	0.3429	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1304</p>	1304	1304			
	0	1304	0.3636	FCFP_6	Zinc

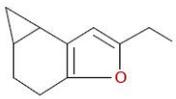
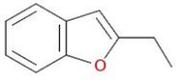
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1304, Zinc</p>					

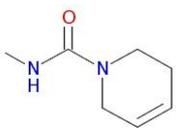
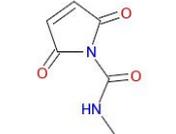
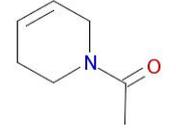
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1305</p>	1305	1305			
 <p>ClusterMember: 1305, ChemNavigator</p>	0	1305	0.4390	FCFP_6	ChemNavigator

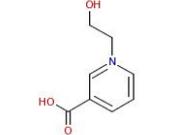
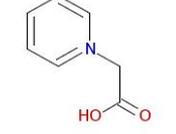
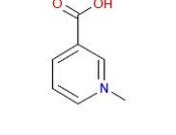
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1307</p>	1307	1307			
 <p>ClusterMember: 1307, ChemNavigator</p>	0	1307	0.5556	FCFP_6	ChemNavigator

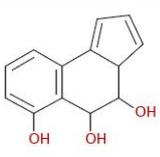
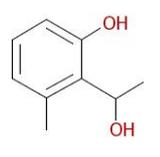
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1310</p>	1310	1310			
 <p>ClusterMember: 1310, ChemNavigator</p>	0	1310	0.2778	FCFP_6	ChemNavigator

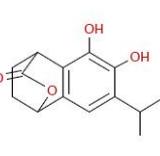
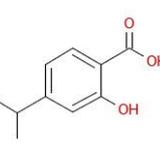
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1313	1313			

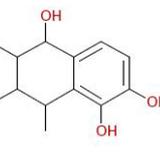
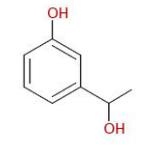
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1313					
 ClusterMember: 1313, Zinc, ChemNavigator	0	1313	0.2000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

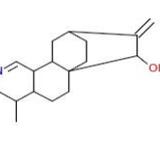
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1316	1316	1316			
 ClusterMember: 1316, Zinc, ChemNavigator	0	1316	0.7500	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator
 ClusterMember: 1316, Zinc	0	1316	0.5357	FCFP_6	Zinc

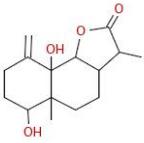
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1319	1319	1319			
 ClusterMember: 1319, ChemNavigator	0	1319	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator
 ClusterMember: 1319, ChemNavigator, eMolecules	0	1319	0.6000	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

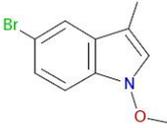
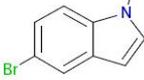
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1321	1321	1321			
 ClusterMember: 1321, ChemNavigator	0	1321	0.3778	FCFP_6	ChemNavigator

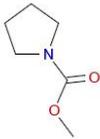
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1322	1322	1322			
 ClusterMember: 1322, ChemNavigator	0	1322	0.2979	FCFP_6	ChemNavigator

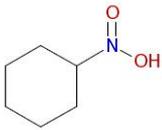
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1323	1323	1323			
 ClusterMember: 1323, ChemNavigator	0	1323	0.8462	FCFP_2	ChemNavigator

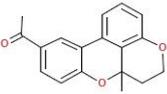
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1324	1324	1324			
	0	1324	0.2000	FCFP_6	ChemNavigator

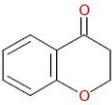
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1324, ChemNavigator</p>					

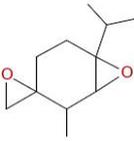
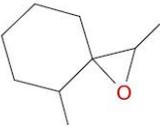
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1325</p>	1325	1325			
 <p>ClusterMember: 1325, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1325	0.5556	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

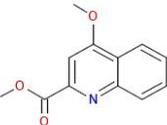
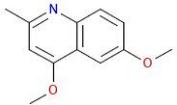
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1327, Zinc, ChemNavigator</p>	1327	1327			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1327, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1327	0.4074	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

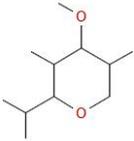
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1329, eMolecules</p>	1329	1329			eMolecules

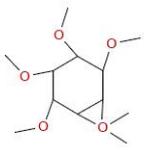
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1333</p>	1333	1333			
	0	1333	0.7857	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

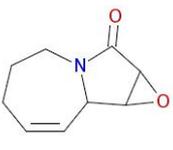
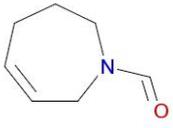
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1333, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

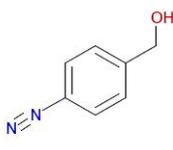
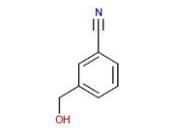
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1334</p>	1334	1334			
 <p>ClusterMember: 1334, ChemNavigator</p>	0	1334	0.4000	FCFP_6	ChemNavigator

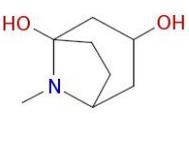
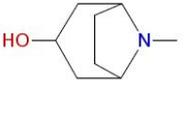
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1336</p>	1336	1336			
 <p>ClusterMember: 1336, ChemNavigator</p>	0	1336	0.5870	FCFP_6	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1336, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1336	0.7500	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1349</p>	1349	1349			
	0	1349	0.3182	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

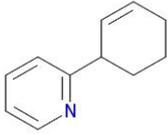
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1340, Zinc, ChemNavigator</small>					

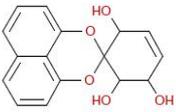
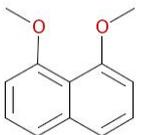
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1350</small>	1350	1350			
 <small>ClusterMember: 1350, ChemNavigator</small>	0	1350	0.3171	FCFP_6	ChemNavigator

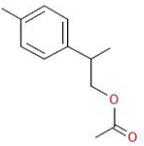
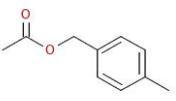
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1353</small>	1353	1353			
 <small>ClusterMember: 1353, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1353	0.5714	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

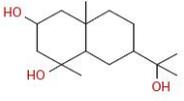
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1354</small>	1354	1354			
 <small>ClusterMember: 1354, ChemNavigator</small>	0	1354	0.4667	FCFP_6	ChemNavigator

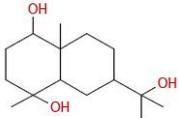
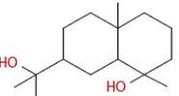
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1356	1356			

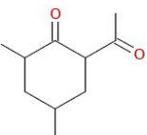
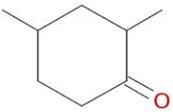
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1356</p>					
 <p>ClusterMember: 1356, ChemNavigator</p>	0	1356	0.3774	FCFP_6	ChemNavigator

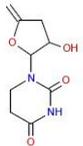
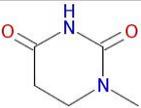
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1357</p>	1357	1357			
 <p>ClusterMember: 1357, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1357	0.4737	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

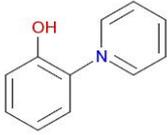
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1358</p>	1358	1358			
 <p>ClusterMember: 1358, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1358	0.4242	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

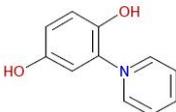
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1361</p>	1361	1361			
	0	1361	1.0000	FCFP_2	ChemNavigator

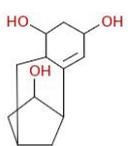
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1361, ChemNavigator</p>					
 <p>ClusterMember: 1361, ChemNavigator</p>	0	1361	0.5676	FCFP_6	ChemNavigator

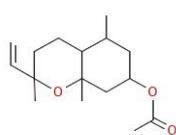
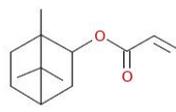
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1371</p>	1371	1371			
 <p>ClusterMember: 1371, ChemNavigator</p>	0	1371	0.4583	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1377</p>	1377	1377			
 <p>ClusterMember: 1377, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1377	0.4865	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

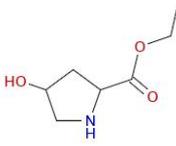
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1379</p>	1379	1379			
	0	1379	0.6842	FCFP_6	Zinc

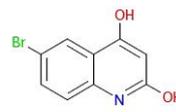
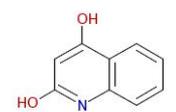
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1379, Zinc</p>					

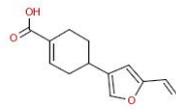
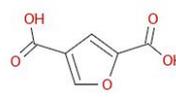
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1383</p>	1383	1383			
 <p>ClusterMember: 1383, ChemNavigator</p>	0	1383	0.2973	FCFP_6	ChemNavigator

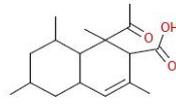
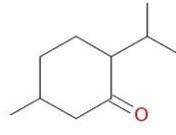
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1385</p>	1385	1385			
 <p>ClusterMember: 1385, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1385	0.3261	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1386, Zinc, ChemNavigator</p>	1386	1386			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1386, ChemNavigator</p>	0	1386	0.9091	FCFP_2	ChemNavigator
	0	1386	0.6786	FCFP_6	ChemNavigator

