

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/007396 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 235/38 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
C07C 255/61 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
C07D 211/98 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 213/72 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01) A61P 5/24 (2006.01)
C07D 333/52 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/058921

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Juli 2008 (09.07.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 032 800.3 10. Juli 2007 (10.07.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHWEDE, Wolf-
gang [DE/DE]; Magdeburger Str. 41a, 16548 Glienicke
(DE). MOELLER, Carsten [DE/DE]; Windscheidstrasse
22, 10627 Berlin (DE). SCHMIDT, Anja [DE/US]; 400
Highland Ter., #4D, Orange, New Jersey 07050 (US).
FUHRMANN, Ulrike [DE/DE]; Charlottenburger Ufer
4, 10587 Berlin (DE). ROTGERI, Andrea [DE/DE];

Dammwildsteig 21, 13503 Berlin (DE). KIRKLAND,
Thomas Andrew [US/US]; 9105 La Linia Ave., Atas-
cadero, California 93422 (US).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

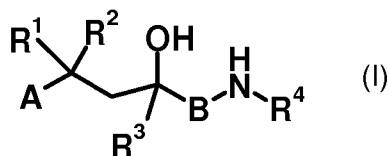
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(54) Title: NONSTEROIDAL PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS

(54) Bezeichnung: NICHTSTEROIDALE PROGESTERONREZEPTOR-MODULATOREN



and for hormone replacement therapy.

(57) Abstract: The present invention relates to nonsteroidal progesterone receptor
modulators of the general formula (I), to the use of the progesterone receptor modula-
tors for the preparation of medicaments, and to pharmaceutical compositions which
comprise these compounds. The compounds according to the invention are suitable
for the therapy and prophylaxis of gynecological diseases such as endometriosis,
uterus leiomyomas, dysfunctional bleeding and dysmenorrhea and for the therapy
and prophylaxis of hormone-dependent tumors and for use for female contraception

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft nichtsteroidale Progesteronrezeptor-Modulatoren der allgemeinen For-
mel (I) die Verwendung der Progesteronrezeptor-Modulatoren zur Herstellung von Arzneimitteln sowie pharmazeutische Zusammen-
setzungen, die diese Verbindungen enthalten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet zur Therapie und Prophylaxe von
gynäkologischen Erkrankungen wie Endometriose, Leiomyomen des Uterus, dysfunktionelle Blutungen und Dysmenorrhoe sowie
für die Therapie und Prophylaxe von hormonabhängigen Tumoren und zur Verwendung für die weibliche Fertilitätskontrolle sowie
für die Hormonersatztherapie.

WO 2009/007396 A1

Nichtsteroidale Progesteronrezeptor-Modulatoren

Die vorliegende Erfindung betrifft nichtsteroidale Progesteronrezeptor-Modulatoren, ein Verfahren zu deren Herstellung, die Verwendung der Progesteronrezeptor-Modulatoren zur Herstellung von Arzneimitteln sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

Das Steroidhormon Progesteron reguliert in entscheidender Weise das Fortpflanzungsgeschehen im weiblichen Organismus. Progesteron wird während des Zyklus und in der Gravidität in großen Mengen vom Ovar bzw. der Plazenta sezerniert. Im Zusammenwirken mit Estrogenen bewirkt Progesteron zyklische Veränderungen der Uterusschleimhaut (Endometrium) im Menstruationszyklus. Unter dem Einfluss erhöhter Progesteronspiegel nach der Ovulation wird die Uterusschleimhaut in einen Zustand überführt, der die Einnistung eines Embryos (Blastozyste) zulässt. In der Gravidität kontrolliert Progesteron die Ruhigstellung des Myometriums und erhält die Funktion des dezidualen Gewebes.

Es ist weiterhin bekannt, dass Progesteron durch die Unterdrückung der estrogenvermittelten Mitose im Uterusgewebe die endometriale Proliferation hemmt (K. Chwalisz, R.M. Brenner, U. Fuhrmann, H. Hess-Stumpp, W. Elger, Steroids 65, 2000, 741-751).

Eine bedeutende Rolle des Progesterons und der Progesteronrezeptoren ist auch in pathophysiologischen Prozessen bekannt. Progesteronrezeptoren sind in Endometrioseherden, aber auch in Tumoren des Uterus, der Mamma und des ZNS nachgewiesen. Weiterhin ist bekannt, dass Leiomyome des Uterus Progesteronabhängig wachsen.

Die Wirkungen von Progesteron in den Geweben der Genitalorgane und in anderen Geweben erfolgen durch Interaktionen mit Progesteronrezeptoren, die für die zellulären Effekte verantwortlich sind.

Progesteronrezeptor-Modulatoren sind entweder reine Agonisten oder hemmen die Wirkung von Progesteron teilweise oder vollständig. Dementsprechend werden

Substanzen als reine Agonisten, Partialagonisten (Selektive Progesteronrezeptormodulatoren = SPRM) und reine Antagonisten definiert.

5 Entsprechend der Fähigkeit von Progesteronrezeptor-Modulatoren, ihre Wirkung über den Progesteronrezeptor zu entfalten, besitzen diese Verbindungen ein beträchtliches Potential als Therapeutika für gynäkologische und onkologische Indikationen sowie für die Geburtshilfe und die Fertilitätskontrolle.

10 Reine Progesteronrezeptor-Antagonisten hemmen die Wirkung von Progesteron am Progesteronrezeptor komplett. Sie haben antiovlatorische Eigenschaften sowie die Fähigkeit, Estrogeneffekte im Endometrium bis zur völligen Atrophie zu hemmen. Sie sind daher besonders geeignet, in den Reproduktionsprozess der Frau einzugreifen, z. B. postovulatorisch, um die Nidation einer befruchteten Eizelle zu verhindern, in der Gravidität, um die Reaktionsbereitschaft des Uterus für Prostaglandine oder Oxytocin
15 zu erhöhen oder um eine Eröffnung und Erweichung („Reifung“) der Cervix zu erreichen sowie um eine hohe Wehenbereitschaft des Myometriums auszulösen.

In Endometrioseherden bzw. in Tumorgewebe, welche mit Progesteronrezeptoren ausgestattet sind, erwartet man nach Applikation von reinen Progesteronrezeptor-Antagonisten eine günstige Beeinflussung des Krankheitsgeschehens. Besondere
20 Vorteile für die Beeinflussung von Krankheitszuständen wie Endometriose oder Leiomyome des Uterus könnten dann gegeben sein, wenn durch die Progesteronrezeptor-Antagonisten zusätzlich eine Hemmung der Ovulation erreicht werden kann. Mit der Hemmung der Ovulation entfällt auch ein Teil der ovariellen Hormonproduktion und damit der auf diesen Anteil entfallenden Stimulationseffekt auf
25 das pathologisch veränderte Gewebe.

Dem ersten beschriebenen Progesteronrezeptor-Antagonisten, RU 486 (auch Mifepristone) folgte die Synthese und Charakterisierung einer großen Zahl Analoga mit variierender Stärke der Progesteronrezeptor-antagonistischen Aktivität. Während RU
30 486 neben der Progesteronrezeptor-antagonistischen Wirkung auch eine antiglukokortikoide Wirkung zeigt, zeichnen sich später synthetisierte Verbindungen vor allem durch eine selektivere Wirkung als Progesteronrezeptor-Antagonisten aus.

Aus der Literatur sind neben steroidal Verbindungen wie Onapriston oder Lilopriston,
35 die sich gegenüber RU 486 durch eine bessere Wirkungsdissoziation von Progesteronrezeptor-antagonistischer zu antiglukokortikoider Wirkung auszeichnen,

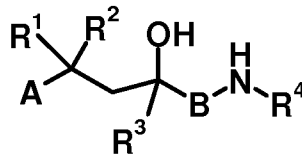
auch verschiedene nicht-steroidale Strukturen bekannt, deren antagonistische Wirkung am Progesteronrezeptor untersucht wird [siehe z.B. S. A. Leonhardt und D. P. Edwards, Exp. Biol. Med. 227: 969-980 (2002) und R. Winneker, A. Fensome, J. E. Wrobel, Z. Zhang, P. Zhang, Seminars in Reproductive Medicine, Volume 23: 46-57 (2005)].

- 5 Bisher bekannte nicht-steroidale Verbindungen besitzen jedoch nur mäßige antagonistische Aktivität verglichen mit der Aktivität bekannter steroidaler Strukturen. Die wirksamsten nicht-steroidalen Verbindungen werden mit *in vitro* Aktivitäten von 10 % der Aktivität von RU 486 beschrieben.
- 10 Die antiglukokortikoide Aktivität ist nachteilig für eine therapeutische Anwendung, bei der die Hemmung der Progesteronrezeptoren im Vordergrund der Therapie steht. Eine antiglukokortikoide Wirksamkeit verursacht unerwünschte Nebenwirkungen bei den therapeutisch erforderlichen Dosierungen. Dies kann die Applikation einer therapeutisch sinnvollen Dosis verhindern oder zum Abbruch der Behandlung führen.
- 15 Die teilweise oder vollständige Reduktion der antiglukokortikoiden Eigenschaften ist deshalb eine wichtige Voraussetzung für die Therapie mit Progesteronrezeptor-Antagonisten, insbesondere für diejenigen Indikationen, die eine über Wochen oder Monate andauernde Behandlung erfordern.
- 20 Im Gegensatz zu den reinen Antagonisten zeigen Progesteronrezeptor-Partialagonisten (SPRMs) eine residuelle agonistische Eigenschaft, welche unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Dies führt dazu, dass diese Substanzen in bestimmten Organsystemen agonistische Wirkungen am Progesteronrezeptor zeigen (D. DeManno, W. Elger, R. Garg, R. Lee, b. Schneider, H. Hess-Stumpp, G. Schuber, K. Chwalisz, Steroids 68, 2003, 1019-1032). Eine solche organspezifische und dissoziierte Wirkung
- 25 kann für die beschriebenen Indikationen von therapeutischem Nutzen sein.

- Aufgabe vorliegender Erfindung ist es daher, weitere nichtsteroidale Progesteron-
- 30 rezeptor-Modulatoren zur Verfügung zu stellen. Diese Verbindungen sollen eine reduzierte antiglukokortikoide Wirkung besitzen und daher geeignet sein für die Therapie und Prophylaxe von gynäkologischen Erkrankungen wie Endometriose, Leiomyomen des Uterus, dysfunktionelle Blutungen und der Dysmenorrhoe. Außerdem sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sein für die Therapie und
 - 35 Prophylaxe von hormonabhängigen Tumoren, beispielsweise von Mamma-, Endometriums-, Ovar- sowie Prostatakarzinomen. Die Verbindungen sollen weiterhin

geeignet sein für die Verwendung in der weiblichen Fertilitätskontrolle als auch für die weibliche Hormonersatztherapie.

- 5 Die Aufgabe wird gemäß vorliegender Erfindung durch die Bereitstellung nicht-steroidaler Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst



(1),

worin

10

R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine verzweigte oder unverzweigte C₁-C₅- Alkylgruppe, ferner gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern bildend,

$$R^3 \quad \text{ein Rest } C \equiv C-R^a, \text{ wobei}$$

15

R^a ein Wasserstoff oder ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit K substituiertes C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, 3-8-gliedriges Heterocycloalkyl oder ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit L substituiertes C₆-C₁₂-Aryl oder 3-8-gliedriges Heteroaryl oder Silicium bedeutet.

20

K ein Cyano, Halogen, Hydroxy, Nitro, Azido, -C(O)R^b, CO₂R^b, -O-R^b, -OSiR^bR^cR^d -S-R^b, SO₂NR^cR^d, -C(O)-NR^cR^d, -OC(O)-NR^cR^d, -C=NOR^b

25

-NR^cR^d oder ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit M substituiertes C₃-C₁₀-Cycloalkyl, 3-8-gliedriges Heterocycloalkyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit L substituiertes C₆-C₁₂-Aryl oder 3-8-gliedriges Heteroaryl ist,

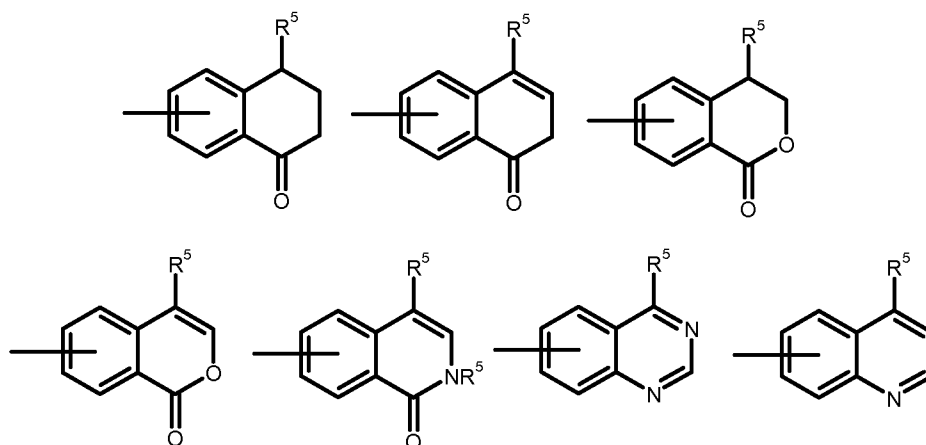
30

- 5 L C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₆-Perfluoralkyl, C₁-C₆-Perfluoralkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, (CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, (CH₂)_p-Heterocycloalkyl, (CH₂)_pCN, (CH₂)_pHal, (CH₂)_pNO₂, (CH₂)_p-C₆-C₁₂-Aryl, (CH₂)_p-Heteroaryl, -(CH₂)_pPO₃(R^b)₂,
 10 -(CH₂)_pNR^cR^d, -(CH₂)_pNR^eCOR^b, -(CH₂)_pNR^eCSR^b, -(CH₂)_pNR^eS(O)R^b, -(CH₂)_pNR^eS(O)₂R^b, -(CH₂)_pNR^eCONR^cR^d, -(CH₂)_pNR^eCOOR^b, -(CH₂)_pNR^eC(NH)NR^cR^d, -(CH₂)_pNR^eCSNR^cR^d, -(CH₂)_pNR^eS(O)NR^cR^d, -(CH₂)_pNR^eS(O)₂NR^cR^d, -(CH₂)_pCOR^b, -(CH₂)_pCSR^b, -(CH₂)_pS(O)R^b, -(CH₂)_pS(O)(NH)R^b, -(CH₂)_pS(O)₂R^b,
 15 -(CH₂)_pS(O)₂NR^cR^d, -(CH₂)_pSO₂OR^b, -(CH₂)_pCO₂R^b, -(CH₂)_pCONR^cR^d, -(CH₂)_pCSNR^cR^d, -(CH₂)_pOR^b, -(CH₂)_pOCOR^b, -(CH₂)_pSR^b, -(CH₂)_pCR^b(OH)-R^e, -(CH₂)_p-C=NOR^b,
 20 -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH- oder -(CH₂)_{n+2}-, wobei n=1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/ oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ringkohlenstoffatomen verknüpft sind,
 25 M C₁-C₆-Alkyl oder eine Gruppe -COR^b, CO₂R^b, -O-R^b oder -NR^cR^d bedeutet, wobei
- 30 R^b ein Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₁-C₃-Perfluoralkyl und
- 35 R^c und R^d unabhängig voneinander ein Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, C(O)R^b oder eine Hydroxygruppe bedeuten, wobei wenn

- 5 R^c eine Hydroxygruppe ist, R^d nur ein Wasserstoff, ein C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_6 - C_{12} -Aryl sein kann und umgekehrt sowie
- R^e ein Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_6 - C_{12} -Aryl bedeutet und
- 10 p eine Zahl von 0- 6 sein kann,
- oder
- R^3 ein Rest $C=C-R^gR^h$, wobei
- R^g und R^h unabhängig voneinander ein Wasserstoff oder ein gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
- 15 verschieden mit X substituiertes C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl oder C_2 - C_8 -Alkynyl ist, worin
- X ein Cyano, Halogen, Hydroxy, Nitro, $-C(O)R^b$, CO_2R^b , $-O-R^b$, $-C(O)-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$ mit den bereits weiter oben genannten Bedeutungen für R^b , R^c und R^d ist und
- 20 R^4 ein unsubstituierter oder gegebenfalls mit 1-3 Resten substituierter 3-8-gliedriger aromatischer oder heteroaromatischer Mono- oder Bicyclus sein kann oder eine der folgenden Gruppen:

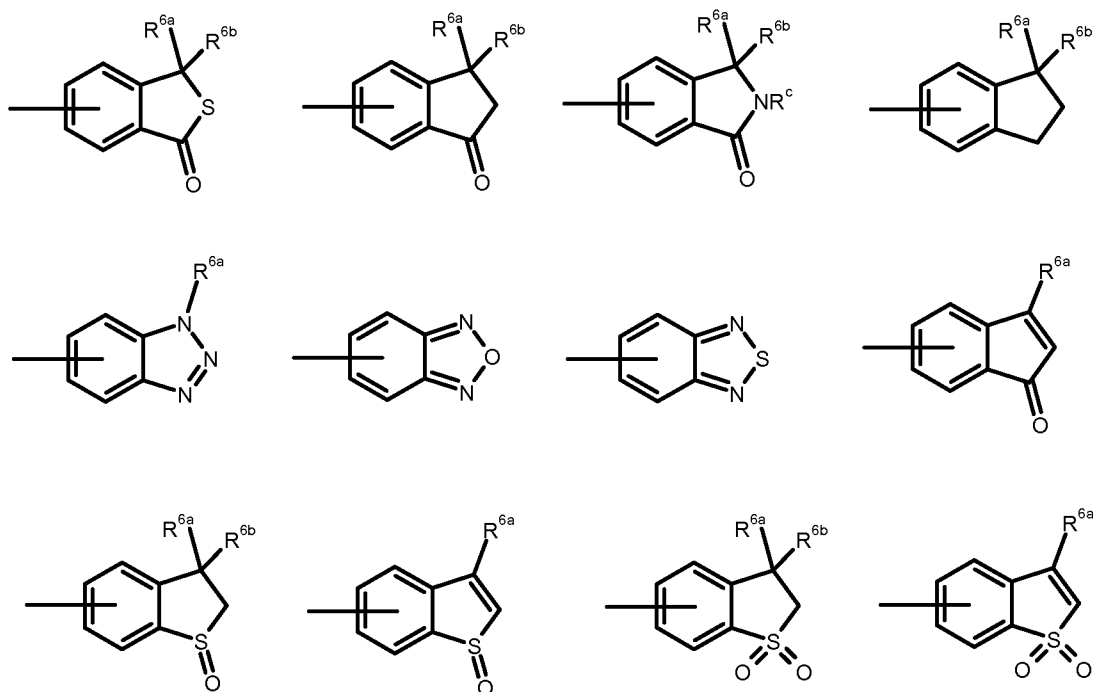
25

A: 6-Ring/6-Ring-Systeme:



Verknüpfung an Position 5,6,7 oder 8

B: 6-Ring/5-Ring-Systeme:



Verknüpfung an Position 4,5,6 oder 7

5

 R^5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 Alkyl, oder C_1 - C_4 Perfluoralkyl sein kann R^{6a} und R^{6b} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 -Alkyl, eine C_2 - C_4 -Alkenyl oder gemeinsam mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-6-gliedrigen Ring bildend,

10

A

ein mono- oder bicyclischer carbocyclischer oder heterocyclischer aromatischer Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann mit C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, C_1 - C_6 -Perfluoralkyl, C_1 - C_6 -Perfluoralkoxy, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy, $(CH_2)_p$ - C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, $(CH_2)_p$ -Heterocycloalkyl, $(CH_2)_p$ CN, $(CH_2)_p$ Hal, $(CH_2)_p$ NO₂, $(CH_2)_p$ - C_6 - C_{12} -Aryl, $(CH_2)_p$ -Heteroaryl,

15

 $-(CH_2)_pPO_3(R^b)_2$, $-(CH_2)_pNR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^cCOR^b$, $-(CH_2)_pNR^cCSR^b$,
 $-(CH_2)_pNR^cS(O)R^b$, $-(CH_2)_pNR^cS(O)_2R^b$, $-(CH_2)_pNR^cCONR^cR^d$,
 $-(CH_2)_pNR^cCOOR^b$, $-(CH_2)_pNR^cC(NH)NR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^cCSNR^cR^d$,

20

5
 $-(CH_2)_pNR^eS(O)NR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eS(O)_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_pCOR^b$,
 $-(CH_2)_pCSR^b$, $-(CH_2)_pS(O)R^b$, $-(CH_2)_pS(O)(NH)R^b$, $-(CH_2)_pS(O)_2R^b$,
 $-(CH_2)_pS(O)_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_pSO_2OR^b$, $-(CH_2)_pCO_2R^b$, $-(CH_2)_pCONR^cR^d$,
 $-(CH_2)_pCSNR^cR^d$, $-(CH_2)_pOR^b$, $-(CH_2)_pSR^b$, $-(CH_2)_pCR^b(OH)-R^d$,
 $-(CH_2)_p-C=NOR^b$, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$ oder
 $-(CH_2)_{n+2}-$, wobei $n=1$ oder 2 ist und die endständigen
Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten
Ringkohlenstoffatomen verknüpft sind oder

10 A ein Rest $-CO_2R^b$, $C(O)NR^cR^d$, COR^b ,

oder

15 A eine Alkenylgruppe $-CR^5=CR^6R^7$, wobei
 R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander Wasserstoffatome, Halogenatome,
Arylreste oder eine unsubstituierte oder teilweise
oder vollständig fluoridierte C_1-C_5 -Alkylgruppe
20 bedeuten oder

A eine Alkynylgruppe $-C\equiv CR^5$, mit der für R^5 oben angeführten
Bedeutung und

B eine Carbonyl- oder eine CH_2 -Gruppe

25

bedeuten sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können durch das
Vorhandensein von Asymmetriezentren als unterschiedliche Stereoisomere vorliegen.

30 Sowohl die Racemate als auch die getrennt vorliegenden Stereoisomere gehören zum
Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Weiterhin umfasst die vorliegende Erfindung die neuen Verbindungen als pharma-
zeutische Wirkstoffe, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharma-
35 zeutische Darreichungsformen, die die neuen Substanzen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze können für die Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von gynäkologischen Erkrankungen wie Endometriose, Leiomyomen des Uterus, dysfunktionelle Blutungen und der
5 Dysmenorrhoe verwendet werden. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung und Prophylaxe von hormonabhängigen Tumoren wie beispielsweise für Mamma-, Prostata- und Endometriumskarzinom verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze sind geeignet zur Verwendung für die weibliche Fertilitäts-
10 kontrolle oder für die weibliche Hormonersatztherapie.

Die erfindungsgemäßen nichtsteroidalen Verbindungen der allgemeinen Formel I wirken stark antagonistisch oder partialagonistisch am Progesteronrezeptor. Sie weisen
15 eine starke Wirkungsdissoziation hinsichtlich ihrer Bindungsstärke am Progesteron- und am Glukokortikoidrezeptor auf. Während bekannte Progesteronrezeptor-Antagonisten wie Mifepristone (RU 486) neben der erwünschten hohen Bindungsaffinität zum Progesteronrezeptor gleichfalls eine hohe Affinität zum Glukokortikoidrezeptor zeigen, zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine sehr geringe
20 Glukokortikoidrezeptorbindung bei gleichzeitig vorhandener hoher Progesteronrezeptoraffinität aus.

Die als Gruppen definierten Substituenten der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können jeweils die nachfolgenden Bedeutungen haben:

25

Unter C₁-C₅-, C₁-C₆- bzw. C₁-C₈-Alkylgruppe werden gerade oder ungerade, verzweigte oder unverzweigte Alkylreste verstanden. Dabei handelt es sich beispielsweise um eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, eine n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- 3-Methylbutyl-, Hexyl-, Heptyl oder Octylgruppe.

30 Im Sinne von R^a sind dabei die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylgruppe sowie eine n-Pentylgruppe bevorzugt.

Im Sinne von R¹ und R² sind Methyl oder Ethyl bevorzugt.

Erfindungsgemäß wird für R^{4a} und R^{4b} ein Wasserstoff bevorzugt.

35 Unter Alkenyl werden verzweigte oder unverzweigte Alkenylreste verstanden. Im Sinne der Erfindung werden unter C₂-C₈-Alkenylgruppe beispielsweise folgende verstanden:

Vinyl, Allyl, 3-Buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-propenyl. Ist der Aromat A mit einem C₂–C₈-Alkenylrest substituiert, handelt es sich vorzugsweise um eine Vinylgruppe.

- 5 Unter Alkynyl werden verzweigte oder unverzweigte Alkynylreste verstanden. Für einen C₂–C₈-Alkynylrest soll beispielsweise eine Ethinyl-, Propinyl-, Butinyl-, Pentinyl-, Hexinyl- sowie Octinylgruppe, vorzugsweise jedoch eine Ethinyl- oder Propinylgruppe stehen.

Unter 3-10-gliedrigen Cycloalkyl bzw. Heterocycloalkyl werden sowohl monocyclische als auch bicyclische Reste verstanden.

10

Für monocyclische C₃-C₁₀-Cycloalkyl im Sinne von R³, K, L, R^b, R^c, R^d, R⁴, R^{6a} sowie R^{6b} seien beispielsweise Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan und Cyclohexan genannt. Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl sind bevorzugt.