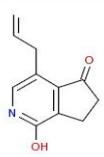
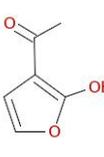
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1386, ChemNavigator</small>					

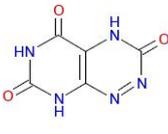
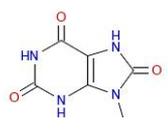
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1390, Zinc, ChemNavigator</small>	1390	1390			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1390, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1390	0.5500	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

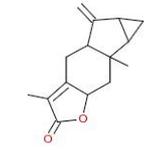
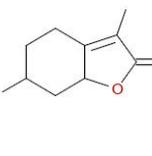
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1393</small>	1393	1393			
 <small>ClusterMember: 1393, ChemNavigator</small>	0	1393	0.6000	FCFP_2	ChemNavigator

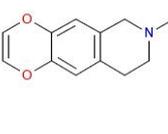
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1395</small>	1395	1395			
 <small>ClusterMember: 1395, ChemNavigator</small>	0	1395	0.1860	FCFP_6	ChemNavigator

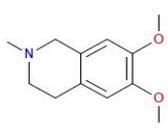
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1397	1397			

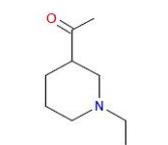
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1397					
 ClusterMember: 1397, ChemNavigator	0	1397	0.3182	FCFP_6	ChemNavigator

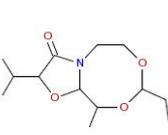
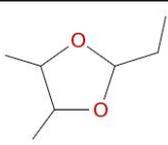
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1400	1400	1400			
 ClusterMember: 1400, ChemNavigator, eMolecules	0	1400	0.4524	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

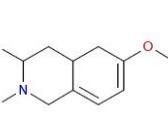
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1401	1401	1401			
 ClusterMember: 1401, ChemNavigator, eMolecules	0	1401	0.8182	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1403	1403	1403			
	0	1403	0.7778	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

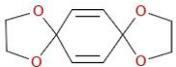
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1403, ChemNavigator, eMolecules</small>					

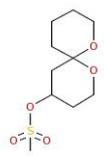
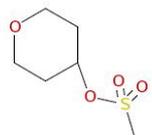
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1404</small>	1404	1404			
 <small>ClusterMember: 1404, ChemNavigator</small>	0	1404	0.3659	FCFP_6	ChemNavigator

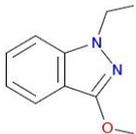
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1408</small>	1408	1408			
 <small>ClusterMember: 1408, ChemNavigator</small>	0	1408	0.2703	FCFP_6	ChemNavigator

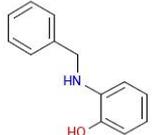
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1410</small>	1410	1410			
 <small>ClusterMember: 1410, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1410	0.2826	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

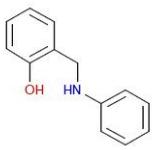
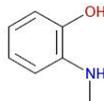
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1411	1411			Zinc, ChemNavigator

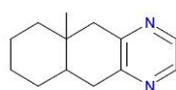
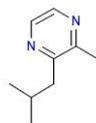
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1411, Zinc, ChemNavigator</p>					
 <p>ClusterMember: 1411, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1411	0.3636	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1412</p>	1412	1412			
 <p>ClusterMember: 1412, Zinc</p>	0	1412	0.8889	FCFP_2	Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1414</p>	1414	1414			
 <p>ClusterMember: 1414, Zinc</p>	0	1414	0.3696	FCFP_6	Zinc

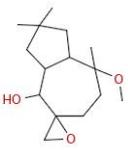
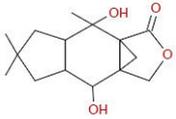
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1416, Zinc, ChemNavigator</p>	1416	1416			Zinc, ChemNavigator
	0	1416	1.0000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

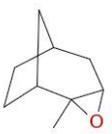
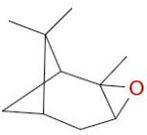
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1416, Zinc, ChemNavigator</p>					
 <p>ClusterMember: 1416, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1416	0.5455	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

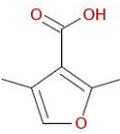
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1419</p>	1419	1419			
 <p>ClusterMember: 1419, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1419	0.3947	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

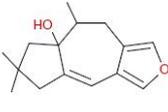
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1421</p>	1421	1421			
 <p>ClusterMember: 1421, ChemNavigator</p>	0	1421	0.8125	FCFP_2	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1421, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1421	0.5610	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

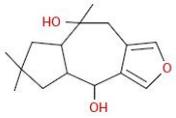
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1422	1422			

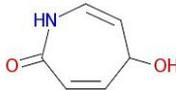
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1422</p>					
 <p>ClusterMember: 1422, ChemNavigator</p>	0	1422	0.3269	FCFP_6	ChemNavigator

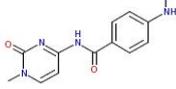
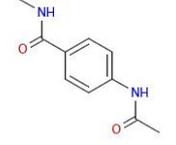
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1428</p>	1428	1428			
 <p>ClusterMember: 1428, eMolecules</p>	0	1428	0.4688	FCFP_6	eMolecules

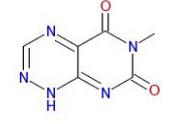
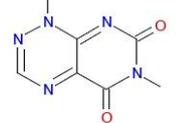
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1430</p>	1430	1430			
 <p>ClusterMember: 1430, ChemNavigator</p>	0	1430	0.3889	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1431</p>	1431	1431			
	0	1431	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

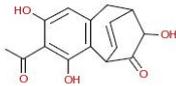
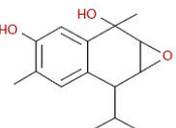
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1431, ChemNavigator</small>					

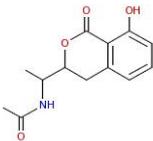
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1432</small>	1432	1432			
 <small>ClusterMember: 1432, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1432	0.3636	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

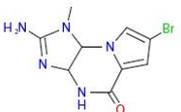
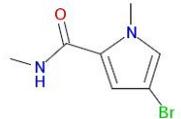
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1436</small>	1436	1436			
 <small>ClusterMember: 1436, Zinc</small>	0	1436	0.6842	FCFP_2	Zinc

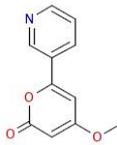
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1437, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	1437	1437			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <small>ClusterMember: 1437, ChemNavigator</small>	0	1437	0.2917	FCFP_6	ChemNavigator

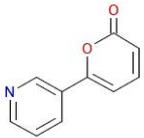
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1443	1443			

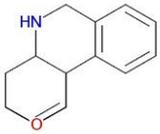
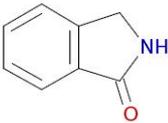
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1443</p>					
 <p>ClusterMember: 1443, ChemNavigator</p>	0	1443	0.6364	FCFP_2	ChemNavigator

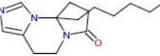
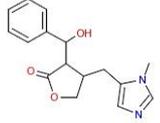
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1447</p>	1447	1447			
 <p>ClusterMember: 1447, ChemNavigator</p>	0	1447	0.8333	FCFP_2	ChemNavigator

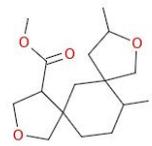
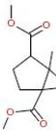
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1452</p>	1452	1452			
 <p>ClusterMember: 1452, ChemNavigator</p>	0	1452	0.3774	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1453</p>	1453	1453			
	0	1453	0.5952	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

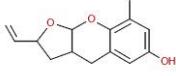
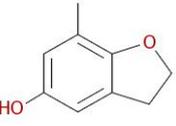
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1453, Zinc, ChemNavigator</p>					

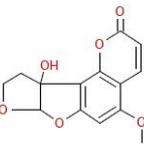
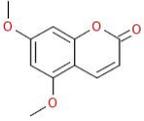
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1456</p>	1456	1456			
 <p>ClusterMember: 1456, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1456	0.2800	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

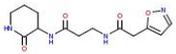
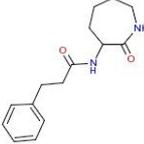
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1457</p>	1457	1457			
 <p>ClusterMember: 1457, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1457	0.5417	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

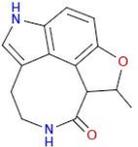
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1458</p>	1458	1458			
 <p>ClusterMember: 1458, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1458	0.2708	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

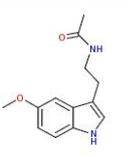
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1461	1461			

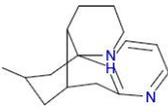
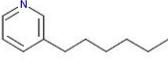
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1461</p>					
 <p>ClusterMember: 1461, ChemNavigator</p>	0	1461	0.3962	FCFP_6	ChemNavigator

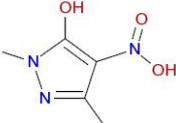
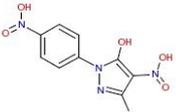
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1465</p>	1465	1465			
 <p>ClusterMember: 1465, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1465	0.4286	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

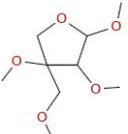
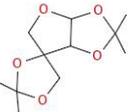
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1466</p>	1466	1466			
 <p>ClusterMember: 1466, ChemNavigator</p>	0	1466	0.4262	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1468</p>	1468	1468			
	0	1468	0.5238	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

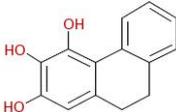
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1468, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

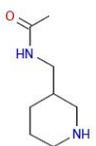
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1470</p>	1470	1470			
 <p>ClusterMember: 1470, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1470	0.3103	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

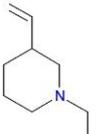
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1471</p>	1471	1471			
 <p>ClusterMember: 1471, ChemNavigator</p>	0	1471	0.4186	FCFP_6	ChemNavigator

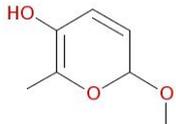
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1476</p>	1476	1476			
 <p>ClusterMember: 1476, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1476	0.3514	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

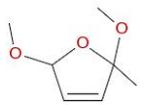
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1481	1481			

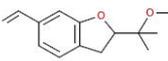
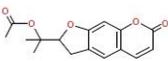
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1481					
 ClusterMember: 1481, Zinc, ChemNavigator	0	1481	0.6154	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

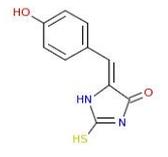
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1482	1482	1482			
 ClusterMember: 1482, ChemNavigator	0	1482	0.2632	FCFP_6	ChemNavigator

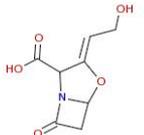
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1483	1483	1483			
 ClusterMember: 1483, ChemNavigator	0	1483	0.3611	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1485	1485	1485			
	0	1485	0.3226	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

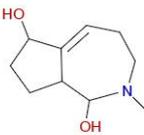
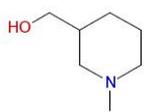
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1485, ChemNavigator, etide, C1485</p>					

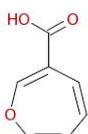
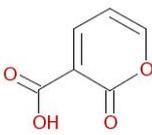
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1486</p>	1486	1486			
 <p>ClusterMember: 1486, ChemNavigator</p>	0	1486	0.3729	FCFP_6	ChemNavigator

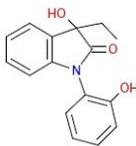
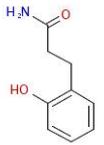
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1487</p>	1487	1487			
 <p>ClusterMember: 1487, ChemNavigator</p>	0	1487	0.6522	FCFP_2	ChemNavigator

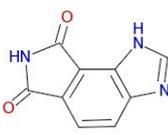
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1491</p>	1491	1491			
 <p>ClusterMember: 1491, ChemNavigator</p>	0	1491	0.2692	FCFP_6	ChemNavigator

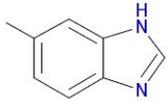
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1496	1496			

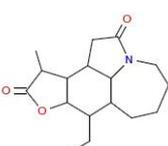
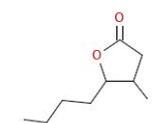
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1496</p>					
 <p>ClusterMember: 1496, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1496	0.2857	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

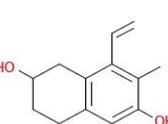
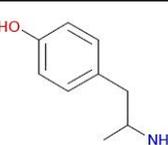
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1499</p>	1499	1499			
 <p>ClusterMember: 1499, ChemNavigator</p>	0	1499	0.3636	FCFP_6	ChemNavigator

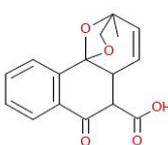
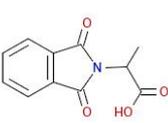
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1502</p>	1502	1502			
 <p>ClusterMember: 1502, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1502	0.6316	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1504</p>	1504	1504			
	0	1504	0.3958	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

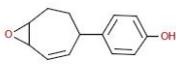
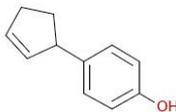
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1504, ChemNavigator, eMolecules</p>					

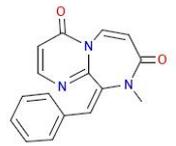
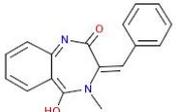
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1506, Zinc</p>	1506	1506			Zinc
 <p>ClusterMember: 1506, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1506	0.2766	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

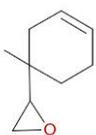
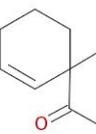
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1509</p>	1509	1509			
 <p>ClusterMember: 1509, ChemNavigator</p>	0	1509	0.2955	FCFP_6	ChemNavigator

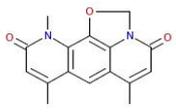
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1511</p>	1511	1511			
 <p>ClusterMember: 1511, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1511	0.5263	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

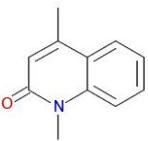
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1512	1512			

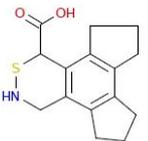
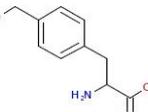
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1512					
 ClusterMember: 1512, ChemNavigator	0	1512	0.5366	FCFP_6	ChemNavigator

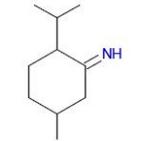
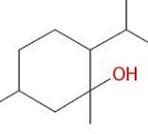
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1513	1513	1513			
 ClusterMember: 1513, Zinc, ChemNavigator	0	1513	0.3770	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

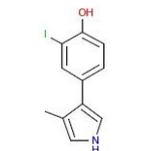
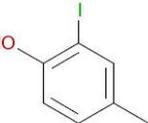
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1519	1519	1519			
 ClusterMember: 1519, ChemNavigator	0	1519	0.3571	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1525	1525	1525			
	0	1525	0.4255	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

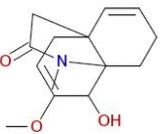
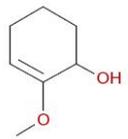
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1525, Zinc, ChemNavigator</p>					

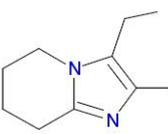
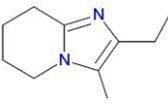
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1531</p>	1531	1531			
 <p>ClusterMember: 1531, ChemNavigator</p>	0	1531	0.2653	FCFP_6	ChemNavigator

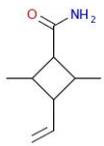
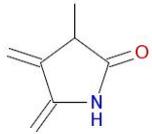
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1533</p>	1533	1533			
 <p>ClusterMember: 1533, ChemNavigator</p>	0	1533	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

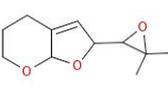
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1534</p>	1534	1534			
 <p>ClusterMember: 1534, Zinc</p>	0	1534	0.3750	FCFP_6	Zinc

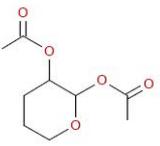
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1536	1536			

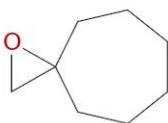
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1536</p>					
 <p>ClusterMember: 1536, ChemNavigator</p>	0	1536	0.3261	FCFP_6	ChemNavigator

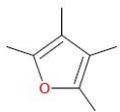
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1537, ChemNavigator</p>	1537	1537			ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1537, ChemNavigator</p>	0	1537	0.6486	FCFP_6	ChemNavigator

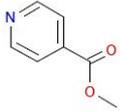
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1538</p>	1538	1538			
 <p>ClusterMember: 1538, ChemNavigator</p>	0	1538	0.6154	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1542</p>	1542	1542			
	0	1542	0.2667	FCFP_6	ChemNavigator

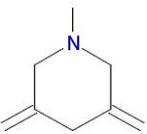
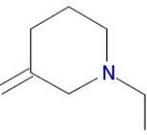
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1542, ChemNavigator</small>					

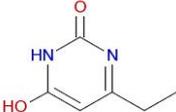
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1543</small>	1543	1543			
 <small>ClusterMember: 1543, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1543	0.5263	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

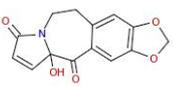
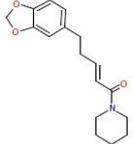
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1544, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	1544	1544			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <small>ClusterMember: 1544, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1544	0.5000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

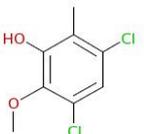
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1545</small>	1545	1545			
 <small>ClusterMember: 1545, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1545	0.8462	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

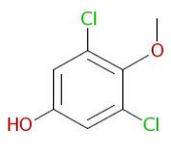
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1548	1548			

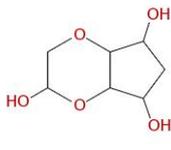
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1548</p>					
 <p>ClusterMember: 1548, ChemNavigator</p>	0	1548	0.3600	FCFP_6	ChemNavigator

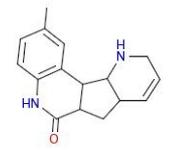
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1551</p>	1551	1551			
 <p>ClusterMember: 1551, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1551	0.2308	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

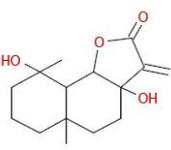
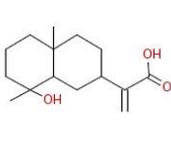
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1553</p>	1553	1553			
 <p>ClusterMember: 1553, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1553	0.7368	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1554</p>	1554	1554			
	0	1554	0.4706	FCFP_6	ChemNavigator

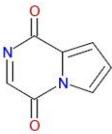
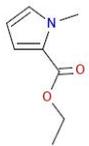
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1554, ChemNavigator</p>					