- 15 Unter Heterocycloalkyl im Sinne von R^a, K bzw. L sind 3-8-gliedrige monocyclische Heterocycloalkylreste zu verstehen. Beispiele für Heterocycloalkyl sind Morpholin, Tetrahydrofuran, Pyran, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, Oxiran, Oxetan, Aziridin, Dioxolan und Dioxan, wobei alle beliebigen, chemisch sinnvollen Isomeren bezüglich der Positionen der Heteroatome verwendet werden können.

20

Für C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxygruppe kann beispielsweise Methoxymethoxy, Ethoxymethoxy oder 2-Methoxyethoxy stehen.

- 25 Bei einem Rest OR^b handelt es sich im Sinne der Erfindung um eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-, iso-, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxy-, 2,2-Dimethylpropoxy- oder 3-Methylbutoxygruppe. Hydroxy, Methoxy und Ethoxy sind bevorzugt.

- 30 Für eine teilweise oder vollständig fluorierte C₁-C₅-Alkylgruppe kommen die perfluorierten oben stehenden Alkylgruppen in Betracht. Von diesen sind vor allem die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe sowie als teilweise fluorierte Alkylgruppen beispielsweise die 5,5,4,4-Pentafluorpentyl- oder 5,5,5,4,4,3,3-Heptafluor-pentylgruppe bevorzugt.

- 35 Von den C₁-C₃- bzw. C₁-C₆-Perfluoralkylgruppen kommen ebenfalls vor allem Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe in Betracht.

Von den C₁-C₃- bzw. C₁-C₆-Perfluoralkoxygruppen sind der Trifluormethoxy- oder Pentafluorethoxyrest bevorzugt.

- 5 Für ein Halogenatom kann ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome stehen. Bevorzugt ist hier Fluor, Chlor oder Brom.

Wenn R¹ und R² gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, so ist dies beispielsweise ein Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl- oder -hexylring. Der

- 10 Cyclopropyl-, sowie der Cyclopentylring sind bevorzugt.

Der mono- oder bicyclische carbocyclische aromatische Ring A, der mehrfach substituiert sein kann, ist ein carbocyclischer oder heterocyclischer Arylrest.

Im ersten Fall handelt es sich beispielsweise um einen Phenyl- oder Naphthylrest,

- 15 vorzugsweise um einen Phenylrest.

Als heterocyclischer Rest kann beispielsweise ein monocyclischer heterocyclischer Rest, beispielsweise der Thienyl-, Furyl-, Pyranyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Furazanyl-, Pyrrolinyl-, Imidazolinyl-, Pyrazolinyl-, Thiazolinyl-, Triazolyl-, Tetrazolylrest, und zwar

- 20 alle möglichen Isomeren bezüglich der Positionen der Heteroatome verwendet werden.

Im Sinne von R³ handelt es sich bei einem C₆-C₁₂-Arylrest um einen gegebenenfalls substituierten Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest, wobei der Phenylrest bevorzugt ist.

Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl, der 2- oder 3-Thienyl, der 2- oder 3-Pyrrolyl-, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der

- 25 Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

Die Zahl p für (CH₂)_p-Rest kann eine ganze Zahl von 0 bis 6, bevorzugt 0, 1 oder 2 sein. Unter „Rest“ werden erfindungsgemäß sämtliche funktionellen Gruppen, die in Verbindung mit (CH₂)_p unter L und A aufgeführt werden, verstanden.

- 30

Im Falle, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I (B = -CH₂-) als Salze vorliegen, kann dies beispielsweise in der Form des Hydrochlorids, Sulfats, Nitrats, Tartrats, Citrats, Fumarats, Succinats oder Benzoats sein.

- 35

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen als racemische Gemische vorliegen, können sie nach dem Fachmann geläufigen Methoden der Racemattrennung in die reinen, optisch aktiven Formen aufgetrennt werden. Beispielsweise lassen sich die racemischen Gemische durch Chromatographie an einem selbst optisch aktiven

5 Trägermaterial (CHIRALPAK AD[®]) in die reinen Isomere trennen. Es ist auch möglich, die freie Hydroxygruppe in einer racemischen Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer optisch aktiven Säure zu verestern und die erhaltenen diastereoisomeren Ester durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch zu trennen und die getrennten Ester jeweils zu den optisch reinen Isomeren zu verseifen. Als optisch aktive Säure

10 kann beispielsweise Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Weinsäure verwendet werden.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen:

15

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Methyl- oder ein Ethylrest sind oder gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern bilden. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R¹ und R² gleichzeitig ein Wasserstoffatom, ein Methyl- oder Cyclopropylrest, besonders

20 bevorzugt ein Methyl- oder Cyclopropylrest sind.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen, in denen **R³** ein Alkynylrest der Formel C≡C-R^a ist, wobei R^a ein gegebenenfalls mit K substituierter C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, 3-8-gliedriger Heterocycloalkylrest oder gegebenenfalls ein mit L substituierter C₆-C₁₂-

25 Aryl- oder 3-8-gliedriger Heteroarylrest ist, und

K ein Cyano, Halogen, Hydroxy, -O-R^b, SO₂NR^cR^d, -C(O)-NR^cR^d, -NR^cR^d oder ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit M substituierter 3-8-gliedriger Heterocycloalkyl- oder ein gegebenenfalls mehrfach mit L substituierter Aryl- oder Heteroarylrest ist, und

30 **L** ein C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Perfluoralkyl-, (CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, (CH₂)_p-Heterocycloalkylrest, (CH₂)_pCN, (CH₂)_pHal, (CH₂)_pNO₂, (CH₂)_p-C₆-C₁₂-Aryl, (CH₂)_p-Heteroaryl, -(CH₂)_pNR^cR^d, oder -(CH₂)_pNR^eS(O)₂R^b, -(CH₂)_pS(O)₂NR^cR^d, -(CH₂)_pCONR^cR^d, -(CH₂)_pOR^b, -(CH₂)_pOCOR^b, -(CH₂)_pCR^b(OH)-R^e, -(CH₂)_pCO₂R^b, und

M ein C₁-C₄-Alkylrest oder eine Gruppe -CO₂R^b, -O-R^b oder -NR^cR^d bedeutet, wobei R^b

35 ein Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl oder C₁-C₃-Perfluoralkyl und

R^c und R^d unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-, C_6 - C_{12} -Aryl-, $C(O)R^b$ - oder eine Hydroxygruppe bedeuten, wobei wenn R^c eine Hydroxygruppe ist, R^d nur ein Wasserstoff, ein C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_6 - C_{12} -Aryl sein kann und umgekehrt

- 5 sowie R^e ein Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, oder C_6 - C_{12} -Aryl bedeutet und p eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 sein kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen

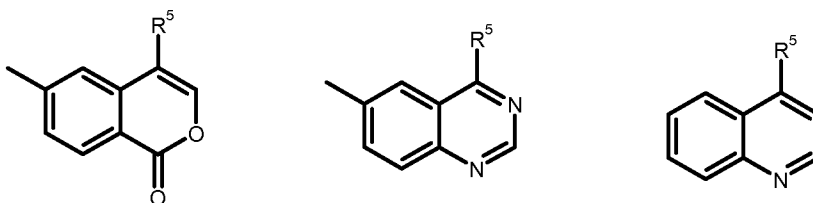
- 10 R^a ein gegebenenfalls mit K substituierter C_1 - C_4 -Alkylrest oder ein gegebenenfalls mit L substituierter Phenyl- oder Hetarylrest ist, wobei L bevorzugt ein Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Acetoxy, Hydroxy-, Carboxyl- oder Carboxyalkylrest ist.

Bevorzugt sind außerdem Verbindungen, in denen

- 15 R^4 ein Phenylring, besonders bevorzugt ein mit 1-3 Resten substituierter Phenylring ist. Bevorzugte Substituenten am Phenylring sind Nitro, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Cyano, Chlor, Fluor, Methyl.

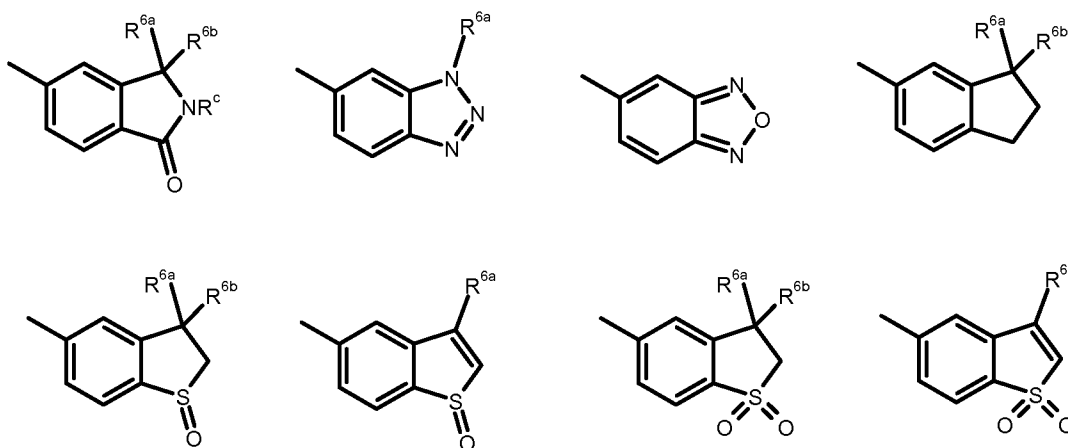
Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, in denen R^4 eine der folgenden Gruppen ist:

A: 6-Ring/6-Ring-Systeme:



20 oder

B: 6-Ring/5-Ring-Systeme:



mit den für R^5 sowie R^{6a} und R^{6b} bereits genannten Bedeutungen.

A ist bevorzugt mit folgenden Resten substituiert: C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₆-Perfluoralkyl, C₁-C₆-Perfluoralkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, (CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, (CH₂)_p-Heterocycloalkyl, (CH₂)_pCN, (CH₂)_pHal, (CH₂)_pNO₂, (CH₂)_p-C₆-C₁₂-Aryl, (CH₂)_p-Heteroaryl, -(CH₂)_pNR^cR^d, -(CH₂)_pNR^eCOR^b, -(CH₂)_pNR^eS(O)₂R^b, -(CH₂)_pNR^eCONR^cR^d, -(CH₂)_pNR^eS(O)₂NR^cR^d, -(CH₂)_pCOR^b, -(CH₂)_pCSR^b, -(CH₂)_pS(O)(NH)R^b, -(CH₂)_pS(O)₂R^b, -(CH₂)_pS(O)₂NR^cR^d, -(CH₂)_pCO₂R^b, -(CH₂)_pCONR^cR^d, -(CH₂)_pOR^b, -(CH₂)_pSR^b, -(CH₂)_pCR^b(OH)-R^d, -(CH₂)_p-C=NOR^b, -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH- oder -(CH₂)_{n+2}-, wobei n=1 oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ringkohlenstoffatomen verknüpft sind.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin **A** mit C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₂-Perfluoralkyl, C₁-C₂-Perfluoralkoxy, (CH₂)_pCN, (CH₂)_pHal, -(CH₂)_pNR^cR^d, -(CH₂)_pS(O)(NH)R^b, -(CH₂)_pS(O)₂R^b, -(CH₂)_pS(O)₂NR^cR^d, -(CH₂)_pOR^b oder -(CH₂)_pSR^b substituiert ist und p sowie R^b, R^c und R^d die bereits genannten Bedeutungen haben.

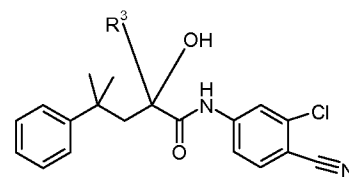
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin **A** entweder ein unsubstituierter Phenylring oder ein ein- oder zweifach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy substituierter Phenylring ist.

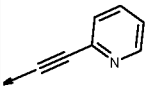
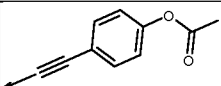
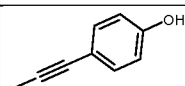
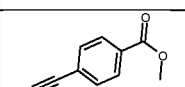
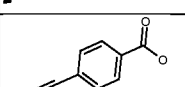
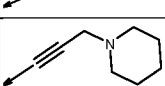
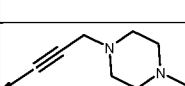
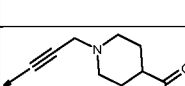
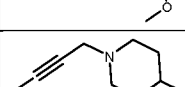
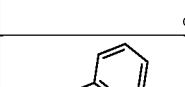
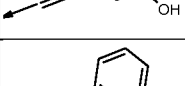
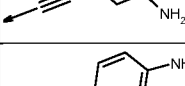
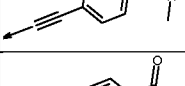
Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, worin **B** eine Carbonylgruppe oder eine Gruppe -CH₂- ist.

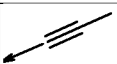
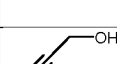
Ebenso sind Verbindungen bevorzugt, worin **p** 0 oder 1 ist.

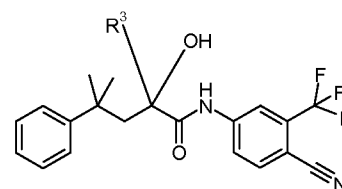
Die nachstehend genannten Verbindungen sowie deren Verwendung sind erfindungsgemäß bevorzugt:

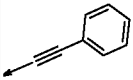
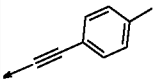
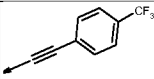
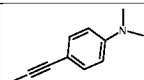
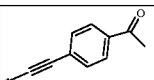
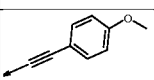
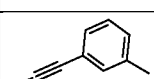
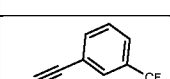
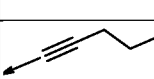
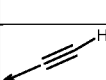
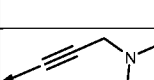
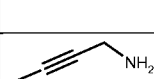
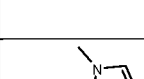
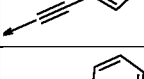
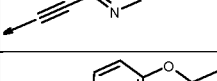
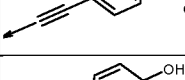
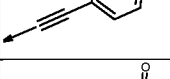
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1	rac	
2	+	
3	-	
4	rac	
5	+	
6	-	
7	rac	
8	+	
9	-	
10	rac	
11	+	
12	-	
13	rac	
14	+	
15	-	
16	rac	
17	+	
18	-	
19	rac	
20	+	
21	-	
22	rac	
23	+	
24	-	
25	rac	
26	+	
27	-	
28	rac	
29	+	
30	-	
31	rac	
32	+	
33	-	
34	rac	
35	+	
36	-	
37	rac	
38	+	
39	-	
40	rac	
41	+	
42	-	
43	rac	
44	+	
45	-	

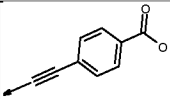
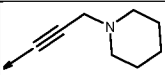
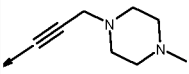
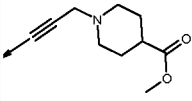
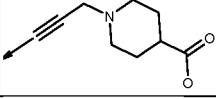
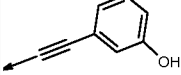
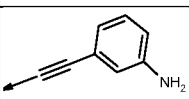
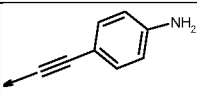
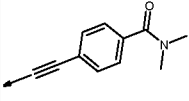
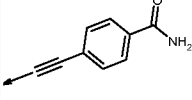


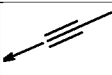
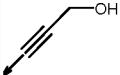
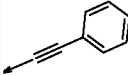
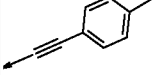
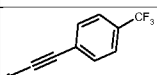
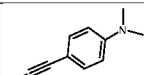
46	rac	
47	+	
48	-	
49	rac	
50	+	
51	-	
52	rac	
53	+	
54	-	
55	rac	
56	+	
57	-	
58	rac	
59	+	
60	-	
61	rac	
62	+	
63	-	
64	rac	
65	+	
66	-	
67	rac	
68	+	
69	-	
70	rac	
71	+	
72	-	
73	rac	
74	+	
75	-	
76	rac	
77	+	
78	-	
79	rac	
80	+	
81	-	
82	rac	
83	+	
84	-	
85	rac	
86	+	
87	-	

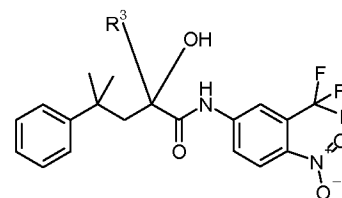
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
88	rac	
89	+	
90	-	
91	rac	
92	+	
93	-	

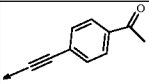
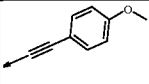
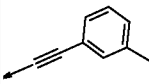
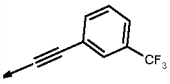
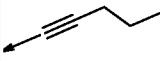
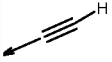
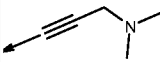
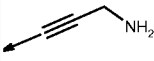
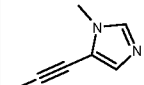
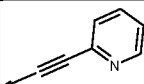
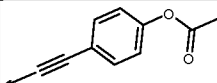
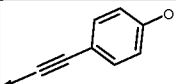
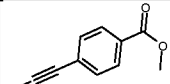
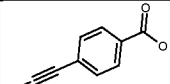
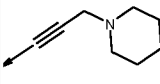
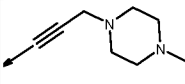
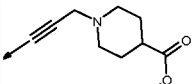


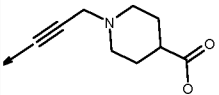
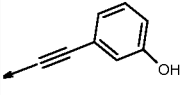
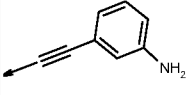
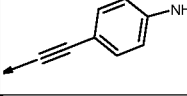
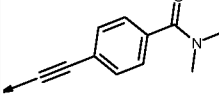
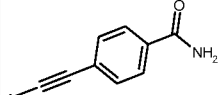
94	rac	
95	+	
96	-	
97	rac	
98	+	
99	-	
100	rac	
101	+	
102	-	
103	rac	
104	+	
105	-	
106	rac	
107	+	
108	-	
109	rac	
110	+	
111	-	
112	rac	
113	+	
114	-	
115	rac	
116	+	
117	-	
118	rac	
119	+	
120	-	
121	rac	
122	+	
123	-	
124	rac	
125	+	
126	-	
127	rac	
128	+	
129	-	
130	rac	
131	+	
132	-	
133	rac	
134	+	
135	-	
136	rac	
137	+	
138	-	
139	rac	
140	+	
141	-	
142	rac	
143	+	
144	-	

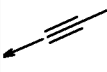
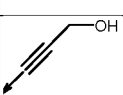
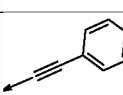
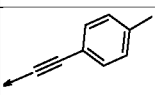
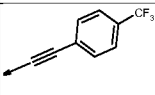
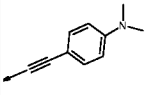
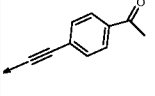
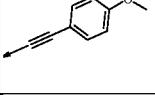
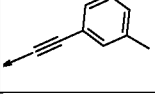
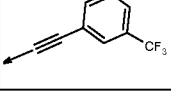
145	rac	
146	+	
147	-	
148	rac	
149	+	
150	-	
151	rac	
152	+	
153	-	
154	rac	
155	+	
156	-	
157	rac	
158	+	
159	-	
160	rac	
161	+	
162	-	
163	rac	
164	+	
165	-	
166	rac	
167	+	
168	-	
169	rac	
170	+	
171	-	
172	rac	
173	+	
174	-	

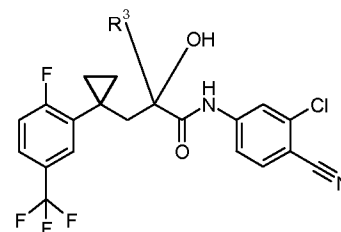
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
175	rac	
176	+	
177	-	
178	rac	
179	+	
180	-	
181	rac	
182	+	
183	-	
184	rac	
185	+	
186	-	
187	rac	
188	+	
189	-	
190	rac	
191	+	
192	-	

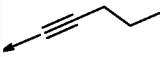
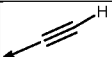
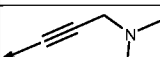
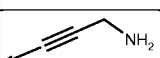
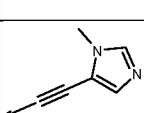
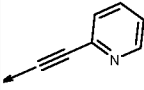
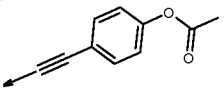
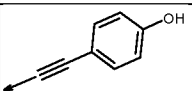
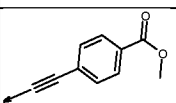
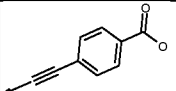
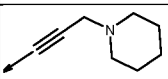
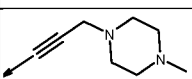
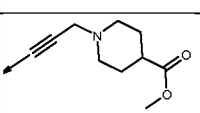
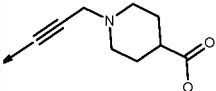
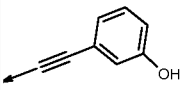
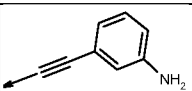
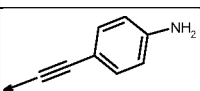


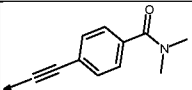
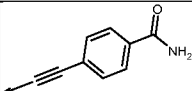
193	rac	
194	+	
195	-	
196	rac	
197	+	
198	-	
199	rac	
200	+	
201	-	
202	rac	
203	+	
204	-	
205	rac	
206	+	
207	-	
208	rac	
209	+	
210	-	
211	rac	
212	+	
213	-	
214	rac	
215	+	
216	-	
217	rac	
218	+	
219	-	
220	rac	
221	+	
222	-	
223	rac	
224	+	
225	-	
226	rac	
227	+	
228	-	
229	rac	
230	+	
231	-	
232	rac	
233	+	
234	-	
235	rac	
236	+	
237	-	
238	rac	
239	+	
240	-	
241	rac	
242	+	
243	-	

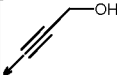
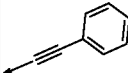
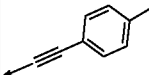
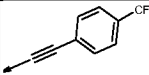
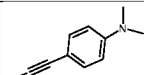
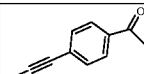
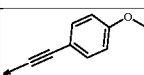
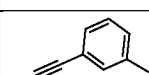
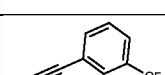
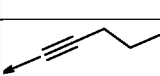
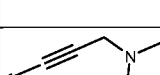
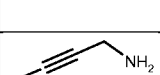
244	rac	
245	+	
246	-	
247	rac	
248	+	
249	-	
250	rac	
251	+	
252	-	
253	rac	
254	+	
255	-	
256	rac	
257	+	
258	-	
259	rac	
260	+	
261	-	

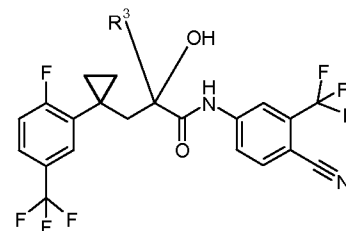
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
262	rac	
263	+	
264	-	
265	rac	
266	+	
267	-	
268	rac	
269	+	
270	-	
271	rac	
272	+	
273	-	
274	rac	
275	+	
276	-	
277	rac	
278	+	
279	-	
280	rac	
281	+	
282	-	
283	rac	
284	+	
285	-	
286	rac	
287	+	
288	-	
289	rac	
290	+	
291	-	

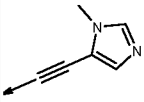
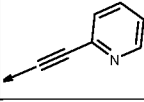
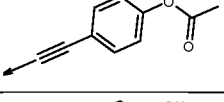
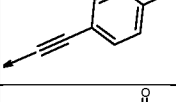
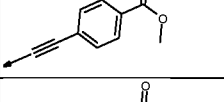
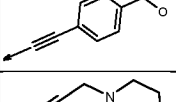
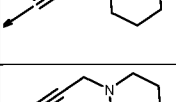
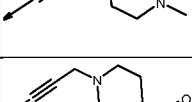
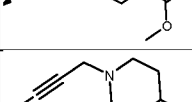
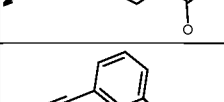
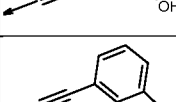
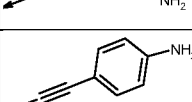
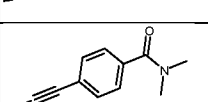
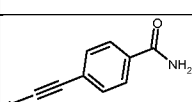


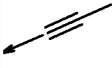
292	rac	
293	+	
294	-	
295	rac	
296	+	
297	-	
298	rac	
299	+	
300	-	
301	rac	
302	+	
303	-	
304	rac	
305	+	
306	-	
307	rac	
308	+	
309	-	
310	rac	
311	+	
312	-	
313	rac	
314	+	
315	-	
316	rac	
317	+	
318	-	
319	rac	
320	+	
321	-	
322	rac	
323	+	
324	-	
325	rac	
326	+	
327	-	
328	rac	
329	+	
330	-	
331	rac	
332	+	
333	-	
334	rac	
335	+	
336	-	
337	rac	
338	+	
339	-	
340	rac	
341	+	
342	-	

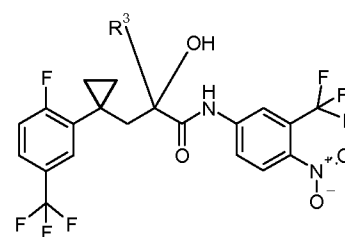
343	rac	
344	+	
345	-	
346	rac	
347	+	
348	-	