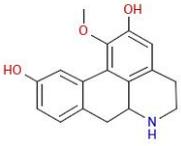
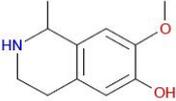
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1555</p>	1555	1555			
 <p>ClusterMember: 1555, ChemNavigator</p>	0	1555	0.3143	FCFP_6	ChemNavigator

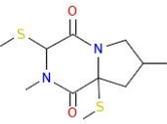
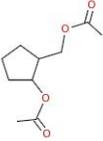
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1557</p>	1557	1557			
 <p>ClusterMember: 1557, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1557	0.3548	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

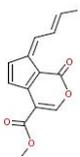
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1559</p>	1559	1559			
 <p>ClusterMember: 1559, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1559	0.3636	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

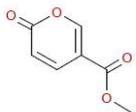
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1561	1561			

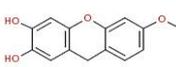
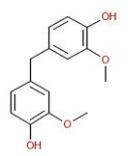
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1561</p>					
 <p>ClusterMember: 1561, Zinc</p>	0	1561	0.3590	FCFP_6	Zinc

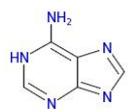
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1565</p>	1565	1565			
 <p>ClusterMember: 1565, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1565	0.3968	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

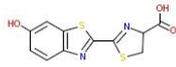
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1566</p>	1566	1566			
 <p>ClusterMember: 1566, ChemNavigator</p>	0	1566	0.1875	FCFP_6	ChemNavigator

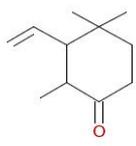
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1568</p>	1568	1568			
	0	1568	0.3171	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

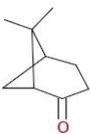
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1568, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

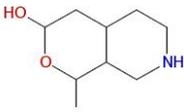
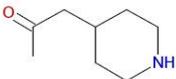
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1574</p>	1574	1574			
 <p>ClusterMember: 1574, Zinc</p>	0	1574	0.9231	FCFP_2	Zinc

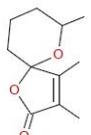
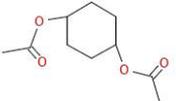
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1575, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	1575	1575			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

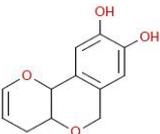
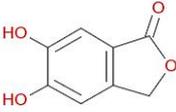
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1580, Zinc, ChemNavigator</p>	1580	1580			Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1580, ChemNavigator</p>	0	1580	0.7368	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1585</p>	1585	1585			
	0	1585	0.3793	FCFP_6	ChemNavigator

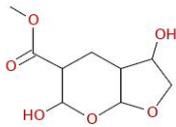
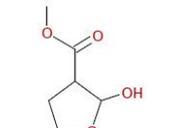
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1585, ChemNavigator</small>					

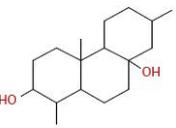
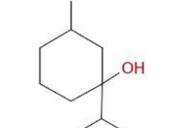
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1586</small>	1586	1586			
 <small>ClusterMember: 1586, ChemNavigator</small>	0	1586	0.6923	FCFP_2	ChemNavigator

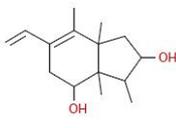
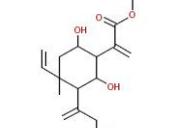
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1588</small>	1588	1588			
 <small>ClusterMember: 1588, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1588	0.7778	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1589</small>	1589	1589			
 <small>ClusterMember: 1589, ChemNavigator</small>	0	1589	0.3200	FCFP_6	ChemNavigator

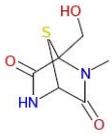
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1591	1591			

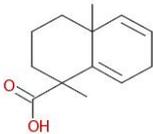
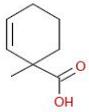
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1591</p>					
 <p>ClusterMember: 1591, ChemNavigator</p>	0	1591	0.4000	FCFP_6	ChemNavigator

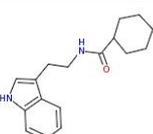
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1594</p>	1594	1594			
 <p>ClusterMember: 1594, ChemNavigator</p>	0	1594	0.3250	FCFP_6	ChemNavigator

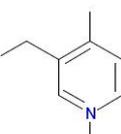
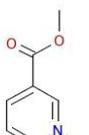
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1596</p>	1596	1596			
 <p>ClusterMember: 1596, ChemNavigator</p>	0	1596	0.3000	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1599</p>	1599	1599			
	0	1599	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

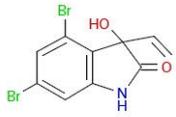
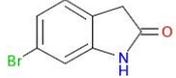
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1599, ChemNavigator</small>					

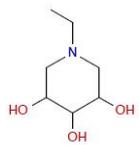
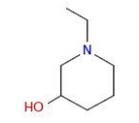
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1602</small>	1602	1602			
 <small>ClusterMember: 1602, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1602	0.4571	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

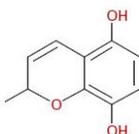
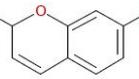
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1609</small>	1609	1609			
 <small>ClusterMember: 1609, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1609	0.6087	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

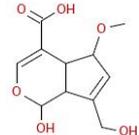
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1610</small>	1610	1610			
 <small>ClusterMember: 1610, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1610	0.5714	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

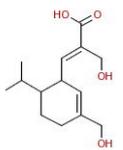
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1611	1611			

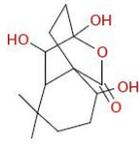
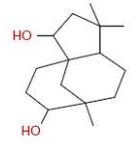
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1611</p>					
 <p>ClusterMember: 1611, Zinc, eMolecules</p>	0	1611	0.3673	FCFP_6	Zinc, eMolecules

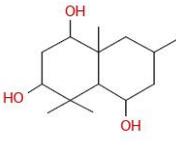
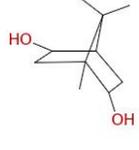
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1615</p>	1615	1615			
 <p>ClusterMember: 1615, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1615	0.4231	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

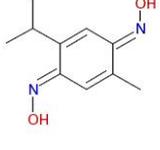
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1620</p>	1620	1620			
 <p>ClusterMember: 1620, ChemNavigator</p>	0	1620	0.4565	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1621</p>	1621	1621			
	0	1621	0.2642	FCFP_6	ChemNavigator

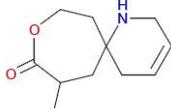
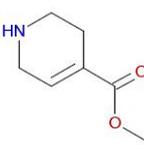
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterMember: 1621, ChemNavigator					

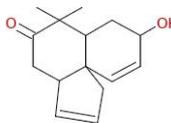
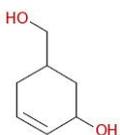
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1624	1624	1624			
 ClusterMember: 1624, ChemNavigator	0	1624	0.2600	FCFP_6	ChemNavigator

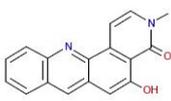
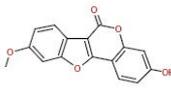
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1625	1625	1625			
 ClusterMember: 1625, ChemNavigator	0	1625	0.3235	FCFP_6	ChemNavigator

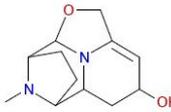
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1627	1627	1627			
 ClusterMember: 1627, Zinc	0	1627	0.7273	FCFP_6	Zinc

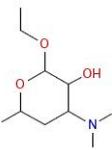
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1628	1628			

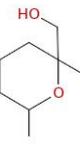
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1628</p>					
 <p>ClusterMember: 1628, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1628	0.2609	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

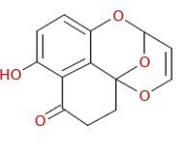
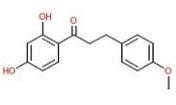
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1631</p>	1631	1631			
 <p>ClusterMember: 1631, ChemNavigator</p>	0	1631	0.2727	FCFP_6	ChemNavigator

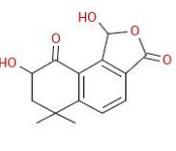
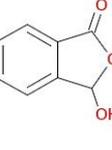
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1634</p>	1634	1634			
 <p>ClusterMember: 1634, ChemNavigator</p>	0	1634	0.6818	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1638</p>	1638	1638			
	0	1638	0.3273	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1638, ChemNavigator</p>					

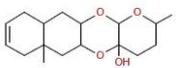
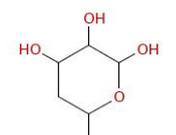
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1639</p>	1639	1639			
 <p>ClusterMember: 1639, ChemNavigator</p>	0	1639	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

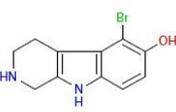
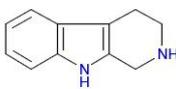
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1641</p>	1641	1641			
 <p>ClusterMember: 1641, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1641	0.2609	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

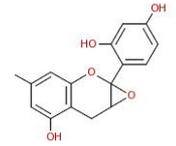
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1642</p>	1642	1642			
 <p>ClusterMember: 1642, ChemNavigator</p>	0	1642	0.6667	FCFP_2	ChemNavigator

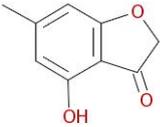
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1643	1643			

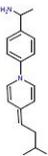
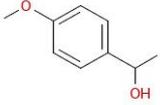
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1643</p>					
 <p>ClusterMember: 1643, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1643	0.5435	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

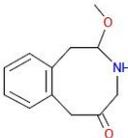
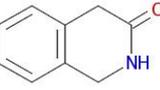
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1644</p>	1644	1644			
 <p>ClusterMember: 1644, ChemNavigator</p>	0	1644	0.2037	FCFP_6	ChemNavigator

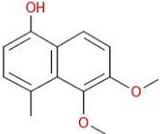
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1652</p>	1652	1652			
 <p>ClusterMember: 1652, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1652	0.5283	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1655</p>	1655	1655			
	0	1655	0.3509	FCFP_6	Zinc

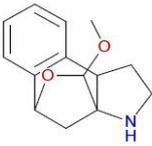
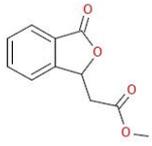
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1655, Zinc</p>					

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1663</p>	1663	1663			
 <p>ClusterMember: 1663, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1663	0.4048	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

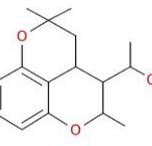
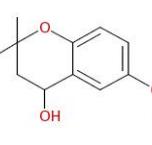
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1664</p>	1664	1664			
 <p>ClusterMember: 1664, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1664	0.6000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

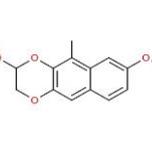
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1668</p>	1668	1668			
 <p>ClusterMember: 1668, ChemNavigator</p>	0	1668	0.6000	FCFP_2	ChemNavigator

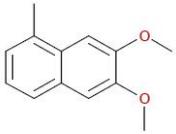
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1669	1669			

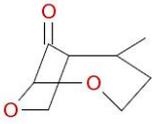
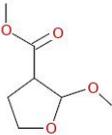
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1669</p>					
 <p>ClusterMember: 1669, ChemNavigator</p>	0	1669	0.2807	FCFP_6	ChemNavigator

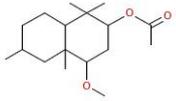
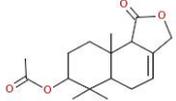
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1671, Zinc</p>	1671	1671			Zinc
 <p>ClusterMember: 1671, ChemNavigator</p>	0	1671	0.3800	FCFP_6	ChemNavigator

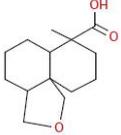
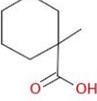
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1676</p>	1676	1676			
 <p>ClusterMember: 1676, ChemNavigator</p>	0	1676	0.3148	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1679</p>	1679	1679			
	0	1679	0.7692	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

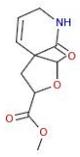
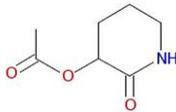
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1670, Zinc, ChemNavigator</small>					

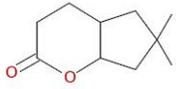
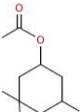
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1682</small>	1682	1682			
 <small>ClusterMember: 1682, ChemNavigator</small>	0	1682	0.2895	FCFP_6	ChemNavigator

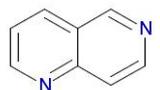
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1683</small>	1683	1683			
 <small>ClusterMember: 1683, ChemNavigator</small>	0	1683	0.2807	FCFP_6	ChemNavigator

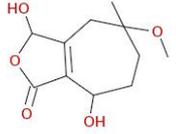
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1685</small>	1685	1685			
 <small>ClusterMember: 1685, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1685	0.3421	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

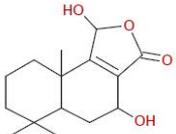
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1687	1687			

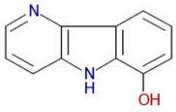
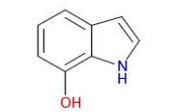
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1687</p>					
 <p>ClusterMember: 1687, ChemNavigator</p>	0	1687	0.2449	FCFP_6	ChemNavigator

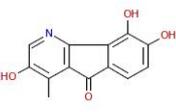
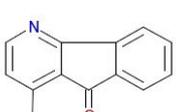
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1688</p>	1688	1688			
 <p>ClusterMember: 1688, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1688	0.3889	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

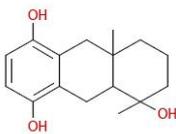
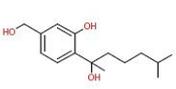
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1689</p>	1689	1689			
 <p>ClusterMember: 1689, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1689	0.3636	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1693</p>	1693	1693			
	0	1693	0.3462	FCFP_6	ChemNavigator

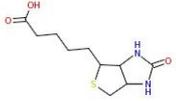
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1693, ChemNavigator</p>					

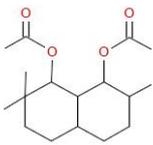
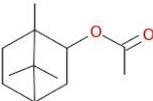
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1694</p>	1694	1694			
 <p>ClusterMember: 1694, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1694	0.3469	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

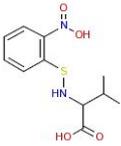
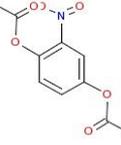
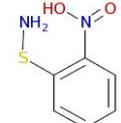
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1695</p>	1695	1695			
 <p>ClusterMember: 1695, Zinc</p>	0	1695	0.3390	FCFP_6	Zinc

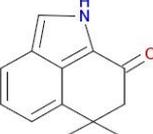
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1696</p>	1696	1696			
 <p>ClusterMember: 1696, ChemNavigator</p>	0	1696	0.2456	FCFP_6	ChemNavigator

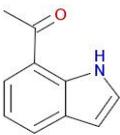
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1697	1697			Zinc, ChemNavigator

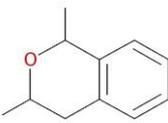
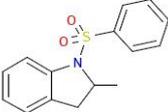
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1497, Zinc, ChemNavigator</p>					

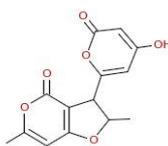
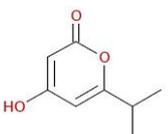
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1701</p>	1701	1701			
 <p>ClusterMember: 1701, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1701	0.3250	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

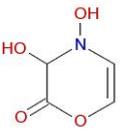
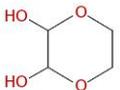
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1702</p>	1702	1702			
 <p>ClusterMember: 1702, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1702	0.7000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1702, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1702	0.5238	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1704</p>	1704	1704			
	0	1704	0.3396	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

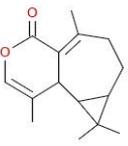
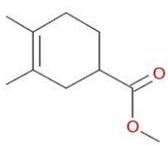
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1704, Zinc, ChemNavigator</small>					

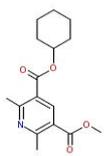
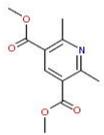
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1706</small>	1706	1706			
 <small>ClusterMember: 1706, ChemNavigator</small>	0	1706	0.6923	FCFP_2	ChemNavigator

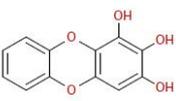
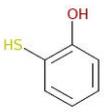
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1711</small>	1711	1711			
 <small>ClusterMember: 1711, Zinc</small>	0	1711	0.5000	FCFP_6	Zinc

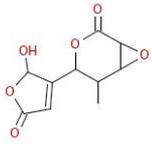
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1715</small>	1715	1715			
 <small>ClusterMember: 1715, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1715	0.2308	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

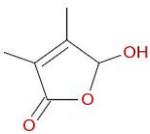
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1719	1719			

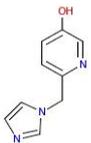
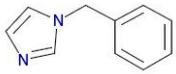
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1719</p>					
 <p>ClusterMember: 1719, ChemNavigator</p>	0	1719	0.2500	FCFP_6	ChemNavigator

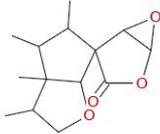
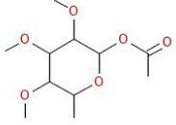
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1721</p>	1721	1721			
 <p>ClusterMember: 1721, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1721	0.6765	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

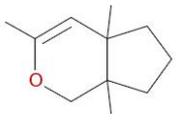
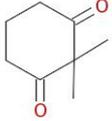
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1724</p>	1724	1724			
 <p>ClusterMember: 1724, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1724	0.3030	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1725</p>	1725	1725			
	0	1725	0.3243	FCFP_6	ChemNavigator

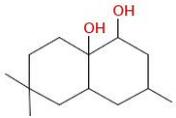
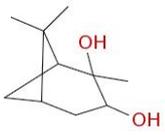
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1725, ChemNavigator</small>					

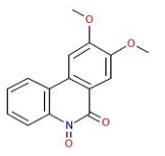
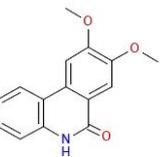
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1727</small>	1727	1727			
 <small>ClusterMember: 1727, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1727	0.6429	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

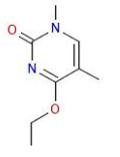
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1729</small>	1729	1729			
 <small>ClusterMember: 1729, ChemNavigator</small>	0	1729	0.3171	FCFP_6	ChemNavigator

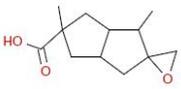
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1730</small>	1730	1730			
 <small>ClusterMember: 1730, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1730	0.2121	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1735	1735			