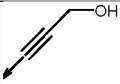
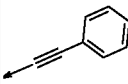
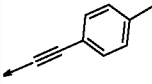
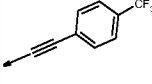
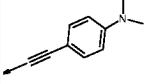
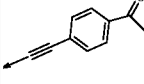
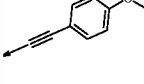
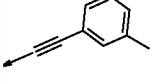
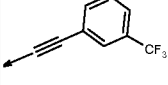
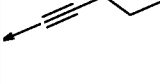
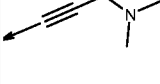
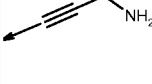
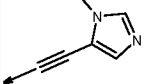
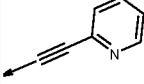
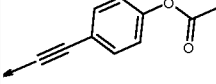
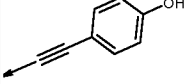
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
349	rac	
350	+	
351	-	
352	rac	
353	+	
354	-	
355	rac	
356	+	
357	-	
358	rac	
359	+	
360	-	
361	rac	
362	+	
363	-	
364	rac	
365	+	
366	-	
367	rac	
368	+	
369	-	
370	rac	
371	+	
372	-	
373	rac	
374	+	
375	-	
376	rac	
377	+	
378	-	
379	rac	
380	+	
381	-	
382	rac	
383	+	
384	-	
385	rac	
386	+	
387	-	
388	rac	
389	+	
390	-	

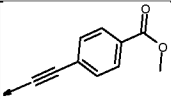
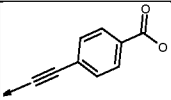
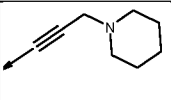
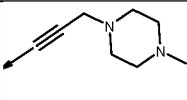
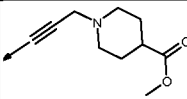
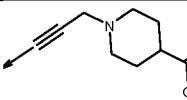
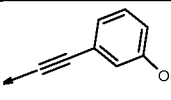
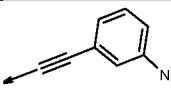
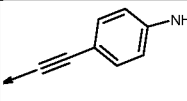
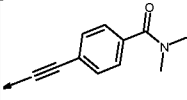
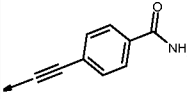


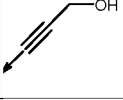
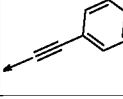
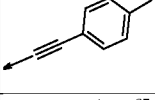
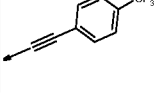
391	rac	
392	+	
393	-	
394	rac	
395	+	
396	-	
397	rac	
398	+	
399	-	
400	rac	
401	+	
402	-	
403	rac	
404	+	
405	-	
406	rac	
407	+	
408	-	
409	rac	
410	+	
411	-	
412	rac	
413	+	
414	-	
415	rac	
416	+	
417	-	
418	rac	
419	+	
420	-	
421	rac	
422	+	
423	-	
424	rac	
425	+	
426	-	
427	rac	
428	+	
429	-	
430	rac	
431	+	
432	-	
433	rac	
434	+	
435	-	

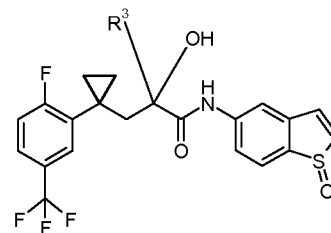
Nr	racemisch Enantiomer	oder	R3
436	rac		
437	+		
438	-		

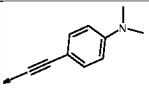
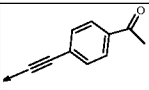
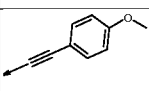
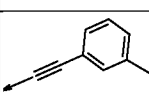
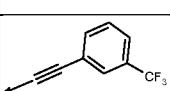
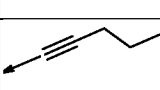
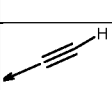
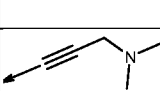
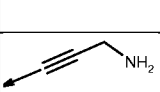
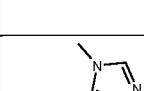
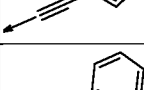
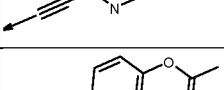
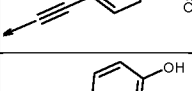
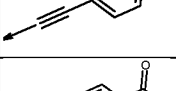
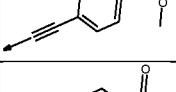
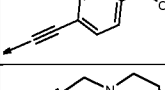
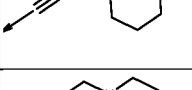


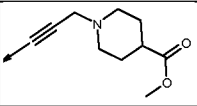
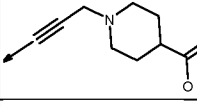
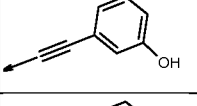
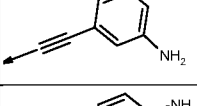
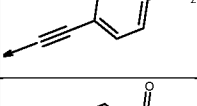
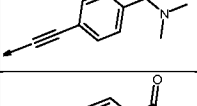
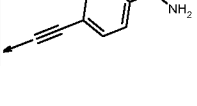
439	rac	
440	+	
441	-	
442	rac	
443	+	
444	-	
445	rac	
446	+	
447	-	
448	rac	
449	+	
450	-	
451	rac	
452	+	
453	-	
454	rac	
455	+	
456	-	
457	rac	
458	+	
459	-	
460	rac	
461	+	
462	-	
463	rac	
464	+	
465	-	
466	rac	
467	+	
468	-	
469	rac	
470	+	
471	-	
472	rac	
473	+	
474	-	
475	rac	
476	+	
477	-	
478	rac	
479	+	
480	-	
481	rac	
482	+	
483	-	
484	rac	
485	+	
486	-	
487	rac	
488	+	
489	-	

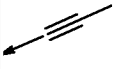
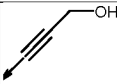
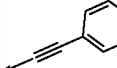
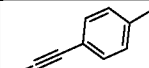
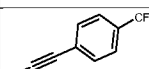
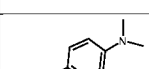
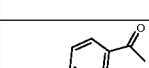
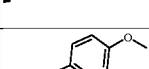
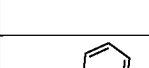
490	rac	
491	+	
492	-	
493	rac	
494	+	
495	-	
496	rac	
497	+	
498	-	
499	rac	
500	+	
501	-	
502	rac	
503	+	
504	-	
505	rac	
506	+	
507	-	
508	rac	
509	+	
510	-	
511	rac	
512	+	
513	-	
514	rac	
515	+	
516	-	
517	rac	
518	+	
519	-	
520	rac	
521	+	
522	-	

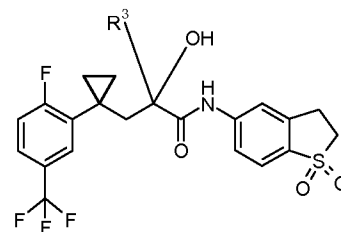
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
523	rac	
524	+	
525	-	
526	rac	
527	+	
528	-	
529	rac	
530	+	
531	-	
532	rac	
533	+	
534	-	
535	rac	
536	+	
537	-	

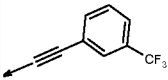
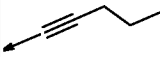
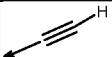
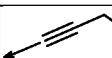
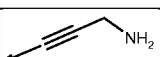
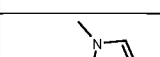
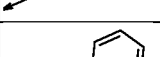
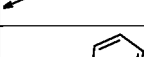
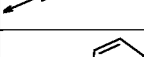
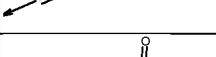
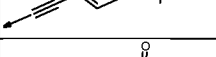
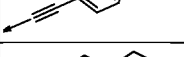
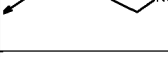
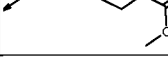
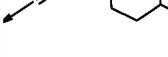
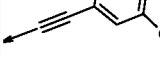
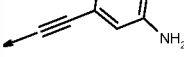


538	rac	
539	+	
540	-	
541	rac	
542	+	
543	-	
544	rac	
545	+	
546	-	
547	rac	
548	+	
549	-	
550	rac	
551	+	
552	-	
553	rac	
554	+	
555	-	
556	rac	
557	+	
558	-	
559	rac	
560	+	
561	-	
562	rac	
563	+	
564	-	
565	rac	
566	+	
567	-	
568	rac	
569	+	
570	-	
571	rac	
572	+	
573	-	
574	rac	
575	+	
576	-	
577	rac	
578	+	
579	-	
580	rac	
581	+	
582	-	
583	rac	
584	+	
585	-	
586	rac	
587	+	
588	-	

589	rac	
590	+	
591	-	
592	rac	
593	+	
594	-	
595	rac	
596	+	
597	-	
598	rac	
599	+	
600	-	
601	rac	
602	+	
603	-	
604	rac	
605	+	
606	-	
607	rac	
608	+	
609	-	

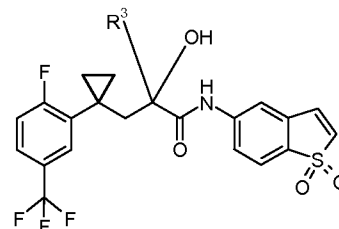
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
610	rac	
611	+	
612	-	
613	rac	
614	+	
615	-	
616	rac	
617	+	
618	-	
619	rac	
620	+	
621	-	
622	rac	
623	+	
624	-	
625	rac	
626	+	
627	-	
628	rac	
629	+	
630	-	
631	rac	
632	+	
633	-	
634	rac	
635	+	
636	-	



637	rac	
638	+	
639	-	
640	rac	
641	+	
642	-	
643	rac	
644	+	
645	-	
646	rac	
647	+	
648	-	
649	rac	
650	+	
651	-	
652	rac	
653	+	
654	-	
655	rac	
656	+	
657	-	
658	rac	
659	+	
660	-	
661	rac	
662	+	
663	-	
664	rac	
665	+	
666	-	
667	rac	
668	+	
669	-	
670	rac	
671	+	
672	-	
673	rac	
674	+	
675	-	
676	rac	
677	+	
678	-	
679	rac	
680	+	
681	-	
682	rac	
683	+	
684	-	
685	rac	
686	+	
687	-	

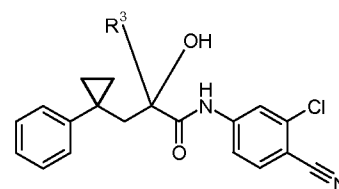
688	rac	
689	+	
690	-	
691	rac	
692	+	
693	-	
694	rac	
695	+	
696	-	

Nr	racemisch Enantiomer	oder	R3
697	rac		
698	+		
699	-		
700	rac		
701	+		
702	-		
703	rac		
704	+		
705	-		
706	rac		
707	+		
708	-		
709	rac		
710	+		
711	-		
712	rac		
713	+		
714	-		
715	rac		
716	+		
717	-		
718	rac		
719	+		
720	-		
721	rac		
722	+		
723	-		
724	rac		
725	+		
726	-		
727	rac		
728	+		
729	-		
730	rac		
731	+		
732	-		
733	rac		
734	+		
735	-		



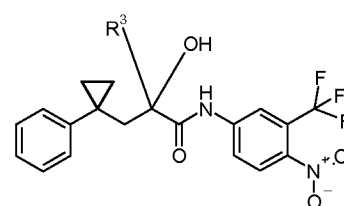
736	rac	
737	+	
738	-	
739	rac	
740	+	
741	-	
742	rac	
743	+	
744	-	
745	rac	
746	+	
747	-	
748	rac	
749	+	
750	-	
751	rac	
752	+	
753	-	
754	rac	
755	+	
756	-	
757	rac	
758	+	
759	-	
760	rac	
761	+	
762	-	
763	rac	
764	+	
765	-	
766	rac	
767	+	
768	-	
769	rac	
770	+	
771	-	
772	rac	
773	+	
774	-	
775	rac	
776	+	
777	-	
778	rac	
779	+	
780	-	
781	rac	
782	+	
783	-	

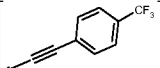
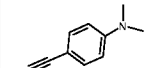
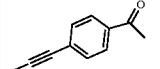
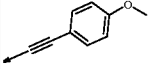
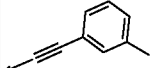
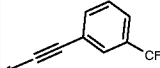
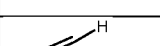
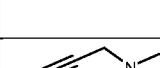
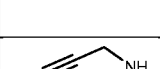
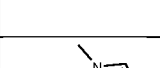
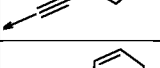
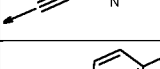
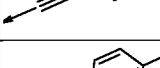
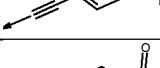
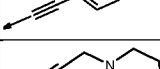
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
784	rac	
785	+	
786	-	
787	rac	
788	+	
789	-	
790	rac	
791	+	
792	-	
793	rac	
794	+	
795	-	
796	rac	
797	+	
798	-	
799	rac	
800	+	
801	-	
802	rac	
803	+	
804	-	
805	rac	
806	+	
807	-	
808	rac	
809	+	
810	-	
811	rac	
812	+	
813	-	
814	rac	
815	+	
816	-	
817	rac	
818	+	
819	-	
820	rac	
821	+	
822	-	
823	rac	
824	+	
825	-	
826	rac	
827	+	
828	-	
829	rac	
830	+	
831	-	
832	rac	
833	+	
834	-	

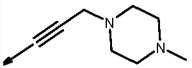
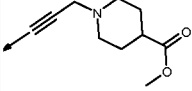
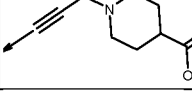
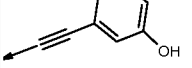
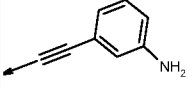
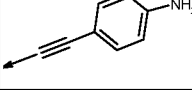
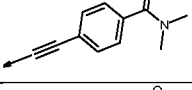
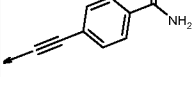


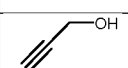
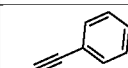
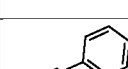
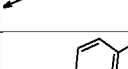
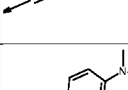
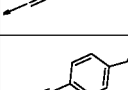
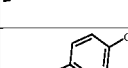
835	rac	
836	+	
837	-	
838	rac	
839	+	
840	-	
841	rac	
842	+	
843	-	
844	rac	
845	+	
846	-	
847	rac	
848	+	
849	-	
850	rac	
851	+	
852	-	
853	rac	
854	+	
855	-	
856	rac	
857	+	
858	-	
859	rac	
860	+	
861	-	
862	rac	
863	+	
864	-	
865	rac	
866	+	
867	-	
868	rac	
869	+	
870	-	

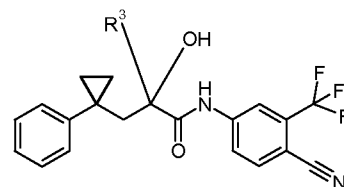
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
871	rac	
872	+	
873	-	
874	rac	
875	+	
876	-	
877	rac	
878	+	
879	-	
880	rac	
881	+	
882	-	

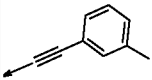
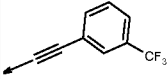
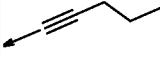
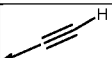
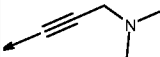
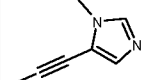
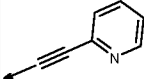
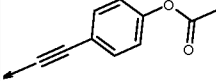
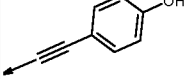
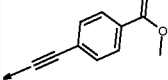
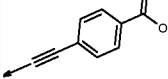
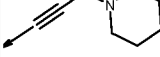
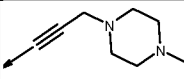
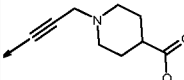
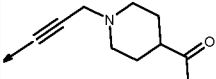
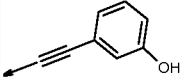


883	rac	
884	+	
885	-	
886	rac	
887	+	
888	-	
889	rac	
890	+	
891	-	
892	rac	
893	+	
894	-	
895	rac	
896	+	
897	-	
898	rac	
899	+	
900	-	
901	rac	
902	+	
903	-	
904	rac	
905	+	
906	-	
907	rac	
908	+	
909	-	
910	rac	
911	+	
912	-	
913	rac	
914	+	
915	-	
916	rac	
917	+	
918	-	
919	rac	
920	+	
921	-	
922	rac	
923	+	
924	-	
925	rac	
926	+	
927	-	
928	rac	
929	+	
930	-	
931	rac	
932	+	
933	-	

934	rac	
935	+	
936	-	
937	rac	
938	+	
939	-	
940	rac	
941	+	
942	-	
943	rac	
944	+	
945	-	
946	rac	
947	+	
948	-	
949	rac	
950	+	
951	-	
952	rac	
953	+	
954	-	
955	rac	
956	+	
957	-	

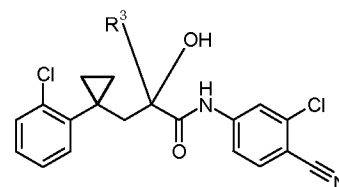
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
958	rac	
959	+	
960	-	
961	rac	
962	+	
963	-	
964	rac	
965	+	
966	-	
967	rac	
968	+	
969	-	
970	rac	
971	+	
972	-	
973	rac	
974	+	
975	-	
976	rac	
977	+	
978	-	
979	rac	
980	+	
981	-	

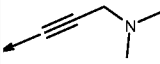
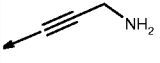
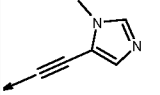
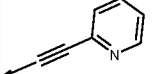
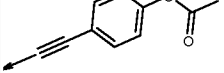
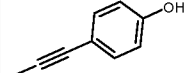
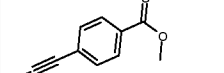
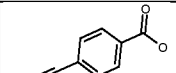
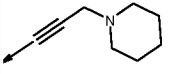
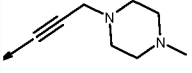
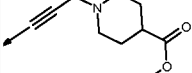
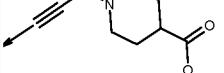
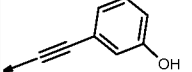
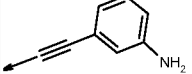
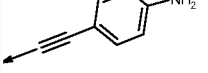
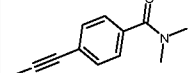
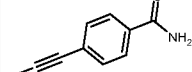


982	rac	
983	+	
984	-	
985	rac	
986	+	
987	-	
988	rac	
989	+	
990	-	
991	rac	
992	+	
993	-	
994	rac	
995	+	
996	-	
997	rac	
998	+	
999	-	
1000	rac	
1001	+	
1002	-	
1003	rac	
1004	+	
1005	-	
1006	rac	
1007	+	
1008	-	
1009	rac	
1010	+	
1011	-	
1012	rac	
1013	+	
1014	-	
1015	rac	
1016	+	
1017	-	
1018	rac	
1019	+	
1020	-	
1021	rac	
1022	+	
1023	-	
1024	rac	
1025	+	
1026	-	
1027	rac	
1028	+	
1029	-	
1030	rac	
1031	+	
1032	-	

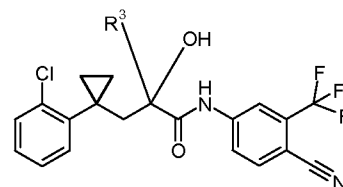
1033	rac	
1034	+	
1035	-	
1036	rac	
1037	+	
1038	-	
1039	rac	
1040	+	
1041	-	
1042	rac	
1043	+	
1044	-	

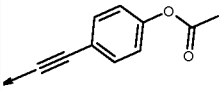
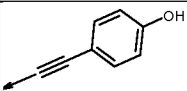
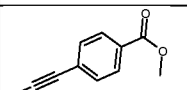
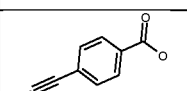
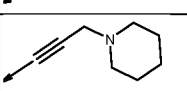
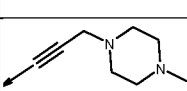
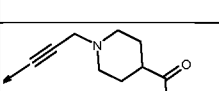
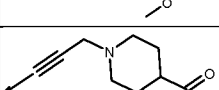
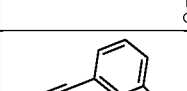
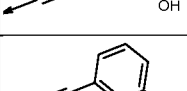
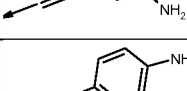
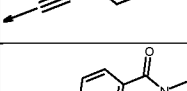
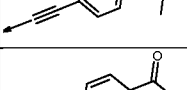
Nr	racemisch Enantiomer	oder	R3
1045	rac		
1046	+		
1047	-		
1048	rac		
1049	+		
1050	-		
1051	rac		
1052	+		
1053	-		
1054	rac		
1055	+		
1056	-		
1057	rac		
1058	+		
1059	-		
1060	rac		
1061	+		
1062	-		
1063	rac		
1064	+		
1065	-		
1066	rac		
1067	+		
1068	-		
1069	rac		
1070	+		
1071	-		
1072	rac		
1073	+		
1074	-		
1075	rac		
1076	+		
1077	-		
1078	rac		
1079	+		
1080	-		

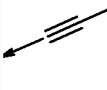
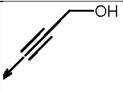
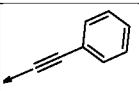


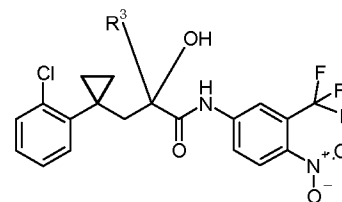
1081	rac	
1082	+	
1083	-	
1084	rac	
1085	+	
1086	-	
1087	rac	
1088	+	
1089	-	
1090	rac	
1091	+	
1092	-	
1093	rac	
1094	+	
1095	-	
1096	rac	
1097	+	
1098	-	
1099	rac	
1100	+	
1101	-	
1102	rac	
1103	+	
1104	-	
1105	rac	
1106	+	
1107	-	
1108	rac	
1109	+	
1110	-	
1111	rac	
1112	+	
1113	-	
1114	rac	
1115	+	
1116	-	
1117	rac	
1118	+	
1119	-	
1120	rac	
1121	+	
1122	-	
1123	rac	
1124	+	
1125	-	
1126	rac	
1127	+	
1128	-	
1129	rac	
1130	+	
1131	-	

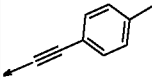
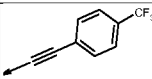
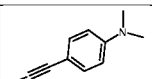
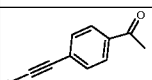
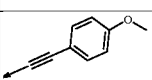
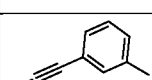
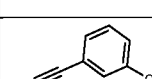
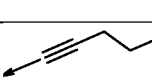
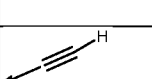
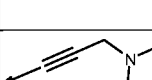
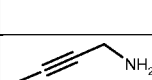
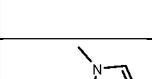
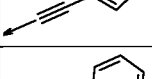
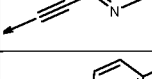
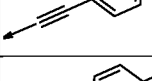
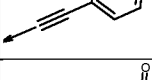
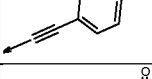
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1132	rac	
1133	+	
1134	-	
1135	rac	
1136	+	
1137	-	
1138	rac	
1139	+	
1140	-	
1141	rac	
1142	+	
1143	-	
1144	rac	
1145	+	
1146	-	
1147	rac	
1148	+	
1149	-	
1150	rac	
1151	+	
1152	-	
1153	rac	
1154	+	
1155	-	
1156	rac	
1157	+	
1158	-	
1159	rac	
1160	+	
1161	-	
1162	rac	
1163	+	
1164	-	
1165	rac	
1166	+	
1167	-	
1168	rac	
1169	+	
1170	-	
1171	rac	
1172	+	
1173	-	
1174	rac	
1175	+	
1176	-	
1177	rac	
1178	+	
1179	-	

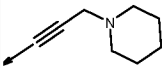
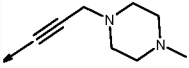
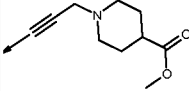
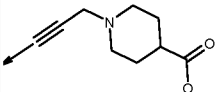
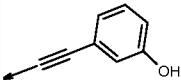
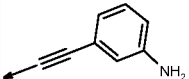
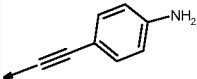
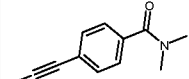
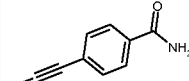


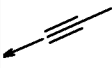
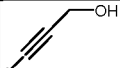
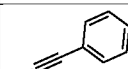
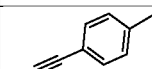
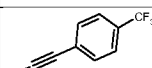
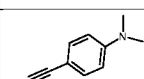
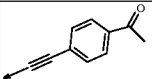
1180	rac	
1181	+	
1182	-	
1183	rac	
1184	+	
1185	-	
1186	rac	
1187	+	
1188	-	
1189	rac	
1190	+	
1191	-	
1192	rac	
1193	+	
1194	-	
1195	rac	
1196	+	
1197	-	
1198	rac	
1199	+	
1200	-	
1201	rac	
1202	+	
1203	-	
1204	rac	
1205	+	
1206	-	
1207	rac	
1208	+	
1209	-	
1210	rac	
1211	+	
1212	-	
1213	rac	
1214	+	
1215	-	
1216	rac	
1217	+	
1218	-	