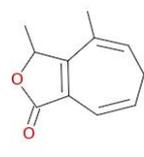
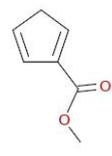
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1735</p>					
 <p>ClusterMember: 1735, ChemNavigator</p>	0	1735	1.0000	FCFP_2	ChemNavigator

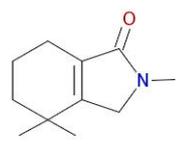
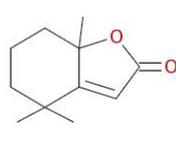
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1737</p>	1737	1737			
 <p>ClusterMember: 1737, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1737	0.3500	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

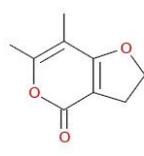
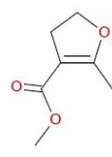
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1738</p>	1738	1738			
 <p>ClusterMember: 1738, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1738	0.4118	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1741</p>	1741	1741			
	0	1741	0.8333	FCFP_2	ChemNavigator

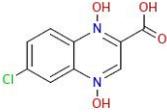
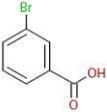
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1741, ChemNavigator</small>					

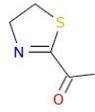
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1742</small>	1742	1742			
 <small>ClusterMember: 1742, ChemNavigator</small>	0	1742	0.3714	FCFP_6	ChemNavigator

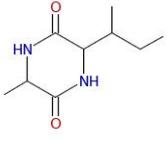
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1743</small>	1743	1743			
 <small>ClusterMember: 1743, ChemNavigator</small>	0	1743	0.3095	FCFP_6	ChemNavigator

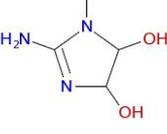
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1747</small>	1747	1747			
 <small>ClusterMember: 1747, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1747	0.5000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1749	1749			

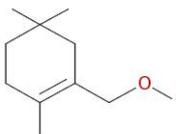
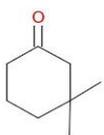
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1749</p>					
 <p>ClusterMember: 1749, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1749	0.2609	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

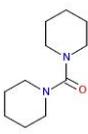
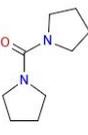
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1755, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	1755	1755			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 1755, Zinc</p>	0	1755	0.6842	FCFP_6	Zinc

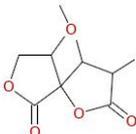
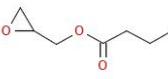
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1756, Zinc</p>	1756	1756			Zinc
 <p>ClusterMember: 1756, ChemNavigator</p>	0	1756	0.7200	FCFP_6	ChemNavigator

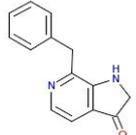
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1757, ChemNavigator</p>	1757	1757			ChemNavigator

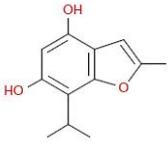
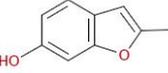
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1758	1758			

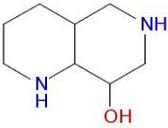
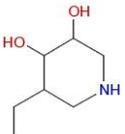
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1758</p>					
 <p>ClusterMember: 1758, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1758	0.2500	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

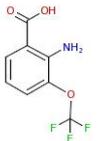
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1760, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	1760	1760			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 1760, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1760	0.7778	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1761</p>	1761	1761			
 <p>ClusterMember: 1761, ChemNavigator</p>	0	1761	0.2778	FCFP_6	ChemNavigator

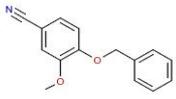
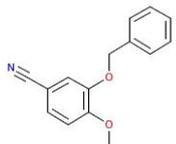
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1763</p>	1763	1763			
	0	1763	0.5789	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

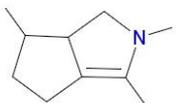
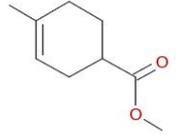
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1773</p>					
 <p>ClusterMember: 1773, Zinc</p>	0	1773	0.3913	FCFP_6	Zinc

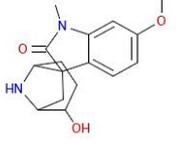
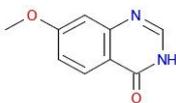
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1774</p>	1774	1774			
 <p>ClusterMember: 1774, ChemNavigator</p>	0	1774	0.5161	FCFP_6	ChemNavigator

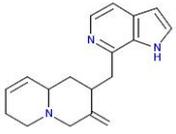
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1776, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	1776	1776			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 1776, ChemNavigator</p>	0	1776	0.7059	FCFP_2	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1776, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1776	0.6667	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1777	1777			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

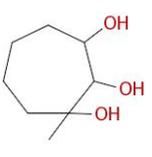
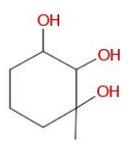
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1777, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					
 <p>ClusterMember: 1777, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1777	0.8857	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

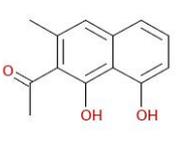
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1778</p>	1778	1778			
 <p>ClusterMember: 1778, ChemNavigator</p>	0	1778	0.2308	FCFP_6	ChemNavigator

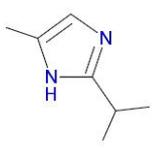
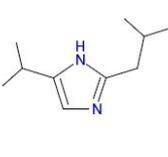
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1780</p>	1780	1780			
 <p>ClusterMember: 1780, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1780	0.3175	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1783</p>	1783	1783			
	0	1783	0.4194	FCFP_6	ChemNavigator

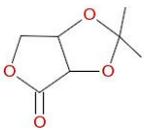
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1783, ChemNavigator</small>					

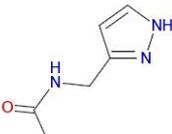
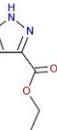
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1787</small>	1787	1787			
 <small>ClusterMember: 1787, ChemNavigator</small>	0	1787	0.8000	FCFP_6	ChemNavigator

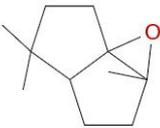
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1789</small>	1789	1789			
 <small>ClusterMember: 1789, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1789	0.3065	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1792</small>	1792	1792			
 <small>ClusterMember: 1792, ChemNavigator</small>	0	1792	0.7857	FCFP_2	ChemNavigator
	0	1792	0.6154	FCFP_6	Zinc

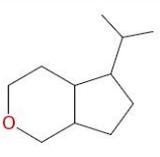
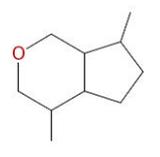
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1792, Zinc</p>					

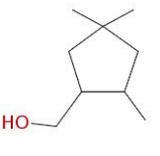
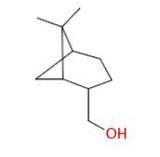
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1797</p>	1797	1797			
 <p>ClusterMember: 1797, ChemNavigator</p>	0	1797	0.5357	FCFP_6	ChemNavigator

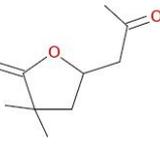
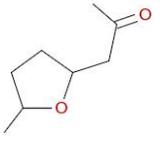
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1798</p>	1798	1798			
 <p>ClusterMember: 1798, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1798	0.4359	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

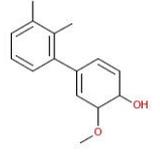
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1799</p>	1799	1799			
 <p>ClusterMember: 1799, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1799	0.3448	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

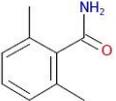
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1800	1800			

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1800					
 ClusterMember: 1800, ChemNavigator	0	1800	0.3529	FCFP_6	ChemNavigator

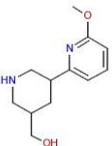
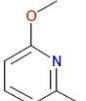
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1802	1802	1802			
 ClusterMember: 1802, ChemNavigator	0	1802	0.4167	FCFP_6	ChemNavigator

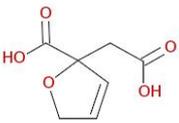
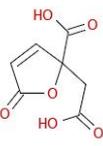
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1805	1805	1805			
 ClusterMember: 1805, ChemNavigator	0	1805	0.4074	FCFP_6	ChemNavigator

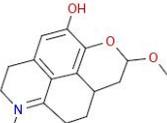
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1806	1806	1806			
	0	1806	0.3333	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

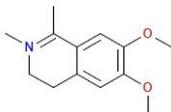
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1806, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>					

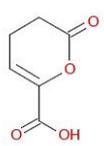
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1809, Zinc, ChemNavigator</small>	1809	1809			Zinc, ChemNavigator

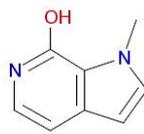
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1813</small>	1813	1813			
 <small>ClusterMember: 1813, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1813	0.5882	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

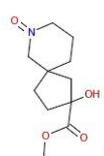
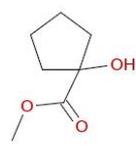
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1816</small>	1816	1816			
 <small>ClusterMember: 1816, ChemNavigator</small>	0	1816	0.5172	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1821</small>	1821	1821			
	0	1821	0.2985	FCFP_6	Zinc

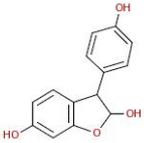
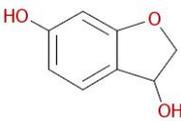
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1821, Zinc</p>					

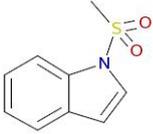
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1822</p>	1822	1822			
 <p>ClusterMember: 1822, ChemNavigator</p>	0	1822	0.8333	FCFP_2	ChemNavigator

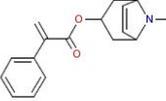
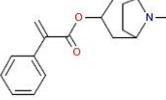
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1823</p>	1823	1823			
 <p>ClusterMember: 1823, Zinc</p>	0	1823	0.2941	FCFP_6	Zinc

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1825</p>	1825	1825			
 <p>ClusterMember: 1825, Zinc</p>	0	1825	0.3590	FCFP_6	Zinc

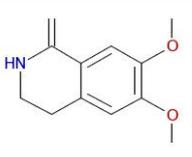
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1829	1829			

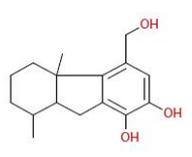
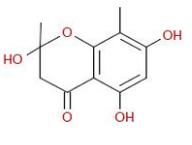
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1829</p>					
 <p>ClusterMember: 1829, ChemNavigator</p>	0	1829	0.7500	FCFP_2	ChemNavigator

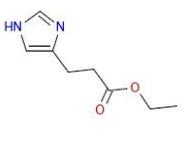
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1830</p>	1830	1830			
 <p>ClusterMember: 1830, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1830	0.3913	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1833</p>	1833	1833			
 <p>ClusterMember: 1833, ChemNavigator</p>	0	1833	0.7209	FCFP_6	ChemNavigator

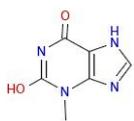
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1836</p>	1836	1836			
	0	1836	0.8125	FCFP_2	ChemNavigator

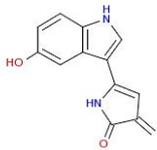
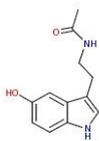
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1836, ChemNavigator</small>					

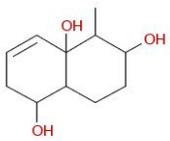
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1841</small>	1841	1841			
 <small>ClusterMember: 1841, ChemNavigator</small>	0	1841	0.2000	FCFP_6	ChemNavigator

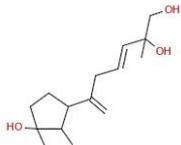
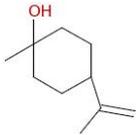
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1845</small>	1845	1845			
 <small>ClusterMember: 1845, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1845	0.4510	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1849, Zinc, ChemNavigator</small>	1849	1849			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1849, ChemNavigator</small>	0	1849	0.7895	FCFP_2	ChemNavigator
	0	1849	0.5435	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

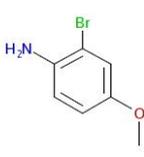
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1849, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

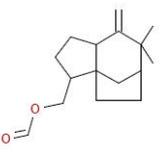
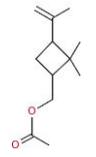
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1851</p>	1851	1851			
 <p>ClusterMember: 1851, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1851	0.5345	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

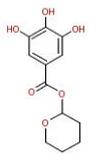
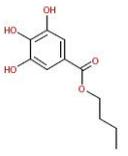
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1852</p>	1852	1852			
 <p>ClusterMember: 1852, ChemNavigator</p>	0	1852	0.2500	FCFP_6	ChemNavigator

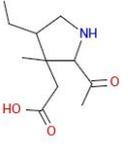
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1853</p>	1853	1853			
 <p>ClusterMember: 1853, Zinc</p>	0	1853	0.3429	FCFP_6	Zinc

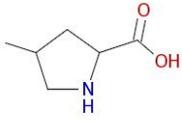
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1855	1855			

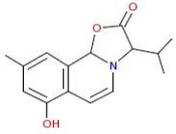
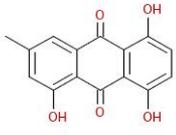
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1855</p>					
 <p>ClusterMember: 1855, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1855	0.3721	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

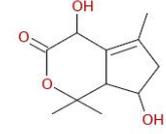
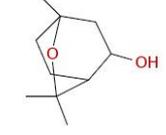
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1856</p>	1856	1856			
 <p>ClusterMember: 1856, ChemNavigator</p>	0	1856	0.3043	FCFP_6	ChemNavigator

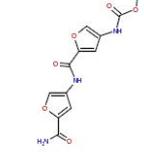
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1857</p>	1857	1857			
 <p>ClusterMember: 1857, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1857	0.5476	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1858</p>	1858	1858			
	0	1858	0.4167	FCFP_6	ChemNavigator

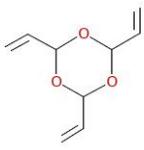
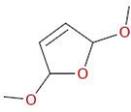
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1858, ChemNavigator</small>					

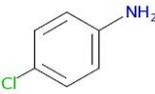
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1860</small>	1860	1860			
 <small>ClusterMember: 1860, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1860	0.3158	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

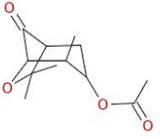
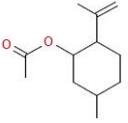
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1862</small>	1862	1862			
 <small>ClusterMember: 1862, ChemNavigator</small>	0	1862	0.2927	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1866</small>	1866	1866			
 <small>ClusterMember: 1866, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1866	0.3750	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1875	1875			

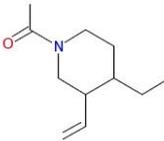
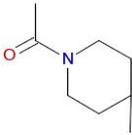
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1875</p>					
 <p>ClusterMember: 1875, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1875	0.5333	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

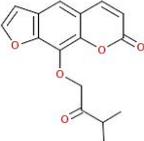
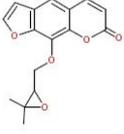
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1876, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	1876	1876			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 1876, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1876	0.5000	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

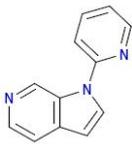
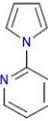
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1883</p>	1883	1883			
 <p>ClusterMember: 1883, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1883	0.3171	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1884</p>	1884	1884			
	0	1884	0.5455	FCFP_6	ChemNavigator

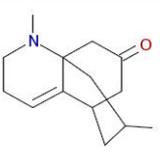
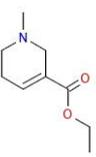
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1884, ChemNavigator</p>					

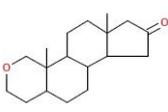
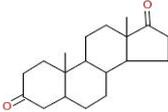
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1885</p>	1885	1885			
 <p>ClusterMember: 1885, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1885	0.4667	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

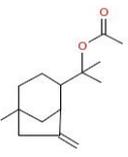
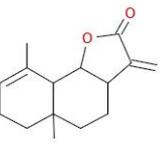
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1888</p>	1888	1888			
 <p>ClusterMember: 1888, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1888	0.7458	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1892</p>	1892	1892			
 <p>ClusterMember: 1892, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1892	0.4250	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1894	1894			

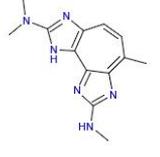
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1894					
 ClusterMember: 1894, Zinc, ChemNavigator	0	1894	0.2545	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

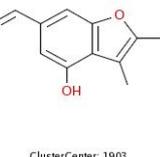
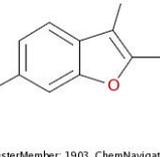
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1895	1895	1895			
 ClusterMember: 1895, ChemNavigator	0	1895	0.3393	FCFP_6	ChemNavigator

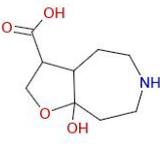
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1896	1896	1896			
 ClusterMember: 1896, ChemNavigator	0	1896	0.7692	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1899	1899	1899			
	0	1899	0.2222	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1899, ChemNavigator</small>					

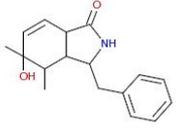
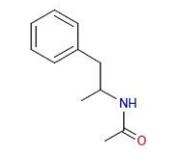
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1900</small>	1900	1900			
 <small>ClusterMember: 1900, Zinc</small>	0	1900	0.3968	FCFP_6	Zinc

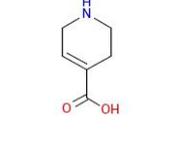
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1903</small>	1903	1903			
 <small>ClusterMember: 1903, ChemNavigator</small>	0	1903	0.3864	FCFP_6	ChemNavigator

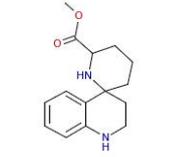
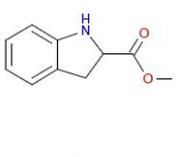
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1904</small>	1904	1904			
 <small>ClusterMember: 1904, ChemNavigator</small>	0	1904	0.3500	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1906	1906			Zinc, ChemNavigator, eMolecules

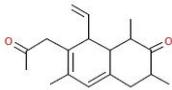
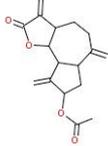
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1906, Zinc_ChemNavigator, eMolecules</p>					

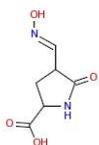
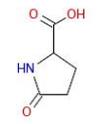
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1916</p>	1916	1916			
 <p>ClusterMember: 1916, ChemNavigator</p>	0	1916	0.4468	FCFP_6	ChemNavigator