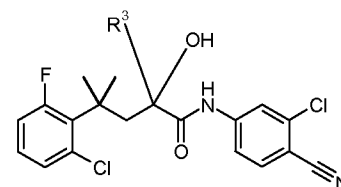
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1219	rac	
1220	+	
1221	-	
1222	rac	
1223	+	
1224	-	
1225	rac	
1226	+	
1227	-	

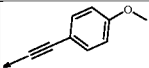
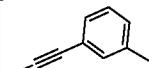
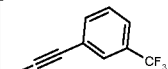
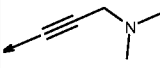
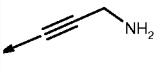
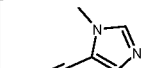
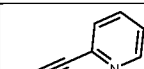
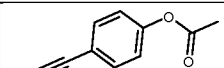
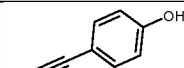
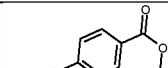
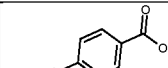
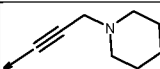
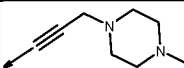
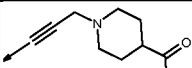
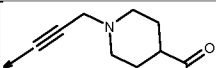


1228	rac	
1229	+	
1230	-	
1231	rac	
1232	+	
1233	-	
1234	rac	
1235	+	
1236	-	
1237	rac	
1238	+	
1239	-	
1240	rac	
1241	+	
1242	-	
1243	rac	
1244	+	
1245	-	
1246	rac	
1247	+	
1248	-	
1249	rac	
1250	+	
1251	-	
1252	rac	
1253	+	
1254	-	
1255	rac	
1256	+	
1257	-	
1258	rac	
1259	+	
1260	-	
1261	rac	
1262	+	
1263	-	
1264	rac	
1265	+	
1266	-	
1267	rac	
1268	+	
1269	-	
1270	rac	
1271	+	
1272	-	
1273	rac	
1274	+	
1275	-	
1276	rac	
1277	+	
1278	-	

1279	rac	
1280	+	
1281	-	
1282	rac	
1283	+	
1284	-	
1285	rac	
1286	+	
1287	-	
1288	rac	
1289	+	
1290	-	
1291	rac	
1292	+	
1293	-	
1294	rac	
1295	+	
1296	-	
1297	rac	
1298	+	
1299	-	
1300	rac	
1301	+	
1302	-	
1303	rac	
1304	+	
1305	-	

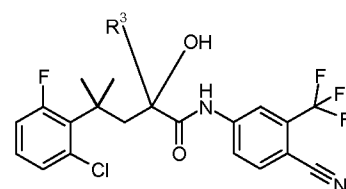
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1306	rac	
1307	+	
1308	-	
1309	rac	
1310	+	
1311	-	
1312	rac	
1313	+	
1314	-	
1315	rac	
1316	+	
1317	-	
1318	rac	
1319	+	
1320	-	
1321	rac	
1322	+	
1323	-	
1324	rac	
1325	+	
1326	-	

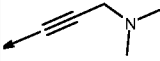
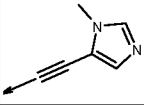
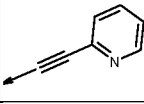
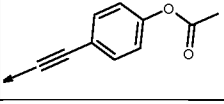
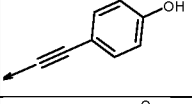
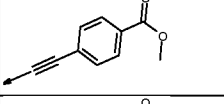
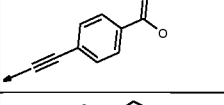
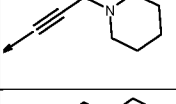
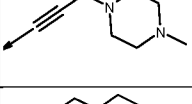
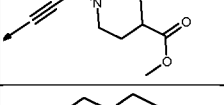
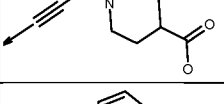
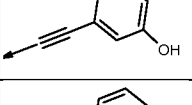
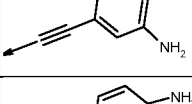
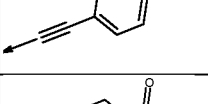
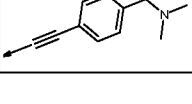


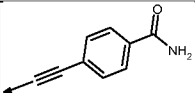
1327	rac	
1328	+	
1329	-	
1330	rac	
1331	+	
1332	-	
1333	rac	
1334	+	
1335	-	
1336	rac	
1337	+	
1338	-	
1339	rac	
1340	+	
1341	-	
1342	rac	
1343	+	
1344	-	
1345	rac	
1346	+	
1347	-	
1348	rac	
1349	+	
1350	-	
1351	rac	
1352	+	
1353	-	
1354	rac	
1355	+	
1356	-	
1357	rac	
1358	+	
1359	-	
1360	rac	
1361	+	
1362	-	
1363	rac	
1364	+	
1365	-	
1366	rac	
1367	+	
1368	-	
1369	rac	
1370	+	
1371	-	
1372	rac	
1373	+	
1374	-	
1375	rac	
1376	+	
1377	-	

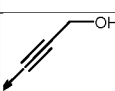
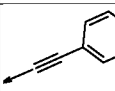
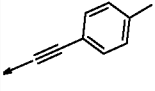
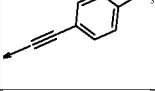
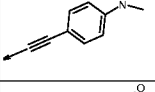
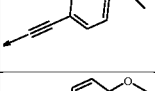
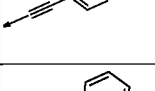
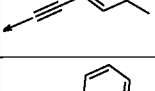
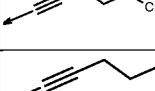
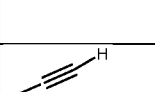
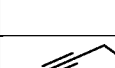
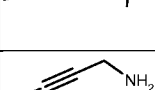
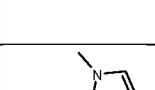
1378	rac	
1379	+	
1380	-	
1381	rac	
1382	+	
1383	-	
1384	rac	
1385	+	
1386	-	
1387	rac	
1388	+	
1389	-	
1390	rac	
1391	+	
1392	-	

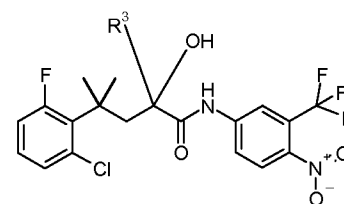
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1393	rac	
1394	+	
1395	-	
1396	rac	
1397	+	
1398	-	
1399	rac	
1400	+	
1401	-	
1402	rac	
1403	+	
1404	-	
1405	rac	
1406	+	
1407	-	
1408	rac	
1409	+	
1410	-	
1411	rac	
1412	+	
1413	-	
1414	rac	
1415	+	
1416	-	
1417	rac	
1418	+	
1419	-	
1420	rac	
1421	+	
1422	-	
1423	rac	
1424	+	
1425	-	

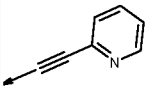
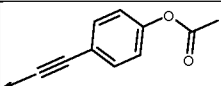
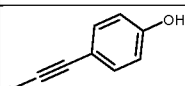
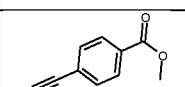
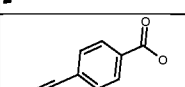
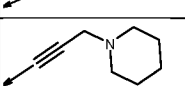
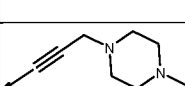
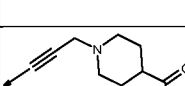
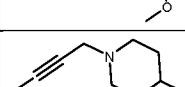
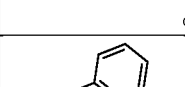
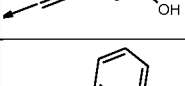
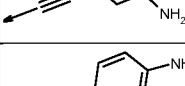
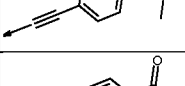


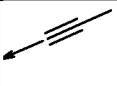
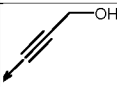
1426	rac	
1427	+	
1428	-	
1429	rac	
1430	+	
1431	-	
1432	rac	
1433	+	
1434	-	
1435	rac	
1436	+	
1437	-	
1438	rac	
1439	+	
1440	-	
1441	rac	
1442	+	
1443	-	
1444	rac	
1445	+	
1446	-	
1447	rac	
1448	+	
1449	-	
1450	rac	
1451	+	
1452	-	
1453	rac	
1454	+	
1455	-	
1456	rac	
1457	+	
1458	-	
1459	rac	
1460	+	
1461	-	
1462	rac	
1463	+	
1464	-	
1465	rac	
1466	+	
1467	-	
1468	rac	
1469	+	
1470	-	
1471	rac	
1472	+	
1473	-	
1474	rac	
1475	+	
1476	-	

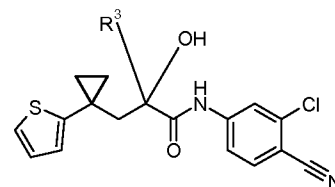
1477	rac	
1478	+	
1479	-	

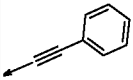
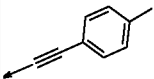
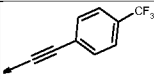
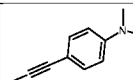
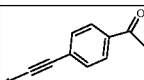
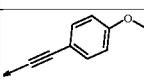
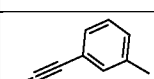
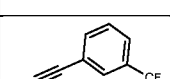
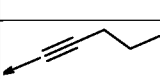
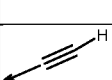
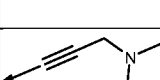
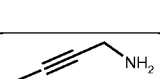
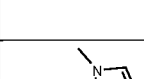
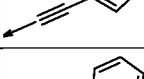
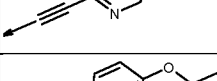
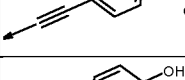
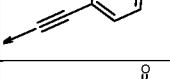
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1480	rac	
1481	+	
1482	-	
1483	rac	
1484	+	
1485	-	
1486	rac	
1487	+	
1488	-	
1489	rac	
1490	+	
1491	-	
1492	rac	
1493	+	
1494	-	
1495	rac	
1496	+	
1497	-	
1498	rac	
1499	+	
1500	-	
1501	rac	
1502	+	
1503	-	
1504	rac	
1505	+	
1506	-	
1507	rac	
1508	+	
1509	-	
1510	rac	
1511	+	
1512	-	
1513	rac	
1514	+	
1515	-	
1516	rac	
1517	+	
1518	-	
1519	rac	
1520	+	
1521	-	
1522	rac	
1523	+	
1524	-	

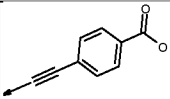
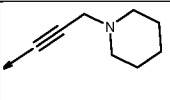
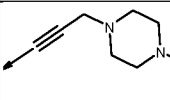
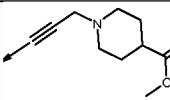
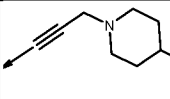
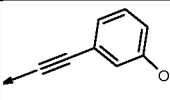
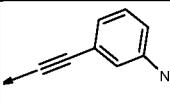
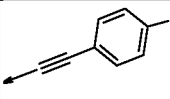
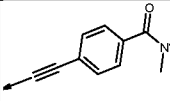
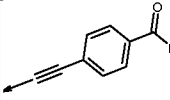


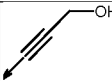
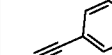
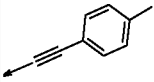
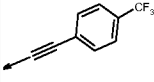
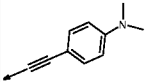
1525	rac	
1526	+	
1527	-	
1528	rac	
1529	+	
1530	-	
1531	rac	
1532	+	
1533	-	
1534	rac	
1535	+	
1536	-	
1537	rac	
1538	+	
1539	-	
1540	rac	
1541	+	
1542	-	
1543	rac	
1544	+	
1545	-	
1546	rac	
1547	+	
1548	-	
1549	rac	
1550	+	
1551	-	
1552	rac	
1553	+	
1554	-	
1555	rac	
1556	+	
1557	-	
1558	rac	
1559	+	
1560	-	
1561	rac	
1562	+	
1563	-	
1564	rac	
1565	+	
1566	-	

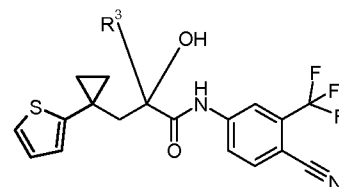
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1567	rac	
1568	+	
1569	-	
1570	rac	
1571	+	
1572	-	

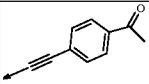
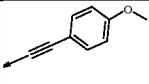
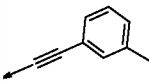
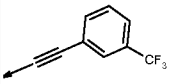
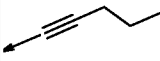
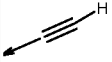
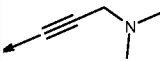
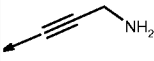
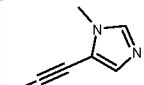
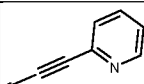
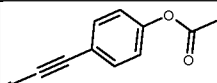
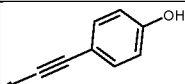
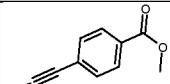
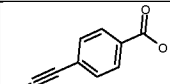
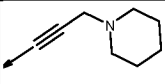
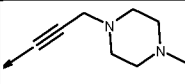
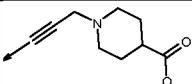


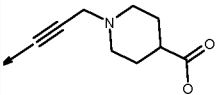
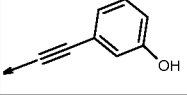
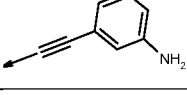
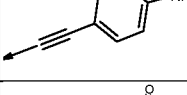
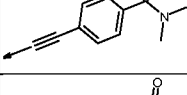
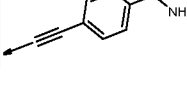
1573	rac	
1574	+	
1575	-	
1576	rac	
1577	+	
1578	-	
1579	rac	
1580	+	
1581	-	
1582	rac	
1583	+	
1584	-	
1585	rac	
1586	+	
1587	-	
1588	rac	
1589	+	
1590	-	
1591	rac	
1592	+	
1593	-	
1594	rac	
1595	+	
1596	-	
1597	rac	
1598	+	
1599	-	
1600	rac	
1601	+	
1602	-	
1603	rac	
1604	+	
1605	-	
1606	rac	
1607	+	
1608	-	
1609	rac	
1610	+	
1611	-	
1612	rac	
1613	+	
1614	-	
1615	rac	
1616	+	
1617	-	
1618	rac	
1619	+	
1620	-	
1621	rac	
1622	+	
1623	-	

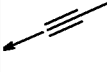
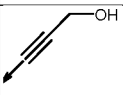
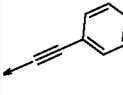
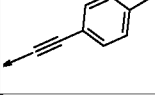
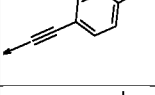
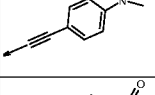
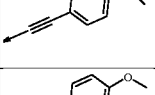
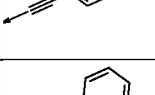
1624	rac	
1625	+	
1626	-	
1627	rac	
1628	+	
1629	-	
1630	rac	
1631	+	
1632	-	
1633	rac	
1634	+	
1635	-	
1636	rac	
1637	+	
1638	-	
1639	rac	
1640	+	
1641	-	
1642	rac	
1643	+	
1644	-	
1645	rac	
1646	+	
1647	-	
1648	rac	
1649	+	
1650	-	
1651	rac	
1652	+	
1653	-	

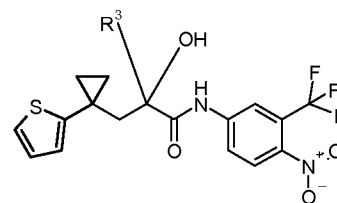
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1654	rac	
1655	+	
1656	-	
1657	rac	
1658	+	
1659	-	
1660	rac	
1661	+	
1662	-	
1663	rac	
1664	+	
1665	-	
1666	rac	
1667	+	
1668	-	
1669	rac	
1670	+	
1671	-	

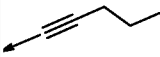
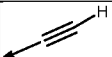
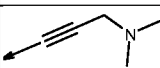
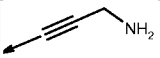
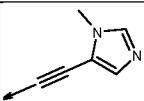
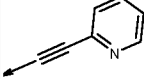
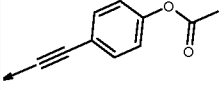
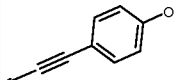
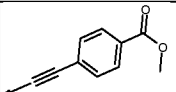
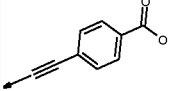
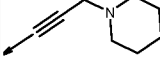
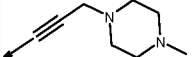
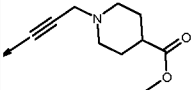
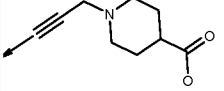
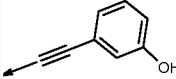
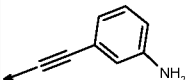
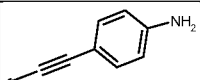


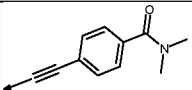
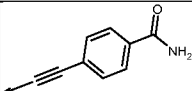
1672	rac	
1673	+	
1674	-	
1675	rac	
1676	+	
1677	-	
1678	rac	
1679	+	
1680	-	
1681	rac	
1682	+	
1683	-	
1684	rac	
1685	+	
1686	-	
1687	rac	
1688	+	
1689	-	
1690	rac	
1691	+	
1692	-	
1693	rac	
1694	+	
1695	-	
1696	rac	
1697	+	
1698	-	
1699	rac	
1700	+	
1701	-	
1702	rac	
1703	+	
1704	-	
1705	rac	
1706	+	
1707	-	
1708	rac	
1709	+	
1710	-	
1711	rac	
1712	+	
1713	-	
1714	rac	
1715	+	
1716	-	
1717	rac	
1718	+	
1719	-	
1720	rac	
1721	+	
1722	-	

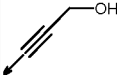
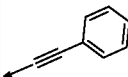
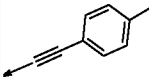
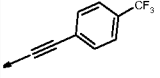
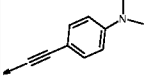
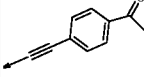
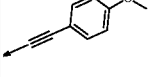
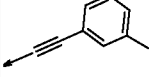
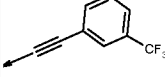
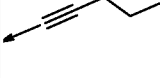
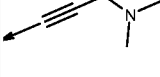
1723	rac	
1724	+	
1725	-	
1726	rac	
1727	+	
1728	-	
1729	rac	
1730	+	
1731	-	
1732	rac	
1733	+	
1734	-	
1735	rac	
1736	+	
1737	-	
1738	rac	
1739	+	
1740	-	

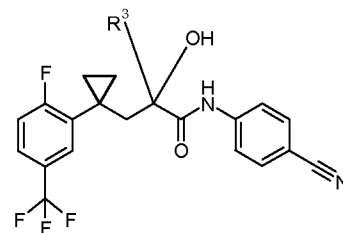
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1741	rac	
1742	+	
1743	-	
1744	rac	
1745	+	
1746	-	
1747	rac	
1748	+	
1749	-	
1750	rac	
1751	+	
1752	-	
1753	rac	
1754	+	
1755	-	
1756	rac	
1757	+	
1758	-	
1759	rac	
1760	+	
1761	-	
1762	rac	
1763	+	
1764	-	
1765	rac	
1766	+	
1767	-	
1768	rac	
1769	+	
1770	-	

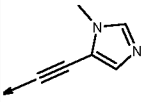
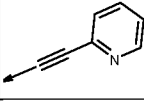
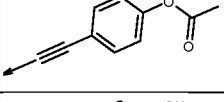
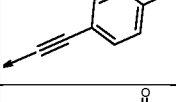
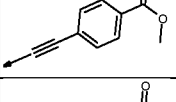
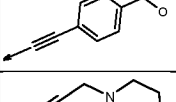
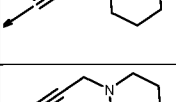
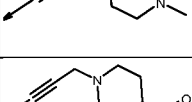
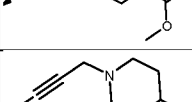
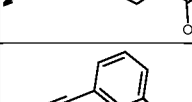
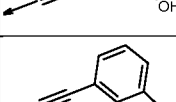
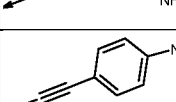
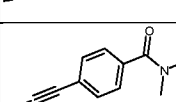
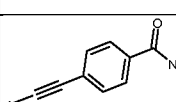


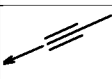
1771	rac	
1772	+	
1773	-	
1774	rac	
1775	+	
1776	-	
1777	rac	
1778	+	
1779	-	
1780	rac	
1781	+	
1782	-	
1783	rac	
1784	+	
1785	-	
1786	rac	
1787	+	
1788	-	
1789	rac	
1790	+	
1791	-	
1792	rac	
1793	+	
1794	-	
1795	rac	
1796	+	
1797	-	
1798	rac	
1799	+	
1800	-	
1801	rac	
1802	+	
1803	-	
1804	rac	
1805	+	
1806	-	
1807	rac	
1808	+	
1809	-	
1810	rac	
1811	+	
1812	-	
1813	rac	
1814	+	
1815	-	
1816	rac	
1817	+	
1818	-	
1819	rac	
1820	+	
1821	-	

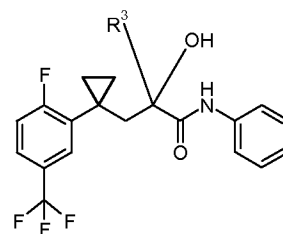
1822	rac	
1823	+	
1824	-	
1825	rac	
1826	+	
1827	-	

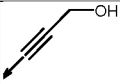
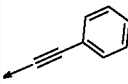
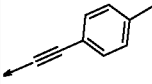
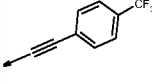
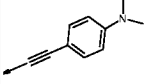
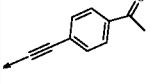
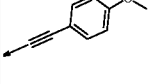
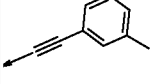
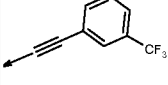
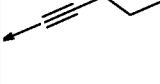
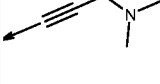
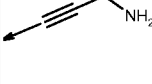
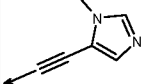
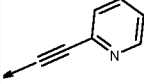
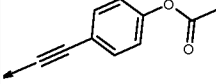
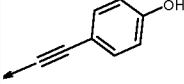
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1828	rac	
1829	+	
1830	-	
1831	rac	
1832	+	
1833	-	
1834	rac	
1835	+	
1836	-	
1837	rac	
1838	+	
1839	-	
1840	rac	
1841	+	
1842	-	
1843	rac	
1844	+	
1845	-	
1846	rac	
1847	+	
1848	-	
1849	rac	
1850	+	
1851	-	
1852	rac	
1853	+	
1854	-	
1855	rac	
1856	+	
1857	-	
1858	rac	
1859	+	
1860	-	
1861	rac	
1862	+	
1863	-	
1864	rac	
1865	+	
1866	-	
1867	rac	
1868	+	
1869	-	

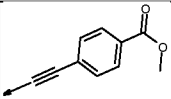
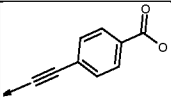
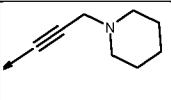
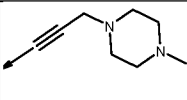
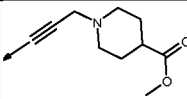
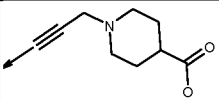
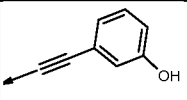
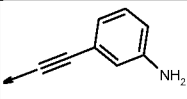
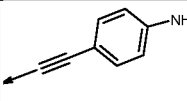
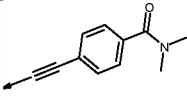
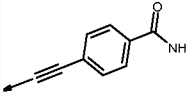


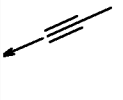
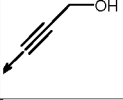
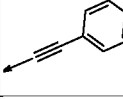
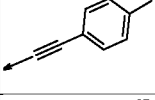
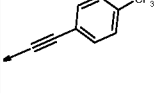
1870	rac	
1871	+	
1872	-	
1873	rac	
1874	+	
1875	-	
1876	rac	
1877	+	
1878	-	
1879	rac	
1880	+	
1881	-	
1882	rac	
1883	+	
1884	-	
1885	rac	
1886	+	
1887	-	
1888	rac	
1889	+	
1890	-	
1891	rac	
1892	+	
1893	-	
1894	rac	
1895	+	
1896	-	
1897	rac	
1898	+	
1899	-	
1900	rac	
1901	+	
1902	-	
1903	rac	
1904	+	
1905	-	
1906	rac	
1907	+	
1908	-	
1909	rac	
1910	+	
1911	-	
1912	rac	
1913	+	
1914	-	

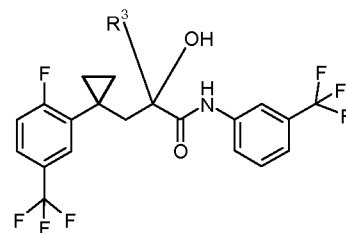
Nr	racemisch Enantiomer	oder	R3
1915	rac		
1916	+		
1917	-		

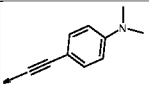
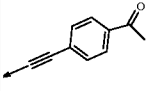
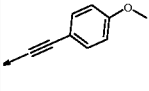
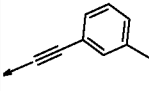
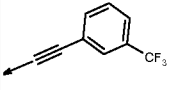
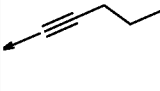
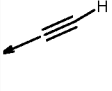
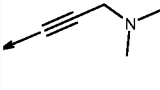
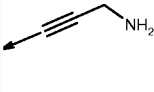
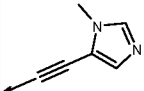
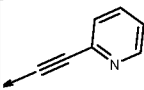
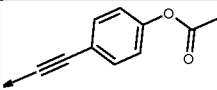
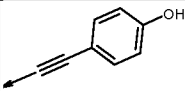
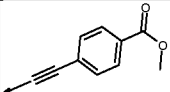
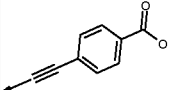
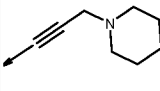
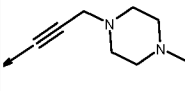


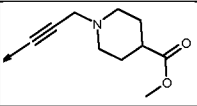
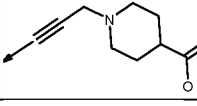
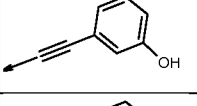
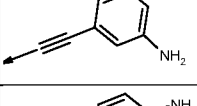
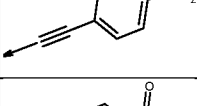
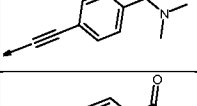
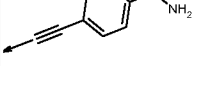
1918	rac	
1919	+	
1920	-	
1921	rac	
1922	+	
1923	-	
1924	rac	
1925	+	
1926	-	
1927	rac	
1928	+	
1929	-	
1930	rac	
1931	+	
1932	-	
1933	rac	
1934	+	
1935	-	
1936	rac	
1937	+	
1938	-	
1939	rac	
1940	+	
1941	-	
1942	rac	
1943	+	
1944	-	
1945	rac	
1946	+	
1947	-	
1948	rac	
1949	+	
1950	-	
1951	rac	
1952	+	
1953	-	
1954	rac	
1955	+	
1956	-	
1957	rac	
1958	+	
1959	-	
1960	rac	
1961	+	
1962	-	
1963	rac	
1964	+	
1965	-	
1966	rac	
1967	+	
1968	-	

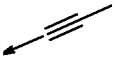
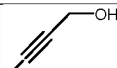
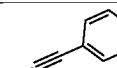
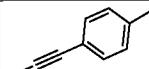
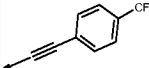
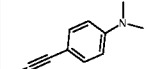
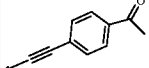
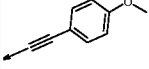
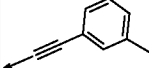
1969	rac	
1970	+	
1971	-	
1972	rac	
1973	+	
1974	-	
1975	rac	
1976	+	
1977	-	
1978	rac	
1979	+	
1980	-	
1981	rac	
1982	+	
1983	-	
1984	rac	
1985	+	
1986	-	
1987	rac	
1988	+	
1989	-	
1990	rac	
1991	+	
1992	-	
1993	rac	
1994	+	
1995	-	
1996	rac	
1997	+	
1998	-	
1999	rac	
2000	+	
2001	-	

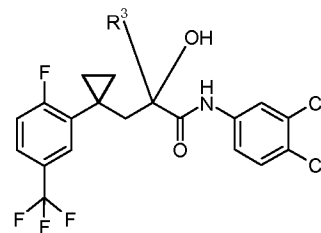
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
2002	rac	
2003	+	
2004	-	
2005	rac	
2006	+	
2007	-	
2008	rac	
2009	+	
2010	-	
2011	rac	
2012	+	
2013	-	
2014	rac	
2015	+	
2016	-	

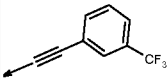
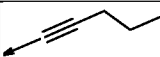
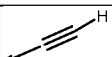
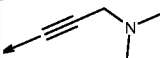
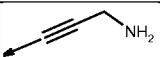
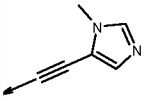
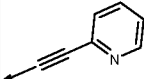
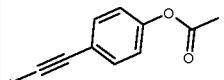
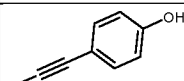
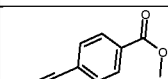
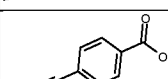
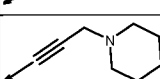
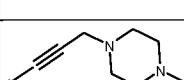
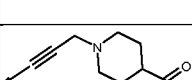
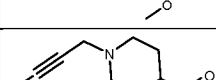
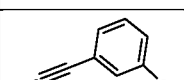
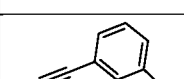


2017	rac	
2018	+	
2019	-	
2020	rac	
2021	+	
2022	-	
2023	rac	
2024	+	
2025	-	
2026	rac	
2027	+	
2028	-	
2029	rac	
2030	+	
2031	-	
2032	rac	
2033	+	
2034	-	
2035	rac	
2036	+	
2037	-	
2038	rac	
2039	+	
2040	-	
2041	rac	
2042	+	
2043	-	
2044	rac	
2045	+	
2046	-	
2047	rac	
2048	+	
2049	-	
2050	rac	
2051	+	
2052	-	
2053	rac	
2054	+	
2055	-	
2056	rac	
2057	+	
2058	-	
2059	rac	
2060	+	
2061	-	
2062	rac	
2063	+	
2064	-	
2065	rac	
2066	+	
2067	-	

2068	rac	
2069	+	
2070	-	
2071	rac	
2072	+	
2073	-	
2074	rac	
2075	+	
2076	-	
2077	rac	
2078	+	
2079	-	
2080	rac	
2081	+	
2082	-	
2083	rac	
2084	+	
2085	-	
2086	rac	
2087	+	
2088	-	

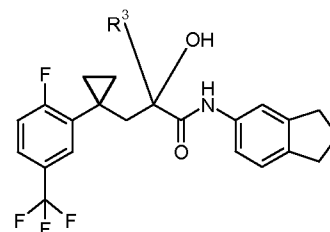
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
2089	rac	
2090	+	
2091	-	
2092	rac	
2093	+	
2094	-	
2095	rac	
2096	+	
2097	-	
2098	rac	
2099	+	
2100	-	
2101	rac	
2102	+	
2103	-	
2104	rac	
2105	+	
2106	-	
2107	rac	
2108	+	
2109	-	
2110	rac	
2111	+	
2112	-	
2113	rac	
2114	+	
2115	-	



2116	rac	
2117	+	
2118	-	
2119	rac	
2120	+	
2121	-	
2122	rac	
2123	+	
2124	-	
2125	rac	
2126	+	
2127	-	
2128	rac	
2129	+	
2130	-	
2131	rac	
2132	+	
2133	-	
2134	rac	
2135	+	
2136	-	
2137	rac	
2138	+	
2139	-	
2140	rac	
2141	+	
2142	-	
2143	rac	
2144	+	
2145	-	
2146	rac	
2147	+	
2148	-	
2149	rac	
2150	+	
2151	-	
2152	rac	
2153	+	
2154	-	
2155	rac	
2156	+	
2157	-	
2158	rac	
2159	+	
2160	-	
2161	rac	
2162	+	
2163	-	
2164	rac	
2165	+	
2166	-	

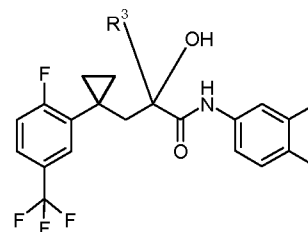
2167	rac	
2168	+	
2169	-	
2170	rac	
2171	+	
2172	-	
2173	rac	
2174	+	
2175	-	

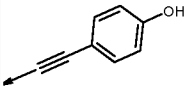
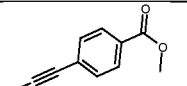
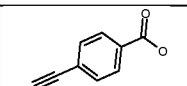
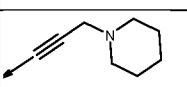
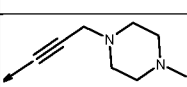
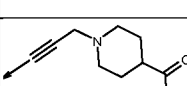
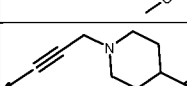
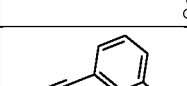
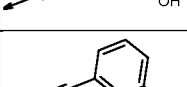
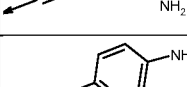
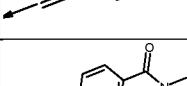
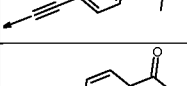
Nr	racemisch Enantiomer	oder	R3
2176	rac		
2177	+		
2178	-		
2179	rac		
2180	+		
2181	-		
2182	rac		
2183	+		
2184	-		
2185	rac		
2186	+		
2187	-		
2188	rac		
2189	+		
2190	-		
2191	rac		
2192	+		
2193	-		
2194	rac		
2195	+		
2196	-		
2197	rac		
2198	+		
2199	-		
2200	rac		
2201	+		
2202	-		
2203	rac		
2204	+		
2205	-		
2206	rac		
2207	+		
2208	-		
2209	rac		
2210	+		
2211	-		
2212	rac		
2213	+		
2214	-		

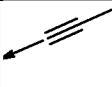
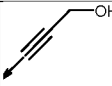
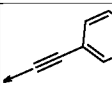
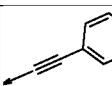


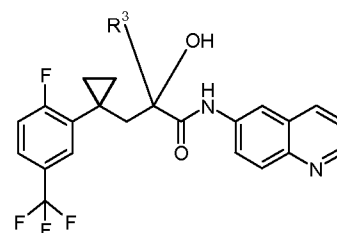
2215	rac	
2216	+	
2217	-	
2218	rac	
2219	+	
2220	-	
2221	rac	
2222	+	
2223	-	
2224	rac	
2225	+	
2226	-	
2227	rac	
2228	+	
2229	-	
2230	rac	
2231	+	
2232	-	
2233	rac	
2234	+	
2235	-	
2236	rac	
2237	+	
2238	-	
2239	rac	
2240	+	
2241	-	
2242	rac	
2243	+	
2244	-	
2245	rac	
2246	+	
2247	-	
2248	rac	
2249	+	
2250	-	
2251	rac	
2252	+	
2253	-	
2254	rac	
2255	+	
2256	-	
2257	rac	
2258	+	
2259	-	
2260	rac	
2261	+	
2262	-	

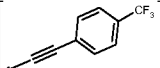
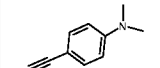
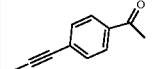
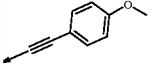
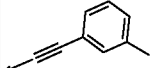
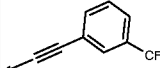
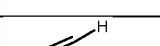
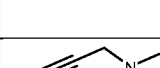
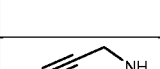
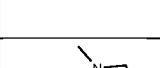
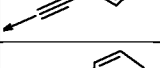
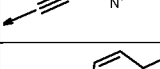
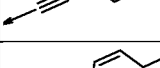
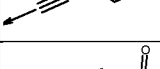
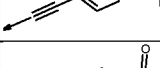
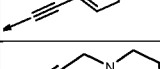
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
2263	rac	
2264	+	
2265	-	
2266	rac	
2267	+	
2268	-	
2269	rac	
2270	+	
2271	-	
2272	rac	
2273	+	
2274	-	
2275	rac	
2276	+	
2277	-	
2278	rac	
2279	+	
2280	-	
2281	rac	
2282	+	
2283	-	
2284	rac	
2285	+	
2286	-	
2287	rac	
2288	+	
2289	-	
2290	rac	
2291	+	
2292	-	
2293	rac	
2294	+	
2295	-	
2296	rac	
2297	+	
2298	-	
2299	rac	
2300	+	
2301	-	
2302	rac	
2303	+	
2304	-	
2305	rac	
2306	+	
2307	-	
2308	rac	
2309	+	
2310	-	
2311	rac	
2312	+	
2313	-	

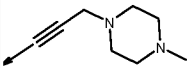
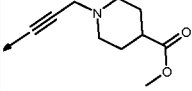
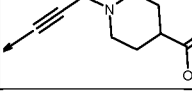
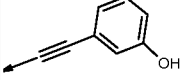
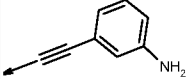
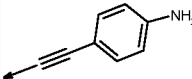
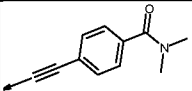
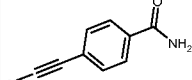


2314	rac	
2315	+	
2316	-	
2317	rac	
2318	+	
2319	-	
2320	rac	
2321	+	
2322	-	
2323	rac	
2324	+	
2325	-	
2326	rac	
2327	+	
2328	-	
2329	rac	
2330	+	
2331	-	
2332	rac	
2333	+	
2334	-	
2335	rac	
2336	+	
2337	-	
2338	rac	
2339	+	
2340	-	
2341	rac	
2342	+	
2343	-	
2344	rac	
2345	+	
2346	-	
2347	rac	
2348	+	
2349	-	

Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
2350	rac	
2351	+	
2352	-	
2353	rac	
2354	+	
2355	-	
2356	rac	
2357	+	
2358	-	
2359	rac	
2360	+	
2361	-	



2362	rac	
2363	+	
2364	-	
2365	rac	
2366	+	
2367	-	
2368	rac	
2369	+	
2370	-	
2371	rac	
2372	+	
2373	-	
2374	rac	
2375	+	
2376	-	
2377	rac	
2378	+	
2379	-	
2380	rac	
2381	+	
2382	-	
2383	rac	
2384	+	
2385	-	
2386	rac	
2387	+	
2388	-	
2389	rac	
2390	+	
2391	-	
2392	rac	
2393	+	
2394	-	
2395	rac	
2396	+	
2397	-	
2398	rac	
2399	+	
2400	-	
2401	rac	
2402	+	
2403	-	
2404	rac	
2405	+	
2406	-	
2407	rac	
2408	+	
2409	-	
2410	rac	
2411	+	
2412	-	

2413	rac	
2414	+	
2415	-	
2416	rac	
2417	+	
2418	-	
2419	rac	
2420	+	
2421	-	
2422	rac	
2423	+	
2424	-	
2425	rac	
2426	+	
2427	-	
2428	rac	
2429	+	
2430	-	
2431	rac	
2432	+	
2433	-	
2434	rac	
2435	+	
2436	-	

Biologische Charakterisierung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die Identifizierung von Progesteronrezeptor-Modulatoren kann mit Hilfe einfacher Methoden, dem Fachmann bekannten Testprogrammen vorgenommen werden. Dazu kann beispielsweise eine zu testende Verbindung zusammen mit einem Gestagen in
5 einem Testsystem für Progesteronrezeptorliganden inkubiert werden und geprüft werden, ob in diesem Testsystem die durch Progesteron vermittelte Wirkung in Anwesenheit des Modulatoren verändert wird.

Die erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I wurden in folgenden
10 Modellen getestet:

Progesteronrezeptorbindungstest

Messung der Rezeptor-Bindungsaffinität:

Die Rezeptorbindungsaffinität wurde bestimmt durch kompetitive Bindung eines
15 spezifisch bindenden ³H-markierten Hormons (Tracer) und der zu testenden Verbindung an Rezeptoren im Cytosol aus tierischen Target-Organen. Dabei wurden Rezeptorsättigung und Reaktionsgleichgewicht angestrebt.

Der Tracer und steigende Konzentrationen der zu testenden Verbindung (Competitor) wurden bei 0-4°C über 18 h co-inkubiert mit der rezeptorhaltigen Cytosolfraktion. Nach
20 Abtrennung des ungebundenen Tracers mit Kohle-Dextran-Suspension wurde für jede Konzentration der Rezeptor-gebundene Tracer-Anteil gemessen und aus der Konzentrationsreihe die IC₅₀ bestimmt. Als Quotient der IC₅₀-Werte von Referenzsubstanz und zu testender Verbindung (x 100%) wurde die relative molare Bindungsaffinität (RBA) errechnet (RBA der Referenzsubstanz = 100%).

25

Für die Rezeptortypen wurden folgende Inkubationsbedingungen gewählt:

Progesteronrezeptor:

Uterus-Cytosol des Estradiol-geprimten Kaninchens, homogenisiert in TED-Puffer
30 (20 mM Tris/HCl, pH 7,4; 1 mM Ethylendiamintetraacetat, 2 mM Dithiothreitol) mit 250 mM Saccharose; aufbewahrt bei -30 °C. Tracer: ³H-ORG 2058, 5 nM; Referenzsubstanz: Progesteron.

Glukokortikoidrezeptor:

Thymus-Cytosol der adrenalectomierten Ratte, Thymi aufbewahrt bei -30°C; Puffer:
35 TED. Tracer: ³H-Dexamethason, 20 nM; Referenzsubstanz: Dexamethason.

Die Kompetitionsfaktoren (KF-Werte) der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) am Progesteronrezeptor liegen zwischen 0.2 und 35 bezogen auf Progesteron. Am Glukokortikoidrezeptor liegen die KF-Werte im Bereich von 3 bis 5 35 bezogen auf Dexamethason.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben demnach eine hohe Affinität zum Progesteronrezeptor, aber nur eine geringe Affinität zum Glukokortikoidrezeptor.

10

Antagonismus am Progesteronrezeptor PR

Der Transaktivierungsassay wird wie in WO 02/054064 beschrieben durchgeführt.

Die IC₅₀-Werte liegen im Bereich von 0.1 bis 150 nM.

15 Agonismus am Progesteronrezeptor PR

Der Transaktivierungsassay wird wie in Fuhrmann et al. beschrieben durchgeführt (Fuhrmann U., Hess-Stump H., Cleve A., Neef G., Schwede W., Hoffmann J., Fritzemeier K.-H., Chwalisz K., Journal of Medicinal Chemistry, 43, 26, 2000, 5010-5016). Die EC₅₀-Werte liegen im Bereich von 0.01 bis 150 nM.

20

Dosierung

Zur erfindungsgemäßen Verwendung können die Progesteronrezeptor-Modulatoren oral, enteral, parenteral oder transdermal verabreicht werden.

25 Im Allgemeinen sind zufriedenstellende Resultate bei der Behandlung der weiter oben genannten Indikationen zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 1 µg bis 1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung für gynäkologische Indikationen wie Behandlung von Endometriose, Leiomyome des Uterus und dysfunktionelle Blutungen sowie für die Verwendung in der Fertilitätskontrolle und für die Hormonersatztherapie 30 umfassen. Für onkologische Indikationen sind tägliche Dosierungen im Bereich von 1 µg bis 2000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung zu verabreichen.

Geeignete Dosierungen der erfindungsgemäßen Verbindungen am Menschen für die Behandlung der Endometriose, von Leiomyomen des Uterus und dysfunktionellen 35 Blutungen sowie für die Verwendung in der Fertilitätskontrolle sowie für die Hormonersatztherapie betragen 50 µg bis 500 mg pro Tag, je nach Alter und

Konstitution des Patienten, wobei die notwendige Tagesdosis durch Einmal- oder Mehrfachabgabe appliziert werden kann.

- 5 Für die Behandlung von Mammakarzinomen umfasst der Dosierungsbereich für die erfindungsgemäßen Verbindungen täglich 10 mg bis 2000 mg.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Füllstoffen, Zerfallsbeeinflussern, Bindemitteln, 10 Feuchthaltemitteln, Gleitmitteln, Absorptionsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien, Färbemitteln usw. verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

- 15 Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

20 Für die parenterale Applikation sind Injektion- und Infusionszubereitungen möglich.

Für die intraartikuläre Injektion können entsprechend zubereitete Kristallsuspensionen verwendet werden.

- 25 Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entsprechende Depotpräparationen Verwendung finden.

Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z.B. in Form von Klysmen) und Salben sowohl zur systemischen als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

- 30 Weiterhin seien als Zubereitung auch Mittel zur vaginalen Anwendung genannt.

Zur pulmonalen Applikation der neuen Verbindungen können diese in Form von Aerosolen und Inhalaten verwendet werden.

- 35 Für die transdermale Applikation sind Pflaster bzw. für die topische Auftragung Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Milch und

Tinkturen möglich. Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0,01% - 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

- 5 Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Algin-
säure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder
Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen,
10 Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat erhalten werden.
Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten herge-
stellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln,
15 beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid
oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren
Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet
werden können.

- 20 Lösungen oder Suspensionen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen
Formel I können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat
oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie
können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder
Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten.

- 25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltenden Kapseln können
beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindung(en) der allgemeinen
Formel I mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in
Gelatinekapseln einkapselt.

- 30 Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür
vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. deren
Derivaten herstellen.

35

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze können aufgrund ihrer antagonistischen oder partialagonistischen Wirksamkeit für die Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von gynäkologischen Erkrankungen wie Endometriose, Leiomyomen des Uterus, dysfunktionelle Blutungen und der Dysmenorrhoe verwendet werden. Weiterhin können sie gegen hormonelle Unregelmäßigkeiten, zur Menstruationsauslösung und allein oder in Kombination mit Prostaglandinen und/ oder Oxytocin zur Geburtseinleitung eingesetzt werden.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze sind weiterhin geeignet zur Herstellung von Präparaten für die Empfängnisverhütung für die Frau (siehe auch WO 93/23020, WO 93/21927). Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze können außerdem allein oder in Kombination mit Estrogenen, Estrogenderivaten, 15 estrogen wirksamen Substanzen oder mit einem Selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) für die weibliche Hormonersatztherapie eingesetzt werden.
- Weiterhin üben die genannten Verbindungen in hormonabhängigen Tumoren eine antiproliferative Wirkung aus. Sie sind daher für die Therapie von hormonabhängigen 20 Karzinomen geeignet, wie beispielsweise für Mamma-, Prostata- und Endometriumskarzinome.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze können für die Behandlung hormonabhängiger Karzinome sowohl in der first-line 25 Therapie als auch in der second-line Therapie, insbesondere nach Tamoxifen-failure, zum Einsatz kommen.
- Die erfindungsgemäßen, antagonistisch bzw. partialagonistisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbare 30 Salze können auch in Kombination mit antiestrogen wirksamen Verbindungen (Estrogenrezeptor-Antagonisten oder Aromatasehemmer) oder Selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Behandlung hormonabhängiger Tumore verwendet werden. Für die Behandlung der Endometriose oder von Leiomyomen des Uterus können die erfindungsgemäßen 35 Verbindungen ebenfalls in Kombination mit SERM's oder einem Antiestrogen (Estrogenrezeptor-Antagonisten oder Aromatasehemmer) verwendet werden

Zur Kombination mit den erfindungsgemäßen nichtsteroidalen Progesteronrezeptor-Modulatoren kommen dabei beispielsweise die folgenden Antiestrogene (Estrogenrezeptor-Antagonisten oder Aromatasehemmer) bzw. SERM's in Betracht:

- 5 Tamoxifen, 5-(4-{5-[(RS)-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyloxy}phenyl)-6-phenyl-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-2-ol (WO 00/03979), ICI 182 780 (7alpha-[9-(4,4,5,5-Pentafluoropentylsulfinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17-beta-diol), 11beta-Fluor-7alpha-[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)-penty]estra-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol (WO98/07740), 11beta-Fluor-7alpha-{5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]penty]estra-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol (WO 99/33855), 11beta-Fluor-17alpha-methyl-7alpha-{5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluorononyl)amino]penty]estra-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol (WO 03/045972), Clomifen, Raloxifen sowie weitere antiestrogen wirksame Verbindungen, und Aromataseinhibitoren wie beispielsweise Fadrozol, Formestan, Letrozol, Anastrozol oder Atamestan.

15

Für eine Kombination der erfindungsgemäßen Progesteronrezeptormodulatoren mit geeigneten Estrogenen, Estrogenderivaten oder estrogen wirksamen Substanzen kommen folgende in Betracht: 17β-Estradiol, 17β-Ethinylestradiol, Estriol, 17β-Estradiol-3-alkyl-sulfonate, 17β-Ethinylestradiol-3-alkyl-sulfonate, Estradiol-3- oder 17-ester wie 20 Estradiol-3-benzoat oder Estradiol-17-valerat, 17β-Ethinylestradiol-3-ether wie 17β-Ethinylestradiol-3-methylether (Mestranol) oder konjugierte equine Estrogene (CEE = Conjugated Equine Estrogens).

- 25 Im Fall der Estrogen-3-alkyl-sulfonate wie 17β-Estradiol-3-alkyl-sulfonat und 17β-Ethinylestradiol-3-alkyl-sulfonat kommen für das Alkylsulfonat vor allem gesättigte, verzweigte oder unverzweigte C₁-C₅-Alkylgruppen in Betracht, wobei für C₁-C₅-Alkyl die in den Definitionen auf Seite 9 genannten Bedeutungen gelten. Beispielfhaft, ohne Beschränkung auf diese, seien hier das 17β-Estradiol-3-isopropyl-sulfonat sowie das 17β-Ethinylestradiol-3-propyl-sulfonat (Turisteron) genannt.

- 30 Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit einem Antiestrogen, einem Estrogen bzw. Estrogenderivat oder einer estrogen wirksamen Substanz oder einem SERM, zur Herstellung eines Arzneimittels.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch/ pharmakologisch verträglichen Salzes.