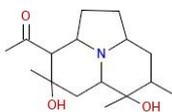
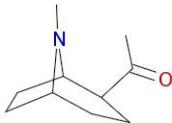
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1918</p>	1918	1918			
 <p>ClusterMember: 1918, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1918	0.2571	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1921</p>	1921	1921			
 <p>ClusterMember: 1921, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1921	0.7059	FCFP_2	ChemNavigator, eMolecules

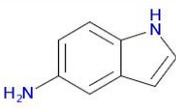
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1923	1923			

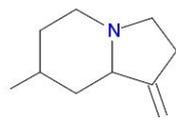
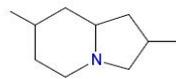
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1923					
 ClusterMember: 1923, ChemNavigator	0	1923	0.1803	FCFP_6	ChemNavigator

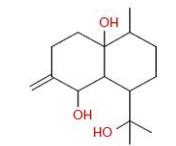
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1924	1924	1924			
 ClusterMember: 1924, ChemNavigator, eMolecules	0	1924	0.4242	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

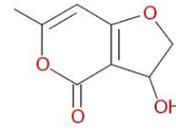
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1927	1927	1927			
 ClusterMember: 1927, ChemNavigator	0	1927	0.3556	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 ClusterCenter: 1928, Zinc, ChemNavigator, eMolecules	1928	1928			Zinc, ChemNavigator, eMolecules
	0	1928	0.4722	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

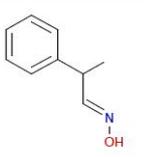
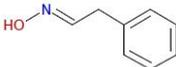
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterMember: 1928, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>					

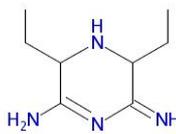
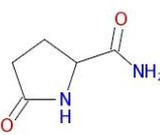
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1930</p>	1930	1930			
 <p>ClusterMember: 1930, ChemNavigator</p>	0	1930	0.4444	FCFP_6	ChemNavigator

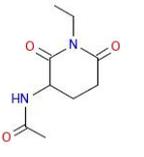
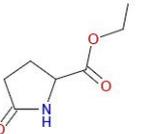
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1932</p>	1932	1932			
 <p>ClusterMember: 1932, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1932	0.3158	FCFP_6	ChemNavigator, eMolecules

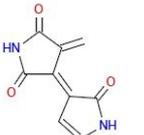
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1933</p>	1933	1933			
 <p>ClusterMember: 1933, ChemNavigator</p>	0	1933	0.3261	FCFP_6	ChemNavigator

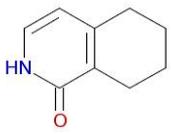
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1937	1937			

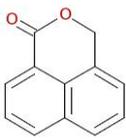
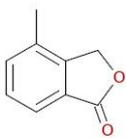
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1937</p>					
 <p>ClusterMember: 1937, Zinc</p>	0	1937	0.7500	FCFP_2	Zinc

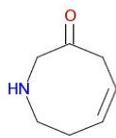
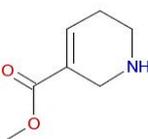
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1939</p>	1939	1939			
 <p>ClusterMember: 1939, ChemNavigator</p>	0	1939	0.6154	FCFP_2	ChemNavigator

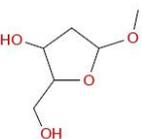
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1941</p>	1941	1941			
 <p>ClusterMember: 1941, ChemNavigator</p>	0	1941	0.3684	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1948</p>	1948	1948			
	0	1948	0.4286	FCFP_6	Zinc

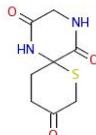
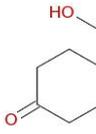
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1948, Zinc</small>					

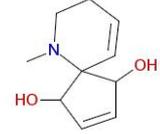
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1951, Zinc, ChemNavigator</small>	1951	1951			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1951, Zinc, ChemNavigator</small>	0	1951	0.3750	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

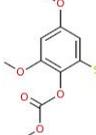
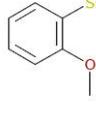
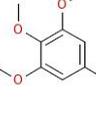
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1953</small>	1953	1953			
 <small>ClusterMember: 1953, ChemNavigator</small>	0	1953	0.6667	FCFP_2	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1954, ChemNavigator</small>	1954	1954			ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1954, ChemNavigator</small>	0	1954	0.2308	FCFP_6	ChemNavigator

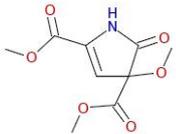
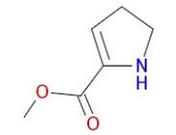
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1959	1959			

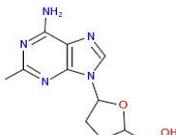
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1959</p>					
 <p>ClusterMember: 1959, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1959	0.2308	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator

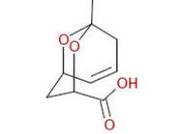
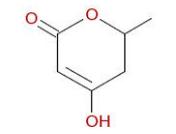
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1962</p>	1962	1962			
 <p>ClusterMember: 1962, ChemNavigator</p>	0	1962	0.5714	FCFP_6	ChemNavigator

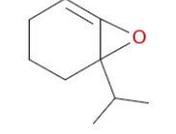
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1964</p>	1964	1964			
 <p>ClusterMember: 1964, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1964	0.8000	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator, eMolecules
 <p>ClusterMember: 1964, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</p>	0	1964	0.5357	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

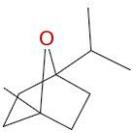
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1967	1967			

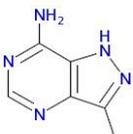
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1967</p>					
 <p>ClusterMember: 1967, ChemNavigator</p>	0	1967	0.3611	FCFP_6	ChemNavigator

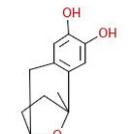
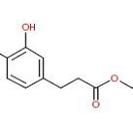
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1970</p>	1970	1970			
 <p>ClusterMember: 1970, ChemNavigator</p>	0	1970	0.6786	FCFP_6	ChemNavigator

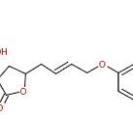
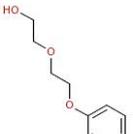
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1971</p>	1971	1971			
 <p>ClusterMember: 1971, eMolecules</p>	0	1971	0.2250	FCFP_6	eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1977</p>	1977	1977			
	0	1977	0.3333	FCFP_6	Zinc, eMolecules

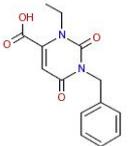
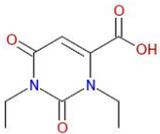
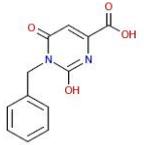
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 1977, Zinc, eMolecules</small>					

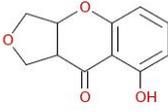
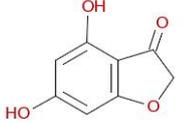
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1980, Zinc, ChemNavigator</small>	1980	1980			Zinc, ChemNavigator
 <small>ClusterMember: 1980, ChemNavigator</small>	0	1980	0.4091	FCFP_6	ChemNavigator

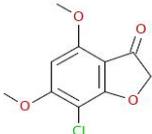
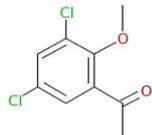
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1983</small>	1983	1983			
 <small>ClusterMember: 1983, Zinc, ChemNavigator, eMolecules</small>	0	1983	0.2885	FCFP_6	Zinc, ChemNavigator, eMolecules

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterCenter: 1986</small>	1986	1986			
 <small>ClusterMember: 1986, Zinc</small>	0	1986	0.3654	FCFP_6	Zinc

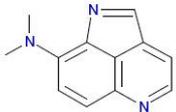
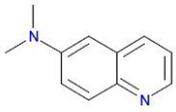
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1988	1988			

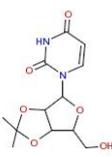
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1988</p>					
 <p>ClusterMember: 1988, ChemNavigator</p>	0	1988	0.5349	FCFP_6	ChemNavigator
 <p>ClusterMember: 1988, ChemNavigator</p>	0	1988	0.7778	FCFP_2	ChemNavigator

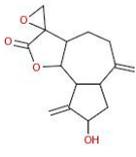
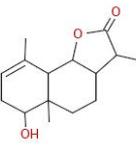
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1989</p>	1989	1989			
 <p>ClusterMember: 1989, Zinc, eMolecules</p>	0	1989	0.9286	FCFP_2	Zinc, eMolecules

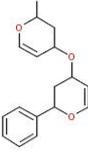
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1992</p>	1992	1992			
 <p>ClusterMember: 1992, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1992	0.8667	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

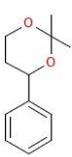
JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
	1993	1993			

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1993</p>					
 <p>ClusterMember: 1993, Zinc, ChemNavigator</p>	0	1993	0.8571	FCFP_2	Zinc, ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1994</p>	1994	1994			
 <p>ClusterMember: 1994, ChemNavigator</p>	0	1994	0.6923	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 1998</p>	1998	1998			
 <p>ClusterMember: 1998, ChemNavigator</p>	0	1998	0.2462	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <p>ClusterCenter: 2000</p>	2000	2000			
	0	2000	0.3333	FCFP_6	ChemNavigator

JPEG_Image	Clustercenter	Cluster	Tanimoto_Index	Fingerprint	Bezugsquelle
 <small>ClusterMember: 2000, ChemNavigator</small>					

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.



Björn Over

Dortmund, Dezember 2012