- 5 Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel können zur oralen, rektalen, vaginalen, subkutanen, perkutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation vorgesehen sein. Sie enthalten neben üblichen Träger- und/ oder Verdünnungsmitteln mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung.

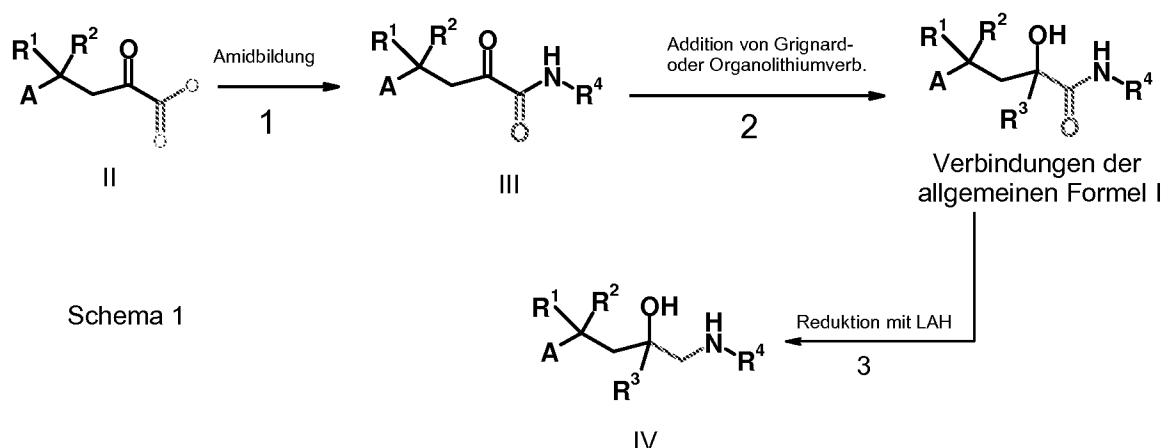
10

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen

- 15 bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen, gegebenenfalls als Depotform.

- 20 Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, werden bevorzugt oral appliziert.

Es kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien und Mittel zur vaginalen Anwendung genannt.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen:

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können wie in Schema 1 gezeigt synthetisiert werden. Carbonsäuren der allgemeinen Formel II wurden z.B. in bereits beschriebenen WO 199854159, WO 200375915 und WO 9854159 beschrieben. Die Herstellung der Amide der allgemeinen Formel III erfolgt beispielsweise über die Bildung der Säurechloride und anschließende Umsetzung mit den entsprechenden
- 10 Aminen. Alternativ hierzu können je nach einzuführendem Amin aber auch andere Methoden zur Amidbildung genutzt werden. Aus den Amiden der allgemeinen Formel III werden dann durch Addition von Grignard- oder Lithium-organischen Verbindungen die Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt. Die Schritte 1 und 2 können aber auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden.
- 15 Die Substituenten A, R¹, R², R³ und R⁴ können ggf auch nach erfolgter Einführung weiter modifiziert werden. Hierfür kommen z.B. Oxidation, Reduktion, Alkylierungen, Acylierungen, nukleophile Additionen oder besonders auch Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen in Frage.
- Funktionelle Gruppen in Verbindungen der allgemeinen Formeln II, III und IV werden
- 20 ggf zwischenzeitlich mit Schutzgruppen versehen, die dann auf einer geeigneten Stufe wieder abgespalten werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

25

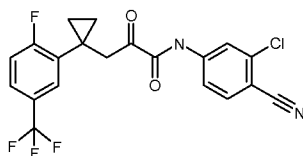
Herstellung von 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure wird in WO 200375915 beschrieben.

Beispiel 1:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]}propionsäure} (3-chlor-4-cyanophenyl)amid

5

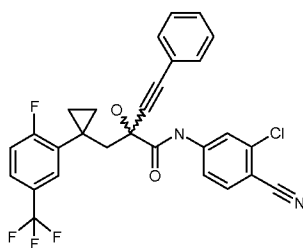
1a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}
(3-chlor-4-cyanophenyl)amid



- 10 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure (500 mg) wurde in 10 ml N,N-Dimethylacetamid gelöst. Man addierte bei -10°C 155 µl Thionylchlorid und ließ eine Stunde bei -10°C nachrühren. Anschließend wurden 368 mg 4-Amino-2-chlorbenzonitril portionsweise addiert. Danach wurde 2 Stunden nachgerührt (-10°C nach 23°C). Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Man
- 15 rührte 2 Stunden nach und saugte ab. Der erhaltene Feststoff wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhielt 495 mg Produkt.
- ¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.00 (4H), 3.30 (2H), 7.08 (1H), 7.45-7.57 (2H), 7.60-7.75 (2H), 7.92 (1H), 8.80 (1H).

20

1b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]}propionsäure} (3-chlor-4-cyanophenyl)amid



25

- Zu einer Lösung von 62 µl Phenylacetylen in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde bei -78°C n-Butyllithium (314 µl, 1,6 M in Hexan) addiert. Man ließ 30 Minuten bei dieser
- 30 Temperatur nachrühren und tropfte dann eine Lösung der unter 1a) beschriebenen

Verbindung (100 mg) in 4 ml Tetrahydrofuran hinzu. Anschließend ließ man über ca. 3 h auf 23°C kommen und rührte dann 10 h nach. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 93 mg Produkt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.88 (1H), 0.95-1.11 (3H), 2.41 (1H), 2.66 (1H), 2.99 (1H), 7.02 (1H), 7.22-7.38 (6H), 7.40 (1H), 7.60 (2H), 7.80 (1H), 8.70 (1H).

10 Beispiel 1c und 1d:

(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]propionsäure} (3-chlor-4-cyanophenyl)amid 1c und (-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]propionsäure} (3-chlor-4-cyanophenyl)amid 1d

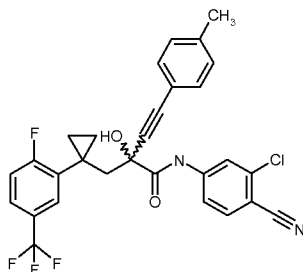
15 Das unter Beispiel 1b erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 1c und 1d getrennt.

1c: $[\alpha]_{20}^D = +7.1^\circ$ (CHCl₃, 8.9 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

1d: $[\alpha]_{20}^D = -8.7^\circ$ (CHCl₃, 9.2 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

20 Beispiel 2:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenyl)ethynyl]propionsäure} (3-chlor-4-cyanophenyl)amid



Die unter Beispiel 2 beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1b) beschriebenen Verfahren aus der unter 1a) beschriebenen Verbindung, 4-Methylphenylacetylen und n-Butyllithium hergestellt.

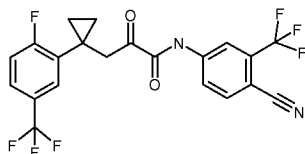
¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.86 (1H), 0.92-1.10 (3H), 2.33 (3H), 2.40 (1H), 2.67 (1H), 2.97 (1H), 7.00 (1H), 7.09 (2H), 7.20 (2H), 7.33 (1H), 7.40 (1H), 7.55-7.65 (2H), 7.79 (1H), 8.70 (1H).

Beispiel 3:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

5

3a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



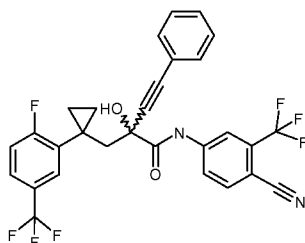
Die unter Beispiel 3a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 4-Amino-2-trifluormethyl-benzonitril hergestellt.

10

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.02 (4H), 3.30 (2H), 7.08 (1H), 7.49 (1H), 7.70 (1H), 7.82 (1H), 7.93 (1H), 8.08 (1H), 8.94 (1H).

15

3b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



Die unter Beispiel 3b) beschriebene Verbindung wurde aus 3a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

20

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.87 (1H), 0.95-1.1 (3H), 2.40 (1H), 2.72 (1H), 3.02 (1H), 7.00 (1H), 7.25-7.42 (6H), 7.59 (1H), 7.72-7.83 (2H), 7.91 (1H), 8.87 (1H).

Beispiel 3c und 3d:

25

(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 3a und (-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 3b

Das unter Beispiel 3b erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 3c und 3d getrennt.

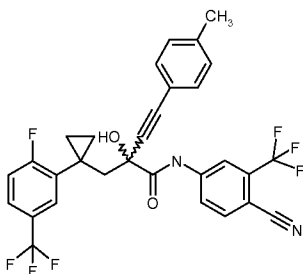
30

3c: $[\alpha]_{20}^D = +5.3^\circ$ (CHCl_3 , 9.6 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

3d: $[\alpha]_{20}^D = -5.7^\circ$ (CHCl_3 , 9.4 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

5 Beispiel 4:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenylethynyl)]propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



Die unter Beispiel 4 beschriebene Verbindung wurde aus 3a) analog zu Beispiel 2 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 0.83 (1H), 0.92-1.13 (3H), 2.33 (3H), 2.39 (1H), 2.73 (1H); 3.00 (1H), 7.00 (1H), 7.09 (2H), 7.20 (2H), 7.30 (1H), 7.57 (1H), 7.72-7.85 (2H), 7.90 (1H), 8.85 (1H).

Beispiel 4a und 4b:

(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenylethynyl)]propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 4a und (-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenylethynyl)]propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 4b

Das unter Beispiel 4 erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 4a und 4b getrennt.

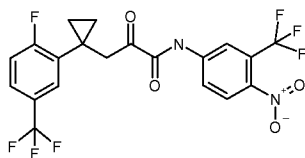
4a: $[\alpha]_{20}^D = +2.8^\circ$ (CHCl_3 , 10.0 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

4b: $[\alpha]_{20}^D = -3.7^\circ$ (CHCl_3 , 10.5 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

Beispiel 5:

rac-6-[4,4-Dimethyl-2-hydroxy-2-phenylpentanoylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

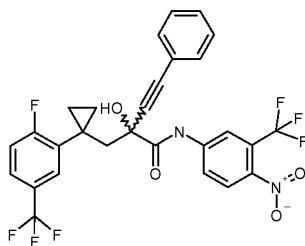
5a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (4-nitro-3-trifluormethylphenyl)amid



- Die unter Beispiel 5a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 4-Nitro-3-trifluormethylphenylamin hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 1.02 (4H), 3.31 (2H), 7.09 (1H), 7.04 (1H), 7.48 (1H), 7.70 (1H), 7.99 (2H), 8.05 (1H), 8.97 (1H).

- 5b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (4-nitro-3-trifluormethylphenyl)amid



Die unter Beispiel 5b) beschriebene Verbindung wurde aus 5a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

- $^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 0.87 (1H), 0.95-1.12 (3H), 2.40 (1H), 2.73 (1H), 3.01 (1H), 7.00 (1H), 7.23-7.40 (6H), 7.60 (1H), 7.82-7.99 (3H), 8.90 (1H).

Beispiel 5c und 5d:

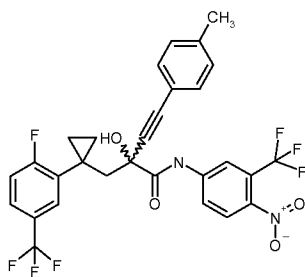
- (+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenylethynyl)]propionsäure} (4-nitro-3-trifluormethylphenyl)amid 5a und (-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenylethynyl)]propionsäure} (4-nitro-3-trifluormethylphenyl)amid 5b

Das unter Beispiel 5b) erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 5c und 5d getrennt.

- 5c: $[\alpha]_{20}^D = +5.9^\circ$ (CHCl_3 , 8.7 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)
5d: $[\alpha]_{20}^D = -6.9^\circ$ (CHCl_3 , 9.0 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

Beispiel 6:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenyl)ethynyl]}propionsäure} (4-nitro-3-trifluormethylphenyl)amid



5

Die unter Beispiel 6 beschriebene Verbindung wurde aus 5a) analog zu Beispiel 2 hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.85 (1H), 0.95-1.12 (3H), 2.32 (3H), 2.39 (1H), 2.72 (1H), 2.97 (1H), 7.01 (1H), 7.10 (2H), 7.21 (2H), 7.32 (1H), 7.60 (1H), 7.84-8.00 (3H), 8.90 (1H).

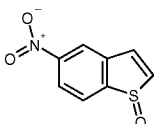
10

Beispiel 7:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenyl)-ethynyl]}propionsäure} (1-oxo-1H-1λ⁴-benzo[b]thiophen-5-yl)amid

15

7a) 5-Nitro-benzo[b]thiophen 1-oxid



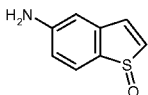
Zu 4,2 ml Trifluoressigsäure wurden bei 23°C 2,15 ml Wasserstoffperoxidlösung (30%ig in Wasser) addiert. Man ließ 30 Minuten bei 23°C nachrühren und addierte dann langsam eine Lösung von 2 g 5-Nitro-benzo[b]thiophen in 15 ml Trifluoressigsäure. Man ließ eine Stunde bei 23°C nachrühren und goß danach das Reaktionsgemisch auf Eiswasser. Anschließend wurde 3 Stunden nachgerührt. Dann wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 1,08 mg Produkt.

20

25

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 7.32 (2H), 8.11 (1H), 8.36 (2H).

30

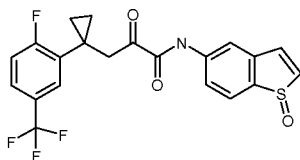
7b) 1-Oxo-1H-1 λ ⁴-benzo[b]thiophen-5-ylamine

Zu 1,45 g der unter 7a erhaltenen Verbindung wurden in 50 ml Ethanol suspendiert.

- 5 Man addierte 8,38 g Zinn(II)chlorid Dihydrat und ließ 10 Minuten bei 70°C nachrühren. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Man rührte 2 Stunden nach, verdünnte mit Ethylacetat und filtrierte über Celite die ausgefallenen Salze ab. Danach wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die
- 10 vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 505 mg Produkt.

¹H-NMR (ppm, DMSO-D₆, 300 MHz): 5.06 (2H), 6.71 (1H), 6.97 (1H), 7.15 (1H), 7.50-7.63 (2H).

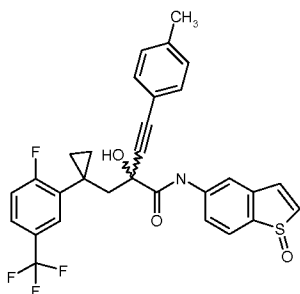
15

7c) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}-(1-oxo-1H-1 λ ⁴-benzo[b]thiophen-5-yl)amid

Die unter Beispiel 7c) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und der unter 7b) beschriebenen Verbindung hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.01 (4H), 3.35 (2H), 7.09 (1H), 7.30 (1H), 7.40 (1H), 7.48 (2H), 7.73 (1H), 7.82 (1H), 8.24 (1H), 8.74 (1H).

- 25 7d) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenyl)--ethinyl]propionsäure} (1-oxo-1H-1 λ ⁴-benzo[b]thiophen-5-yl)amid



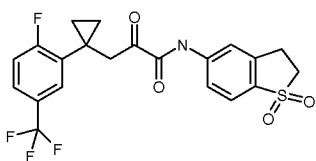
Die unter Beispiel 7d) beschriebene Verbindung wurde aus 7c) analog zu Beispiel 2 hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.80-1.12 (4H), 2.33 (3H), 2.46 (1H), 2.59 (1H), 3.15 (1H), 6.96 (1H), 7.09 (2H), 7.21 (2H), 7.24-7.48 (3H), 7.48 (1H), 7.66 (1H), 7.80 (1H), 8.11 (1H), 8.50 (1H).

Beispiel 8:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenyl)-ethynyl]}propionsäure}{1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1λ⁶-benzo[b]thiophen-5-yl)amid

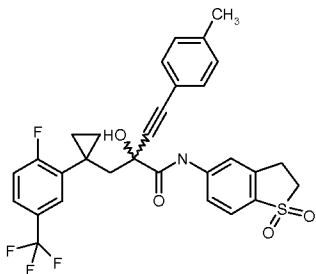
8a){3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1λ⁶-benzo[b]thiophen-5-yl)amid



Die unter Beispiel 8a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 1,1-Dioxo-2,3-dihydro-1H-1λ⁶-benzo[b]thiophen-5-ylamin hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 1.02 (4H), 3.30 (2H), 3.37 (2H), 3.50 (2H), 7.09 (1H), 7.48 (2H), 7.71 (2H), 7.87 (1H), 8.83 (1H).

8b) **rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenyl)-ethynyl]}propionsäure}{1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1λ⁶-benzo[b]thiophen-5-yl)-amid**



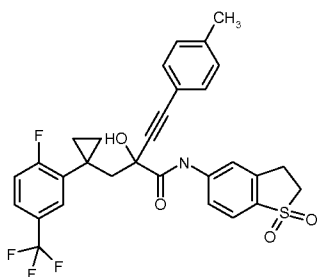
Die unter Beispiel 8b) beschriebene Verbindung wurde aus 8a) analog zu Beispiel 2 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 0.87 (1H), 0.92-1.12 (3H), 2.32 (3H), 2.43 (1H), 2.60 (1H), 3.04 (1H), 3.34 (2H), 3.50 (2H), 6.98 (1H), 7.09 (2H), 7.20 (2H), 7.34 (2H), 7.60 (1H), 7.67 (1H), 7.80 (1H), 8.70 (1H).

Beispiel 9a und 9b:

(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenyl)-ethynyl]propionsäure}{1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1 λ^6 -benzo[b]thiophen-5-yl)amid 9a und

(-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methyl-ethynyl]propionsäure}{1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1 λ^6 -benzo[b]thiophen-5-yl)amid 9b



Das unter Beispiel 8 erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 9a und 9b getrennt.

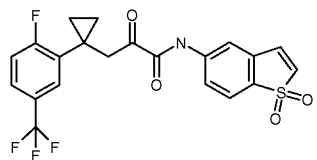
9a : $[\alpha]_{20}^D$: + 20.6° (CHCl_3 , 10,0 mg/1 ml; λ =589 nm)

9b : $[\alpha]_{20}^D$: - 20.7° (CHCl_3 , 9,6 mg/ 1ml; λ =589 nm)

Beispiel 10:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenyl)-ethynyl]propionsäure}{1,1-dioxo-1H-1 λ^6 -benzo[b]thiophen-5-yl)amid

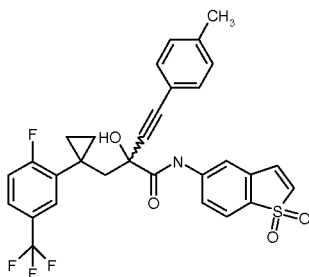
10a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}{(1,1-dioxo-1H-1 λ^6 -benzo[b]thiophen-5-yl)amid



Die unter Beispiel 10a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 1,1-Dioxo-1H-1λ⁶-benzo[b]thiophen-5-ylamin hergestellt.

¹H-NMR (ppm, DMSO-D₆, 300 MHz): 0.92 (4H), 3.24 (2H), 7.28-7.38 (2H), 7.48 (2H), 7.74 (2H), 7.86 (1H), 8.01 (1H), 10.78 (1H).

10b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methylphenyl)-ethinyl]propionsäure}(1,1-dioxo-1H-1λ⁶-benzo[b]thiophen-5-yl)amid



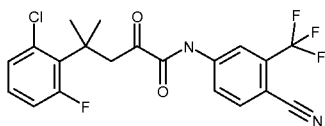
Die unter Beispiel 10) beschriebene Verbindung wurde aus 10a) analog zu Beispiel 2 hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.86 (1H), 0.95-1.10 (3H), 2.32 (3H), 2.43 (1H), 2.62 (1H), 3.05 (1H), 6.72 (1H), 7.00 (1H), 7.07-7.25 (5H), 7.30 (1H), 7.48 (1H), 7.56-7.68 (2H), 7.80 (1H), 8.73 (1H).

Beispiel 11:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-phenylethinyl]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethyl)amid

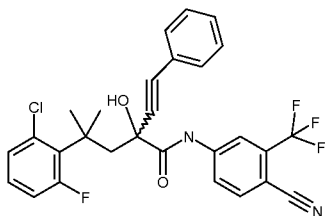
11a) {3-[1-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-oxopropionsäure}(4-cyano-3-trifluormethyl)amid



Die unter Beispiel 11a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-oxopropionsäure und 4-Amino-2-trifluormethyl-benzonitril hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.69 (3H), 1.71 (3H), 3.82 (2H), 6.94 (1H), 7.09-7.16 (2H), 7.83 (1H), 7.93 (1H), 8.10 (1H), 8.99 (1H).

11b) **rac**-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-phenylethynyl]-propion-
säure} (4-cyano-3-trifluormethyl)amid



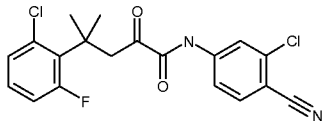
Die unter Beispiel 11b) beschriebene Verbindung wurde aus 11a) analog zu Beispiel
5 1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 1.77 (3H), 1.86 (3H), 2.93-3.04 (3H), 6.86 (1H), 6.97 (1H), 7.06 (1H), 7.31-7.36 (5H), 7.79-7.88 (2H), 8.02 (1H), 8.89 (1H).

Beispiel 12:

10 **rac**-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-phenylethynyl]-propion-
säure}(4-cyano-3-chlorphenyl)amid

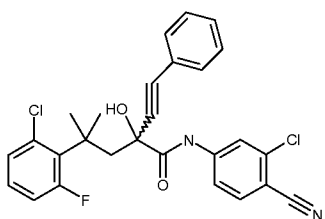
12a) {3-[1-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-oxopropionsäure}(4-cyano-3-chlor-
phenyl)amid



Die unter Beispiel 12a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a)
beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-oxopropionsäure
und 4-Amino-2-chlorbenzonitril hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.69 (3H), 1.71 (3H), 3.80 (2H), 6.94 (1H), 7.07-7.17 (2H), 7.52 (1H), 7.64 (1H), 7.95 (1H), 8.85 (1H).

12b) **rac**-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-phenylethynyl]-propion-
säure}(4-cyano-3-chlorphenyl)amid



25 Die unter Beispiel 12b) beschriebene Verbindung wurde aus 12a) analog zu Beispiel
1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 1.72 (3H), 1.80 (3H), 2.92 (2H), 3.04 (1H), 6.81 (1H), 6.94 (1H), 7.03 (1H), 7.26-7.43 (6H), 7.58 (1H), 7.82 (1H), 8.72 (1H).

Beispiel 12c und 12d:

- 5 **(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-phenylethynyl]propion-
säure} (4-cyano-3-chlorphenyl)amid 12a und
(-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-phenylethynyl]propion-
säure} (4-cyano-3-chlorphenyl)amid 12b**

Das unter Beispiel 12b erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale

- 10 HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 12c und 12d getrennt.

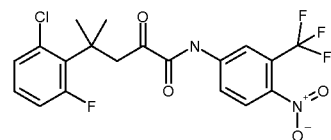
12c: $[\alpha]_{20}^D = +13.9^\circ$ (CHCl₃, 10.6 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

12d: $[\alpha]_{20}^D = -14.0^\circ$ (CHCl₃, 10.8 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

Beispiel 13:

- 15 **rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-phenylethynyl]-propion-
säure}(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)amid**

13a) {3-[1-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-oxopropionsäure}(4-cyano-3-trifluor-
methylphenyl)amid



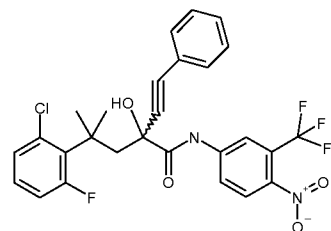
20

Die unter Beispiel 12a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-oxopropionsäure und 4-nitro-3-trifluormethylaniline hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.70 (3H), 1.71 (3H), 3.82 (2H), 6.92 (1H), 7.08-7.17

- 25 (2H), 8.00 (2H), 8.09 (1H), 9.01 (1H).

13b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlor-6-fluorphenyl)-dimethyl]-2-phenylethynyl]-propion-
säure} (4-nitro-3-trifluormethylphenyl)amid



Die unter Beispiel 13b) beschriebene Verbindung wurde aus 13a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 1.72 (3H), 1.81 (3H), 2.95 (2H), 3.01 (1H), 6.78-7.03 (3H), 7.27-7.39 (5H), 7.86-7.96 (3H), 8.90 (1H).

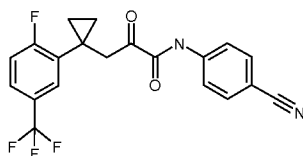
5

Beispiel 14:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl}-propionsäure} (4-cyanophenyl)amid

10

14a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}(4-cyanophenyl)amid



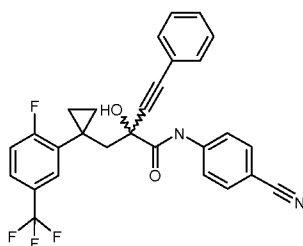
Die unter Beispiel 14a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 4-aminobenzonitril hergestellt.

15

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.01 (4H), 3.31 (2H), 7.09 (1H), 7.48 (1H), 7.63-7.73 (5H), 8.79 (1H).

20

14b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl}-propionsäure} (4-cyanophenyl)amid



Die unter Beispiel 14b) beschriebene Verbindung wurde aus 14a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

25

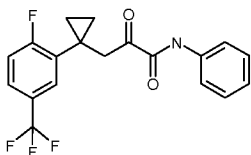
¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.86-0.90 (1H), 0.97-1.08 (3H), 2.45 (1H), 2.64 (1H), 3.05 (1H), 7.00 (1H), 7.29-7.35 (6H), 7.60-7.63 (5H), 8.68 (1H).

30

Beispiel 15:

rac-2-{Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl}-propionsäure} phenylamid

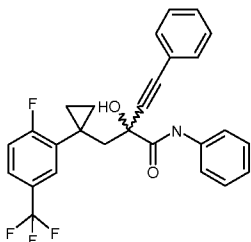
- 5 15a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}phenylamid



Die unter Beispiel 15a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und Anilin hergestellt.

- 10 ¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.00 (4H), 3.33 (2H), 7.09 (1H), 7.16 (1H), 7.35 (2H), 7.48 (1H), 7.58 (2H), 7.73 (1H), 8.61 (1H).

15b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl}-propionsäure} phenylamid



15

Die unter Beispiel 15b) beschriebene Verbindung wurde aus 15a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

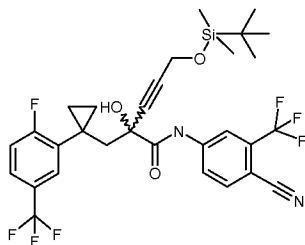
¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.85-1.09 (4H), 2.47 (1H), 2.57 (1H), 3.17 (1H), 6.98 (1H), 7.14 (1H), 7.28-7.35 (8H), 7.50 (2H), 7.64 (1H), 8.40 (1H).

20

Beispiel 16:

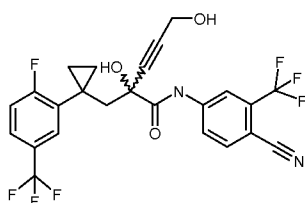
rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-hydroxypropinyl)-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

- 25 16a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-tert-butyldimethylsilyloxypropinyl)propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



Die unter Beispiel 16a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1b) beschriebenen Verfahren aus {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid (siehe Beispiel 3a) und 3-tert.butylsilyloxypropin hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.07 (6H), 0.76-0.84 (1H), 0.88 (9H), 1.07-0.92 (3H), 2.24 (1H), 2.69 (1H), 3.11 (1H), 4.23 (2H), 7.02 (1H), 7.31-7.36 (1H), 7.54 (1H), 7.76 (2H), 7.85 (1H), 8.82 (1H).



10

16b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-hydroxypropinyl)]propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

Zu einer Lösung von der unter 16a) beschriebenen Verbindung (170mg) in 5 mL THF wurde Tetrabutylammoniumfluorid (280 µL, 1M in THF) addiert. Man rührte 4h bei 23°C. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natruimchloridlösung gewaschen, über Natruimsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 137mg Produkt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.81-0.86 (1H), 0.90-1.02 (3H), 1.25 (1H), 2.30 (1H), 2.64 (1H), 4.17 (2H), 7.04 (1H), 7.36 (1H), 7.54 (1H), 7.77 (2H), 7.89 (1H), 8.87 (1H).

Beispiel 16c und 16d:

25 (+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-hydroxypropinyl)]propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 16c und (-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-hydroxypropinyl)]propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 16d

Das unter Beispiel 16b erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 16c und 16d getrennt.

16c: $[\alpha]_{20}^D = +36.9^\circ$ (CHCl_3 , 10.1 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

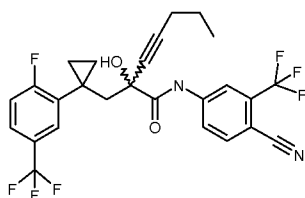
16d: $[\alpha]_{20}^D = -37.9^\circ$ (CHCl_3 , 10.2 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

5

Beispiel 17:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(1-pentynyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

10



Die unter Beispiel 17 beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1b) beschriebenen Verfahren aus {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid und 1-pentin hergestellt.

15

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 0.83-0.90 (1H), 0.96-1.07 (6H), 1.52 (2H), 2.15 (2H), 2.29 (1H), 2.68 (1H), 2.83 (1H), 7.09 (1H), 7.41 (1H), 7.59 (1H), 7.81 (2H), 7.93 (1H), 8.85 (1H).

20 Beispiel 17a und 17b:

(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(1-pentynyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 17a und

(-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(1-pentynyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 17b

25 Das unter Beispiel 17 erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 3a und 3b getrennt.

3a: $[\alpha]_{20}^D = +27.4^\circ$ (CHCl_3 , 21.5 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

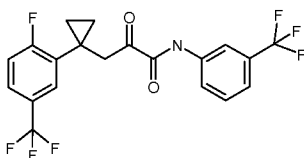
3b: $[\alpha]_{20}^D = -27.1^\circ$ (CHCl_3 , 21.9 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

30

Beispiel 18:

rac-2-{Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (3-trifluormethylphenyl)amid

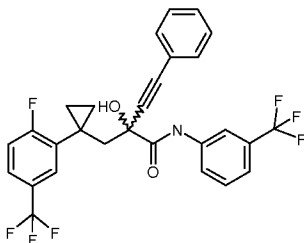
- 5 18a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}(3-trifluormethylphenyl)amid



- Die unter Beispiel 18a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 3-Trifluormethylanilin hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.01 (4H), 3.32 (2H), 7.10 (1H), 7.33 (1H), 7.41-7.53 (3H), 7.73 (1H), 7.92 (1H), 8.73 (1H).

- 15 18b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (3-trifluoromethylphenyl)amid



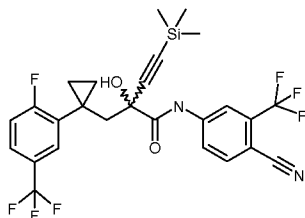
Die unter Beispiel 18b) beschriebene Verbindung wurde aus 18a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

- 20 ¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.87-0.94 (1H), 1.01-1.13 (3H), 2.49 (1H), 2.70 (1H), 3.14 (1H), 7.04 (1H), 7.32-7.51 (8H), 7.68 (2H), 7.82 (1H), 8.61 (1H).

Beispiel 19:

- rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-hydroxyphenylethynyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid**

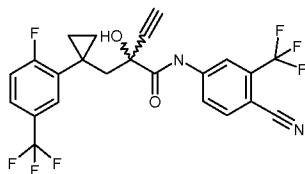
19a) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trimethylsilyl-ethynyl]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



Die unter Beispiel 19a) beschriebene Verbindung wurde aus {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid und Trimethylsilylacetylen in Analogie zu Beispiel 1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.22 (9H), 0.76-0.86 (1H), 0.98-1.14 (3H), 2.28 (1H), 2.74 (1H), 2.87 (1H), 7.08 (1H), 7.42 (1H), 7.61 (1H), 7.80 (2H), 7.92 (1H), 8.85 (1H).

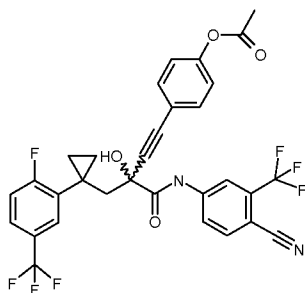
- 10 19b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-ethynyl]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



Die unter Beispiel 19b) beschriebene Verbindung wurde aus 19a) analog zu Beispiel 16b) hergestellt.

- 15 ¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.81-0.88 (1H), 0.92-1.06 (3H), 2.30 (1H), 2.58 (1H), 2.69 (1H), 3.15 (1H), 7.03 (1H), 7.36 (1H), 7.54 (1H), 7.78 (2H), 7.88 (1H), 8.78 (1H).

19c) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-acetoxyphe-nylethynyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



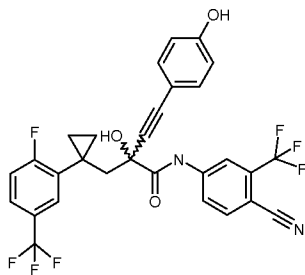
20

Zu einer Lösung Triethylamin (3.9 mL) in THF (7 mL) wurde Palladium (II) acetat (3.7 mg), Triphenylphosphin (8.7 mg) und Kupfer (I) iodid (6.9 mg) addiert. Man ließ 2 Minuten nachrühren. Danach wurde 4-Acetoxiodobenzol (64mg) addiert. Man ließ 5 Minuten nachrühren. Danach wurde die unter 19b) beschriebenen Verbindung (80 mg)

addiert und man ließ man 2 Stunden im Ultraschadbad reagieren. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natruimchloridlösung gewaschen, über Natruimsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert und dann mit HPLC chromatographiert. Man erhielt 23mg Produkt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.88-0.94 (1H), 1.02-1.13 (3H), 2.34 (3H), 2.44 (1H), 2.77 (1H), 3.10 (1H), 7.03-7.10 (3H), 7.34-7.40 (3H), 7.63 (1H), 7.84 (2H), 7.96 (1H), 8.90 (1H).

19d) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-hydroxyphenylethynyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



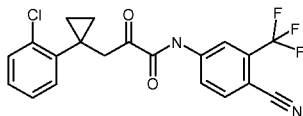
Einer Lösung der unter 19c) beschriebenen Verbindung (18 mg) und Natriumhydrogencarbonat (41 mg) in MeOH (1 mL) wurde 2 Stunden nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde an präperativer DC chromatographiert. Man erhielt 11mg Produkt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.83-0.88 (1H), 0.96-1.09 (3H), 2.38 (1H), 2.71 (1H), 2.98 (1H), 5.17 (1H), 6.75 (2H), 7.01 (1H), 7.21 (2H), 7.32 (1H), 7.58 (1H), 7.79 (2H), 7.91 (1H), 8.87 (1H).

Beispiel 20:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlorophenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

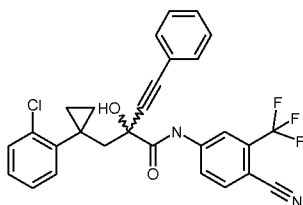
20a) {3-[1-(2-chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}(4-cyano-3-trifluormethyl-phenyl)amid



Die unter Beispiel 20a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 4-Amino-2-trifluormethylbenzonitril hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 300 MHz): 1.02 (4H), 3.36 (2H), 7.15-7.19 (2H), 7.32 (1H), 7.47 (1H), 7.82 (1H), 7.92 (1H), 8.04 (1H), 8.94 (1H).

20b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



Die unter Beispiel 20b) beschriebene Verbindung wurde aus 20a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 0.80-0.88 (1H), 0.96-1.03 (1H), 1.09-1.28 (2H), 2.94 (2H), 7.04-7.14 (2H), 7.27-7.48 (8H), 7.79 (2H), 7.93 (1H), 8.80 (1H).

Beispiel 20c und 20d:

(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 20a und
 (-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 20b

Das unter Beispiel 20b) erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 20c und 20d getrennt.

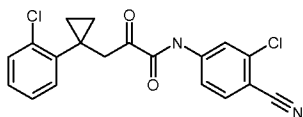
20c: $[\alpha]_{20}^D = +17.9^\circ$ (CHCl_3 , 10.4 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

20d: $[\alpha]_{20}^D = -17.5^\circ$ (CHCl_3 , 10.3 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

Beispiel 21:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (4-cyano-3-chlorphenyl)amid

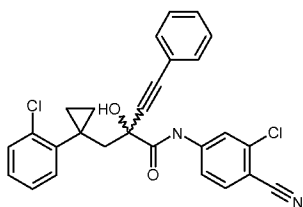
21a) {3-[1-(2-chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}(4-cyano-3-chlorphenyl)amid



Die unter Beispiel 21a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 4-Amino-2-chlorbenzonitril hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.01 (4H), 3.35 (2H), 7.15-7.18 (2H), 7.32 (1H), 7.45-7.53 (2H), 7.64 (1H), 7.91 (1H), 8.81 (1H).

21b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure}-(4-cyano-3-chlorphenyl)amid



Die unter Beispiel 21b) beschriebene Verbindung wurde aus 21a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.83 (1H), 1.00 (1H), 1.08-1.20 (2H), 2.89 (1H), 7.07-7.15 (2H), 7.29-7.49 (8H), 7.59 (1H), 7.81 (1H), 8.86 (1H).

Beispiel 21c und 21d:

(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure}-(4-cyano-3-chlorphenyl)amid 21c und (-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure}-(4-cyano-3-chlorphenyl)amid 21d

Das unter Beispiel 21b) erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 21c und 21d getrennt.

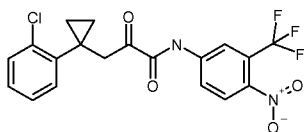
21c: $[\alpha]_{20}^D = +26.9^\circ$ (CHCl₃, 10.3 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

21d: $[\alpha]_{20}^D = -26.5^\circ$ (CHCl₃, 10.4 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

Beispiel 22:

**rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlorophenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure}-
(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)amid**

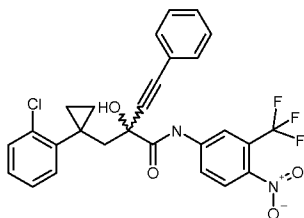
- 5 22a) {3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}(4-nitro-3-trifluormethyl-phenyl)amid



Die unter Beispiel 22a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und
10 4-Nitro-3-trifluormethylanilin hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.07 (4H), 3.41 (2H), 7.20-7.24 (2H), 7.37 (1H), 7.52 (1H), 8.03 (2H), 8.09 (1H), 9.01 (1H).

- 15 22b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-chlorophenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure}-
(4-nitro-3-trifluormethylphenyl)amid

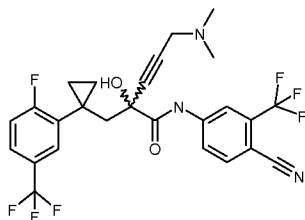


Die unter Beispiel 22b) beschriebene Verbindung wurde aus 22a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

- 20 ¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.85 (1H), 1.01 (1H), 1.12-1.20 (2H), 2.93 (2H), 7.06-7.14 (2H), 7.28-7.48 (7H), 7.87-7.97 (3H), 8.84 (1H).

Beispiel 23:

- 25 **rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-dimethyl-aminopropin]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid**



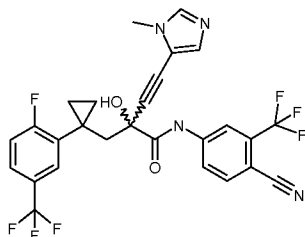
Die unter Beispiel 23 beschriebene Verbindung wurde aus {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid und 3-(N,N-dimethylamino)propin in Analogie zu Beispiel 1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.80-0.87 (1H), 0.93-1.07 (3H), 2.26-2.31 (7H), 2.74 (1H), 3.19 (2H), 7.06 (1H), 7.37 (1H), 7.56 (1H), 7.82 (2H), 7.94 (1H), 9.03 (1H).

10

Beispiel 24:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-ylethynyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



15

Die unter Beispiel 24 beschriebene Verbindung wurde aus {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid und 1-Methyl-1-imidazol-5-ylethin analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.77-0.84 (1H), 0.91-1.05 (3H), 2.28 (1H), 2.81 (1H), 3.57 (3H), 7.01 (1H), 7.09 (1H), 7.28 (1H), 7.38 (1H), 7.52 (1H), 7.73-7.81 (2H), 7.92 (1H), 9.24 (1H).

Beispiel 24a und 24b:

(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-ylethynyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 24a und (-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-ylethynyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 24b

Das unter Beispiel 24 erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 24a und 24b getrennt.

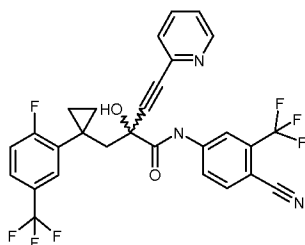
24a: $[\alpha]_{20}^D = +41.7^\circ$ (CHCl_3 , 10.3 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

24b: $[\alpha]_{20}^D = -42.9^\circ$ (CHCl_3 , 10.5 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

5

Beispiel 25:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(2-pyridyl-ethynyl)-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



10

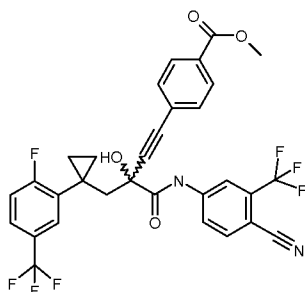
Die unter Beispiel 25 beschriebene Verbindung wurde aus {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid und 2-pyridinylethin analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

15 $^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 0.78-0.83 (1H), 0.92-1.03 (3H), 2.45 (1H), 2.75 (1H), 5.39 (1H), 6.95 (1H), 7.24 (1H), 7.27-7.34 (2H), 7.54 (1H), 7.67 (1H), 7.74 (1H), 7.82 (1H), 7.94 (1H), 8.42 (1H), 9.34 (1H).

20 Beispiel 26:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-carboxy-ethynyl)-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

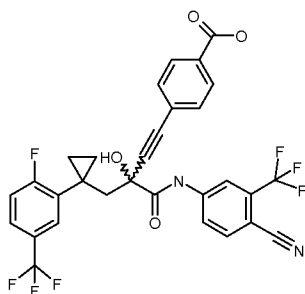
25 26a) **rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-methoxy-carbonylethynyl)-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid**



Die unter Beispiel 26a) beschriebene Verbindung wurde aus 19b) und 4-Iodbenzoesäuremethylester analog zu Beispiel 19c) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.85-0.92 (1H), 0.96-1.06 (3H), 2.44 (1H), 2.62 (1H), 3.18 (1H), 3.92 (3H), 7.01 (1H), 7.21-7.38 (3H), 7.58 (1H), 7.75-7.83 (2H), 7.92 (1H), 7.94 (2H), 8.84 (1H).

26b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-carboxyethynyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



Eine Lösung der unter 26a) beschriebenen Verbindung (40 mg) und Natriumhydroxid (2M aq, 90 µL) in THF (2 mL) und EtOH (1 mL) wurde 16 Stunden bei 23°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit HCl (2N aq, 350 µL) versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde an präparativer DC chromatographiert. Man erhält 15mg Produkt.

¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 0.60-0.66 (1H), 0.94-1.00 (2H), 1.10-1.16 (1H), 2.05 (1H), 2.94 (1H), 7.22 (1H), 7.33 (1H), 7.37 (2H), 7.53-7.67 (2H), 7.88 (2H), 8.04 (2H), 8.20 (1H), 10.67 (1H).

Beispiel 26c und 26d:

(+)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-carboxyethynyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 26c und

(-)-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(4-carboxyethynyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid 26d

Das unter Beispiel 26b erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 26c und 26d getrennt.

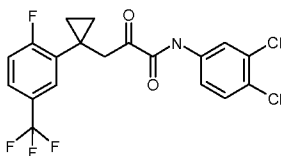
26c: $[\alpha]_{20}^D = +3.8^\circ$ (CHCl₃, 5.2 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

26d: $[\alpha]_{20}^D = -2.4^\circ$ (CHCl₃, 5.2 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

Beispiel 27:

rac-2-{Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenyl]}-propionsäure}{3,4-dichlorphenyl)amid

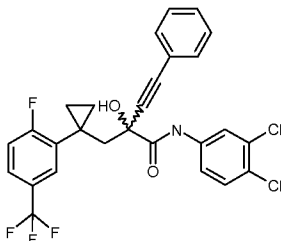
- 5 27a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}{3,4-dichlorphenyl)amid



- Die unter Beispiel 27a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 3,4-Dichloranilin hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.00 (4H), 3.30 (2H), 7.09 (1H), 7.40 (2H), 7.48 (1H), 7.71 (1H), 7.84 (1H), 8.62 (1H).

- 15 27b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]}-propionsäure}{3,4-dichlorphenyl)amid



Die unter Beispiel 27b) beschriebene Verbindung wurde aus 27a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

- 20 ¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.90-0.94 (1H), 1.02-1.13 (3H), 2.49 (1H), 2.65 (1H), 3.06 (1H), 7.05 (1H), 7.32-7.43 (8H), 7.67 (1H), 7.77 (1H), 8.52 (1H).

Beispiel 27c und 27d:

- (+)-2-{Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenyl]}-propionsäure}{3,4-dichlorphenyl)amid 27c und
 25 (-)-2-{Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]}-propionsäure}{3,4-dichlorphenyl)amid 27d

Das unter Beispiel 27b) erhaltene racemische Gemisch wurde durch präparative chirale HPLC (Säule Chiralpak AD 250x10 mm) in die Enantiomeren 27c und 27d getrennt.

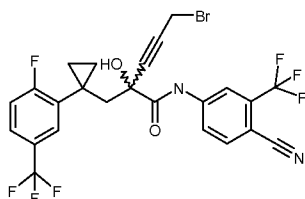
- 30 **27c:** [α]₂₀^D = +15.4° (CHCl₃, 9.1 mg/1 mL; λ=589 nm)

27d: $[\alpha]_{20}^D = -15.9^\circ$ (CHCl_3 , 10.1 mg/1 mL; $\lambda=589$ nm)

Beispiel 28:

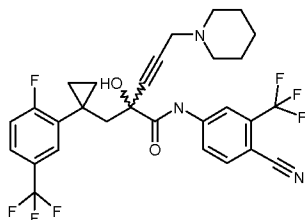
rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-(1-piperidenyl)propinyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

28a) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-bromopropinyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



- 10 Zu einer Lösung von 320 μl Diisopropylamin in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde bei -30°C n-Butyllithium (170 μl , 1,6 M in Hexan) addiert. Man ließ 30 Minuten bei dieser Temperatur nachrühren und nach -78°C abgekühlt. Dann tropfte man eine Lösung 3-Brompropin (170 μL) in 4 mL Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ 1 Stunde bei dieser Temperatur nachrühren und tropfte dann eine Lösung {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid (530 mg) in 4 ml Tetrahydrofuran hinzu. Anschließend ließ man ca. 3 h bei dieser Temperatur nachrühren. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 184 mg Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$ (ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 0.83-0.88 (1H), 0.93-1.06 (3H), 2.28 (1H), 2.64 (1H), 2.99 (1H), 3.80 (2H), 7.07 (1H), 7.39 (1H), 7.59 (1H), 7.78 (2H), 7.90 (1H), 8.75 (1H).

- 25 28b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-(1-piperidenyl)propinyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



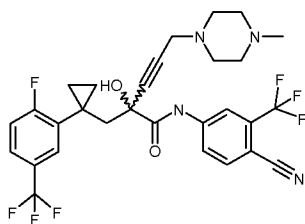
Zu einer Suspension der unter 28a) beschriebenen Verbindung (50 mg) und Kaliumcarbonat (24 mg) in Dimethylformamid (2 mL) wurde Piperidin (17 µL) addiert. Man ließ 2 Stunden nachgerühren. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde an präperativer DC chromatographiert. Man erhielt 37mg Produkt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.76-0.81 (1H), 0.89-1.02 (3H), 1.41 (2H), 1.57 (4H), 2.24 (1H), 2.42 (4H), 2.68 (1H), 3.15 (2H), 7.02 (1H), 7.34 (1H), 7.52 (1H), 7.77 (2H), 7.87 (1H), 8.95 (1H).

10

Beispiel 29:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-(4-methyl-1-piperazinyl)propin)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



15

Die unter Beispiel 29 beschriebene Verbindung wurde aus rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-bromopropinyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid (siehe Beispiel 28a) und 1-Methylpiperazin in analog zu Beispiel 28b) hergestellt.

20

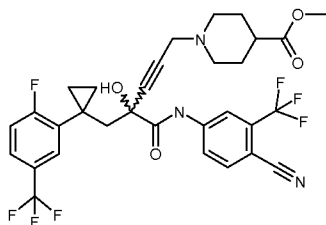
¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.75-0.83 (1H), 0.90-1.03 (3H), 1.86 (4H), 2.24 (1H), 2.28 (3H), 2.55 (4H), 2.72 (1H), 3.26 (2H), 7.01 (1H), 7.32 (1H), 7.51 (1H), 7.78 (2H), 7.88 (1H), 8.95 (1H).

Beispiel 30:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-(4-carboxy-piperidin-1-yl)propinyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

30a) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-(4-carboxy-methylpiperidin-1-yl)propinyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

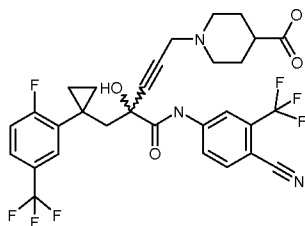
30



- Die unter Beispiel 30a beschriebene Verbindung wurde aus rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-bromopropinyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid und Piperidine-4-carboxylsäuremethylester in Analogie zu
- 5 Beispiel 28b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.77-0.82 (1H), 0.91-1.02 (3H), 1.72-1.80 (2H), 1.91 (2H), 2.15 (2H), 2.23 (1H), 2.30-2.25 (1H), 2.70 (1H), 2.82 (2H), 3.19 (2H), 3.67 (3H), 7.02 (1H), 7.33 (1H), 7.52 (1H), 7.77 (2H), 7.88 (1H), 8.93 (1H).

- 10 30b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-(4-carboxypiperidin-1-yl)propinyl)]-propionsäure}(4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



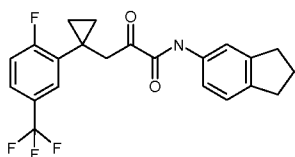
Die unter Beispiel 30b) beschriebene Verbindung wurde aus 30a) analog zu Beispiel 26b) hergestellt.

- 15 ¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.76 (1H), 0.86 (1H), 0.94 (1H), 1.03 (1H), 1.72 (2H), 1.98 (2H), 2.15-2.26 (4H), 2.58 (1H), 3.15-3.29 (4H), 6.92 (1H), 7.25-7.28 (1H), 7.50 (1H), 7.73 (1H), 7.95 (2H), 9.71 (1H).

Beispiel 31:

- 20 rac-2-{Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure}(5-indanyl)amid

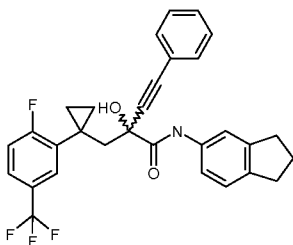
31a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure} (5-indanyl)-amid



Die unter Beispiel 31a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 5-Aminoindan hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.99 (4H), 2.07 (2H), 2.88 (4H), 3.32 (2H), 7.09 (1H), 7.18 (1H), 7.25-7.28 (1H), 7.45-7.51 (2H), 7.73 (1H), 8.57 (1H).

31b) rac-2-{Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (5-indanyl)amid



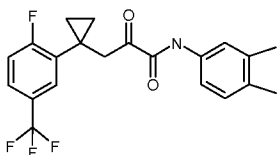
Die unter Beispiel 31b) beschriebene Verbindung wurde aus 31a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.84-1.08 (4H), 2.08 (2H), 2.45 (1H), 2.54 (1H), 2.89 (4H), 3.19 (1H), 6.99 (1H), 7.17 (2H), 7.28-7.34 (6H), 7.43 (1H), 7.64 (1H), 8.32 (1H).

15 Beispiel 32:

rac-2-{Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure}(3,4-dimethylphenyl)amid

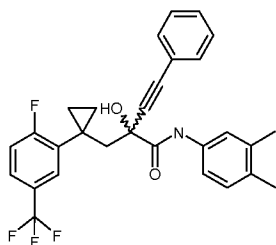
32a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}(3,4-dimethylphenyl)amid



Die unter Beispiel 32a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 3,4-Dimethylanilin hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 0.99 (4H), 2.23 (3H), 2.25 (3H), 3.32 (2H), 7.06-7.11 (2H), 7.31 (1H), 7.36 (1H), 7.48 (1H), 7.73 (1H), 8.53 (1H).

32b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure}(3,4-dimethylphenyl)amid



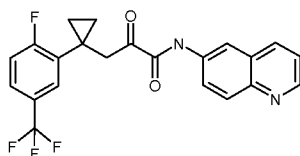
Die unter Beispiel 32b) beschriebene Verbindung wurde aus 32a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.86 (1H), 0.94 (1H), 0.98-1.05 (2H), 2.23 (3H), 2.25 (3H), 2.45 (1H), 2.53 (1H), 3.18 (1H), 6.99 (1H), 7.08 (1H), 7.23-7.33 (8H), 7.64 (1H), 8.28 (1H).

Beispiel 33:

rac-2-{Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure}(6-quinolinyl)amid

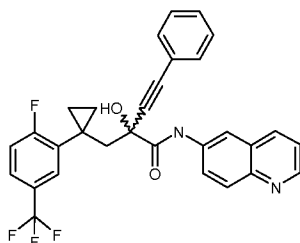
33a) {3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure}(6-quinolinyl)amid



Die unter Beispiel 33a) beschriebene Verbindung wurde analog zum unter Beispiel 1a) beschriebenen Verfahren aus 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 6-Aminochinolin hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 300 MHz): 1.02 (4H), 3.37 (2H), 7.10 (1H), 7.41 (1H), 7.49 (1H), 7.66 (1H), 7.75 (1H), 8.11 (2H), 8.37 (1H), 8.85-8.87 (2H).

33b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylethynyl]-propionsäure} (6-quinolinyl)amid



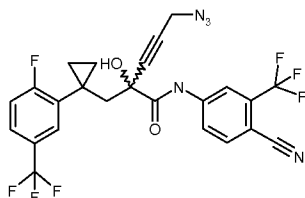
Die unter Beispiel 33b) beschriebene Verbindung wurde aus 33a) analog zu Beispiel 1b) hergestellt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.86-1.09 (4H), 2.52 (1H), 2.66 (1H), 3.74 (1H), 6.97 (1H), 7.28-7.41 (7H), 7.56 (1H), 7.66 (1H), 8.05 (1H), 8.12 (1H), 8.29 (1H), 8.74 (1H), 8.83 (1H).

Beispiel 34:

rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-amino-propinyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid

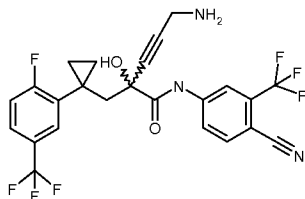
34a) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-azidopropinyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



Zu einer Lösung der unter 28a) beschriebenen Verbindung (130 mg) in Dimethylformamid (2 mL) wurde Natriumazid (28 mg) addiert. Man ließ 4 Stunden nachgerühren. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mit Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 86mg Produkt.

¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 0.82-1.03 (4H), 2.32 (1H), 2.68 (1H), 3.12 (1H), 3.85 (2H), 7.06 (1H), 7.38 (1H), 7.56 (1H), 7.77 (2H), 7.88 (1H), 8.76 (1H).

34b) rac-{2-Hydroxy-3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-(3-amino-propinyl)]-propionsäure} (4-cyano-3-trifluormethylphenyl)amid



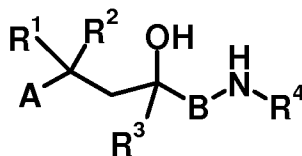
Zu einer Lösung der unter 34a) beschriebenen Verbindung (73 mg) in Tetrahydrofuran (2 mL) und Wasser (20 µL) wurde Triphenylphosphin (42 mg) addiert. Man ließ 7.5 Stunden nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die

vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt wurde mit Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 12mg Produkt.

- 5 ^1H -NMR (ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 0.83 (1H), 0.92-1.00 (3H), 2.28 (1H), 2.60 (1H), 3.36 (2H), 7.04 (1H), 7.35 (1H), 7.53 (1H), 7.78 (2H), 7.91 (1H), 8.97 (1H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst



5

(1),

worin

 R^1 und R^2

unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine verzweigte oder unverzweigte C₁-C₅- Alkylgruppe, ferner gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern bilden,

 $10 \quad \mathbb{R}^3$ $\mathbb{R}^3$

ein Rest $C\equiv C-R^a$, wobei

 R^a

ein Wasserstoff oder ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit K substituiertes C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, 3-8-gliedriges Heterocycloalkyl oder ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit L substituiertes C₆-C₁₂-Aryl oder 3-8-gliedriges Heteroaryl oder Silicium bedeutet.

15

K

ein Cyano, Halogen, Hydroxy, Nitro, Azido, $-C(O)R^b$, CO_2R^b , $-O-R^b$, $-OSiR^bR^cR^d$, $-S-R^b$, $SO_2NR^cR^d$, $-C(O)-NR^cR^d$, $-OC(O)-NR^cR^d$, $-C=NOR^b$, $-NR^cR^d$ oder ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit M substituiertes C_3-C_{10} -Cycloalkyl, 3-8-gliedriges Heterocycloalkyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit L substituiertes C_6-C_{12} -Aryl oder 3-8-gliedriges Heteroaryl ist.

20

L

C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₁-C₆-Perfluoralkyl, C₁-C₆-Perfluoralkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkoxy, (CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, (CH₂)_p-Heterocycloalkyl, (CH₂)_pCN, (CH₂)_pHal, (CH₂)_pNO₂, (CH₂)_p-C₆-C₁₂-Aryl, (CH₂)_p-Heteroaryl, -(CH₂)_pPO₃(R^b)₂,

30

5		$-(CH_2)_pNR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eCOR^b$, $-(CH_2)_pNR^eCSR^b$, $-(CH_2)_pNR^eS(O)R^b$, $-(CH_2)_pNR^eS(O)_2R^b$, $-(CH_2)_pNR^eCONR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eCOOR^b$, $-(CH_2)_pNR^eC(NH)NR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eCSNR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eS(O)NR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eS(O)_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_pCOR^b$, $-(CH_2)_pCSR^b$, $-(CH_2)_pS(O)R^b$, $-(CH_2)_pS(O)(NH)R^b$, $-(CH_2)_pS(O)_2R^b$, $-(CH_2)_pS(O)_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_pSO_2OR^b$, 10 $-(CH_2)_pCO_2R^b$, $-(CH_2)_pCONR^cR^d$, $-(CH_2)_pCSNR^cR^d$, $-(CH_2)_pOR^b$, $-(CH_2)_pOCOR^b$, $-(CH_2)_pSR^b$, $-(CH_2)_pCR^b(OH)-R^e$, $-(CH_2)_p-$ $C=NOR^b$, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$, $-O-CH=CH-$ 15 oder $-(CH_2)_{n+2}-$, wobei $n=1$ oder 2 ist und die endständigen Sauerstoffatome und/ oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ringkohlenstoffatomen verknüpft sind, M C_1-C_6 -Alkyl oder eine Gruppe $-COR^b$, CO_2R^b , 20 $-O-R^b$, oder $-NR^cR^d$ bedeutet, wobei
---	--	--

25	R^b	ein Wasserstoff oder eine C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl, C_2-C_8 -Alkynyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_6-C_{12} -Aryl oder C_1-C_3 -Perfluoralkyl und
30	R^c und R^d	unabhängig voneinander ein Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl, C_2-C_8 -Alkynyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_6-C_{12} -Aryl, $C(O)R^b$ oder eine Hydroxygruppe bedeuten, wobei wenn
35	R^c	eine Hydroxygruppe ist, R^d nur ein Wasserstoff, ein C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_8 -Alkenyl, C_2-C_8 -Alkynyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl oder C_6-C_{12} -Aryl sein kann und umgekehrt sowie

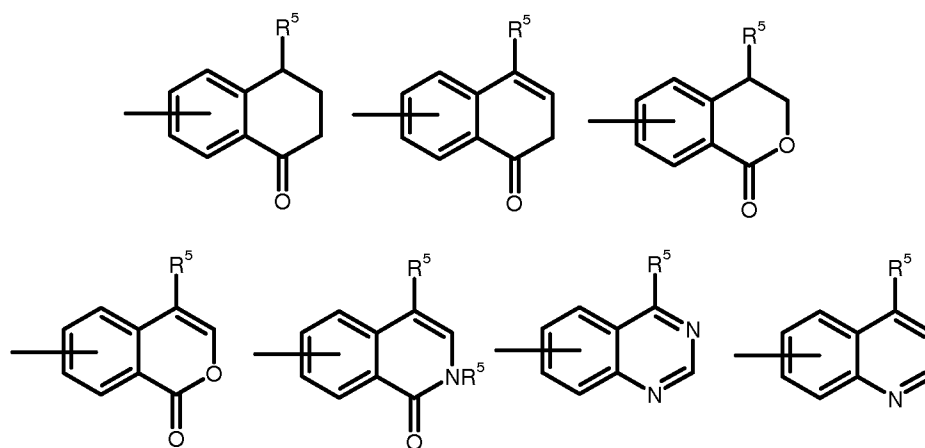
5 R^e ein Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_6 - C_{12} -Aryl bedeutet und
 p ein ganzzahliger Wert von von 0- 6 sein kann,

oder

10 R^3 ein Rest $C=C-R^gR^h$, wobei
 R^g und R^h unabhängig voneinander ein Wasserstoff oder ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit X substituiertes C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl oder C_2 - C_8 -Alkynyl ist, worin
 X ein Cyano, Halogen, Hydroxy, Nitro,
 $-C(O)R^b$, CO_2R^b , $-O-R^b$, $-C(O)-NR^cR^d$,
 $-NR^cR^d$ mit den bereits weiter oben genannten Bedeutungen für R^b , R^c und R^d ist und

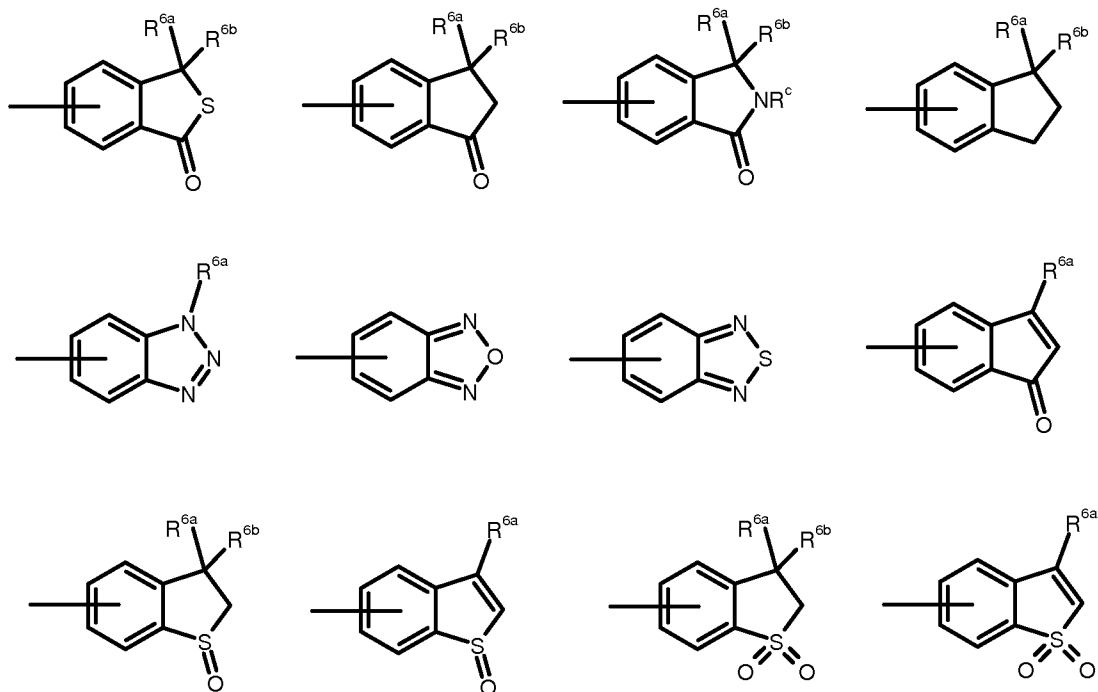
20 R^4 ein gegebenenfalls mit 1-3 Resten gleich oder verschieden substituierter 3-8-gliedriger aromatischer oder heteroaromatischer Mono- oder Bicyclus sein kann oder eine der folgenden Gruppen:

A: 6-Ring/6-Ring-Systeme:



Verknüpfung an Position 5,6,7 oder 8

B: 6-Ring/5-Ring-Systeme:



Verknüpfung an Position 4,5,6 oder 7

5 R^5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 Alkyl, oder C_1 - C_4 Perfluoralkyl sein kann

R^{6a} und R^{6b} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 -Alkyl, eine C_2 - C_4 -Alkenyl oder gemeinsam mit dem Ringkohlenstoffatom einen 3-6-gliedrigen Ring bilden,

10

A ein mono- oder bicyclischer carbocyclischer oder heterocyclischer aromatischer Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann mit C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkynyl, C_1 - C_6 -Perfluoralkyl, C_1 - C_6 -Perfluoralkoxy, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy, $(CH_2)_p$ - C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, $(CH_2)_p$ -Heterocycloalkyl, $(CH_2)_p$ CN, $(CH_2)_p$ Hal, $(CH_2)_p$ NO₂, $(CH_2)_p$ - C_6 - C_{12} -Aryl, $(CH_2)_p$ -Heteroaryl,

15

$-(CH_2)_pPO_3(R^b)_2$, $-(CH_2)_pNR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eCOR^b$, $-(CH_2)_pNR^eCSR^b$,
 $-(CH_2)_pNR^eS(O)R^b$, $-(CH_2)_pNR^eS(O)_2R^b$, $-(CH_2)_pNR^eCONR^cR^d$,
 $-(CH_2)_pNR^eCOOR^b$, $-(CH_2)_pNR^eC(NH)NR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eCSNR^cR^d$,
 $-(CH_2)_pNR^eS(O)NR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eS(O)_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_pCOR^b$,

20

5
 - $(\text{CH}_2)_p\text{CSR}^b$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S(O)}\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S(O)}(\text{NH})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S(O)}_2\text{R}^b$,
 $-(\text{CH}_2)_p\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^c\text{R}^d$,
 $-(\text{CH}_2)_p\text{CSNR}^c\text{R}^d$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^b$, $-(\text{CH}_2)_p\text{CR}^b(\text{OH})-\text{R}^d$,
 $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}=\text{NOR}^b$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder
 $-(\text{CH}_2)_{n+2}-$, wobei $n=1$ oder 2 ist und die endständigen Sauerstoff-
 atome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ring-
 kohlenstoffatomen verknüpft sind oder

10
 A ein Rest $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$, COR^b ,
 oder

15
 A eine Alkenylgruppe $-\text{CR}^5=\text{CR}^6\text{R}^7$, wobei
 R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und
 unabhängig voneinander Wasserstoffatome,
 Halogenatome, Arylreste oder eine unsubstituierte
 oder teilweise oder vollständig fluoridierte C_1-C_5 -
 Alkylgruppe bedeuten oder

20
 A eine Alkinylgruppe $-\text{C}\equiv\text{CR}^5$, mit der für R^5 oben angeführten
 Bedeutung und

B eine Carbonyl- oder eine CH_2 -Gruppe
 bedeuten sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

25
 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander ein
 Wasserstoffatom, ein Methyl- oder Ethylrest sind oder gemeinsam mit dem C-Atom
 der Kette einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern bilden.

30
 3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^1 und R^2 bevorzugt gleichzeitig ein
 Wasserstoffatom, ein Methyl- oder Cyclopropylrest, besonders bevorzugt ein Methyl-
 oder Cyclopropylrest sind.

35
 4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^3 ein Alkinylrest der Formel Rest $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$ mit

- R^a ein gegebenenfalls mit K substituiertes C_1 - C_4 Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, 3-8-gliedriges Heterocycloalkyl oder gegebenenfalls mit L substituiertes C_6 - C_{12} -Aryl oder 3-8-gliedriges Heteroaryl,
- 5 K Cyano, Halogen, Hydroxy, $-O-R^b$, $SO_2NR^cR^d$, $-C(O)-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$ oder ein gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit M substituiertes 3-8-gliedriges Heterocycloalkyl oder ein gegebenenfalls mehrfach, gleich oder verschieden mit L substituiertes Aryl oder Heteroaryl,
- 10 L C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Perfluoralkyl, $(CH_2)_p$ - C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, $(CH_2)_p$ -Heterocycloalkyl, $(CH_2)_pCN$, $(CH_2)_pHal$, $(CH_2)_pNO_2$, $(CH_2)_p$ - C_6 - C_{12} -Aryl, $(CH_2)_p$ -Heteroaryl, $-(CH_2)_pNR^cR^d$, $-(CH_2)_pNR^eS(O)_2R^b$, $-(CH_2)_pS(O)_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_pCONR^cR^d$, $-(CH_2)_pOR^b$, $-(CH_2)_pOCOR^b$, $-(CH_2)_pCR^b(OH)-R^e$, $-(CH_2)_pCO_2R^b$,
- 15 M C_1 - C_4 -Alkyl oder eine Gruppe $-CO_2R^b$, $-O-R^b$ oder $-NR^cR^d$ bedeutet, wobei
- R^b ein Wasserstoff oder eine C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_6 - C_{12} -Aryl oder C_1 - C_3 -Perfluoralkyl und
- 20 R^c und R^d unabhängig voneinander ein Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_6 - C_{12} -Aryl, $C(O)R^b$ oder eine Hydroxygruppe bedeuten, wobei wenn
- R^c eine Hydroxygruppe ist,
- R^d ein Wasserstoff, ein C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkinyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl oder C_6 - C_{12} -Aryl sein kann und
- 25 umgekehrt sowie
- R^e ein Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, oder C_6 - C_{12} -Aryl bedeutet und
- 30 p eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, worin R^a ein gegebenenfalls mit K substituierter C_1 - C_4 -Alkylrest, ein gegebenenfalls mit L substituierter Phenyl- oder Hetarylrest ist.
- 35 6. Verbindungen nach Anspruch 5, worin L ein Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Acetoxy, Hydroxy-, Carboxyl- oder Carboxyalkylrest ist.

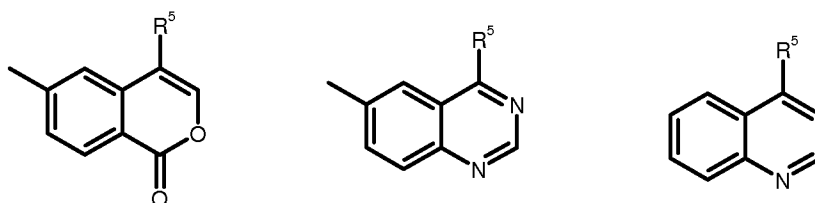
7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^4 bevorzugt ein Phenylring, besonders bevorzugt ein mit 1-3 Resten gleich oder verschieden substituierter Phenylring ist.

5 8. Verbindungen nach Anspruch 7, worin der Phenylring bevorzugt mit Nitro, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Cyano, Chlor, Fluor, Methyl substituiert ist.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^4 bevorzugt eine der folgenden Gruppen ist

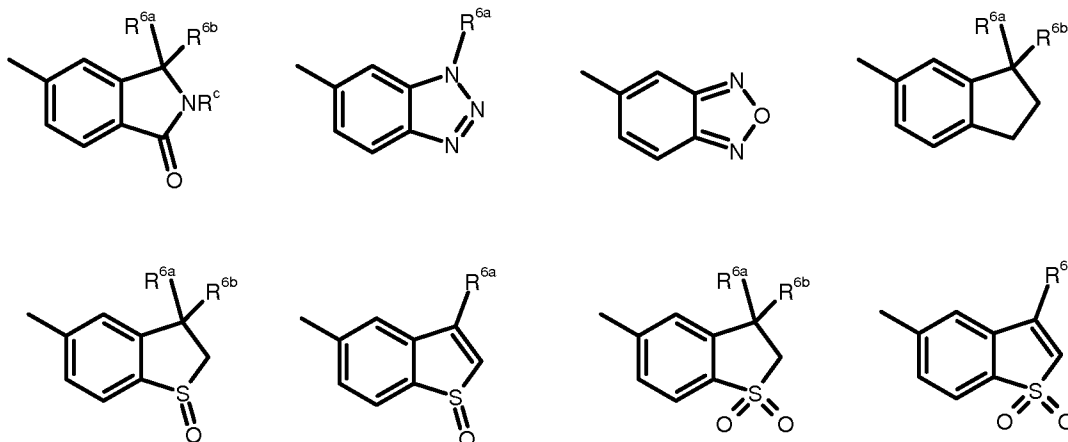
10

A: 6-Ring/6-Ring-Systeme:



oder

B: 6-Ring/5-Ring-Systeme:



15

worin R^5 sowie R^{6a} und R^{6b} die im Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A bevorzugt mit folgenden Resten substituiert sein kann: C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_6 -Perfluoralkyl, C_1 - C_6 -Perfluoralkoxy, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkoxy, $(CH_2)_p$ - C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, $(CH_2)_p$ -Heterocycloalkyl, $(CH_2)_p$ CN, $(CH_2)_p$ Hal, $(CH_2)_p$ NO₂, $(CH_2)_p$ - C_6 - C_{12} -Aryl, $(CH_2)_p$ -Heteroaryl, $-(CH_2)_p$ NR^cR^d, $-(CH_2)_p$ NR^eCOR^b, $-(CH_2)_p$ NR^eS(O)₂R^b, $-(CH_2)_p$ NR^eCONR^cR^d,

20

- $-(CH_2)_pNR^eS(O)_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_pCOR^b$, $-(CH_2)_pCSR^b$, $-(CH_2)_pS(O)(NH)R^b$,
 $-(CH_2)_pS(O)_2R^b$, $-(CH_2)_pS(O)_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_pCO_2R^b$, $-(CH_2)_pCONR^cR^d$, $-(CH_2)_pOR^b$,
 $-(CH_2)_pSR^b$, $-(CH_2)_pCR^b(OH)-R^d$, $-(CH_2)_p-C=NOR^b$, $-O-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-CH_2-$,
 $-O-CH=CH-$ oder $-(CH_2)_{n+2}-$, wobei $n=1$ oder 2 ist und die endständigen
 5 Sauerstoffatome und/oder Kohlenstoffatome mit direkt benachbarten Ringkohlenstoffatomen verknüpft sind.

11. Verbindungen nach Anspruch 10, worin A besonders bevorzugt mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_2 -Perfluoralkyl, C_1 - C_2 -Perfluoralkoxy, $(CH_2)_pCN$, $(CH_2)_pHal$, $-(CH_2)_pNR^cR^d$,
 10 $-(CH_2)_pS(O)(NH)R^b$, $-(CH_2)_pS(O)_2R^b$, $-(CH_2)_pS(O)_2NR^cR^d$, $-(CH_2)_pOR^b$ oder $-(CH_2)_pSR^b$ substituiert ist und p sowie R^b , R^c und R^d die im Anspruch 1 genannten Bedeutung haben.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, worin A bevorzugt ein unsubstituierter Phenylring ist.
 15

13. Verbindungen nach Anspruch 11, worin A bevorzugt ein ein- oder zweifach, gleich oder verschieden mit Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy substituiertem Phenylring ist.

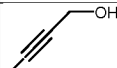
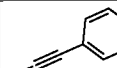
- 20 14. Verbindungen nach Anspruch 1, worin B eine Carbonylgruppe ist.

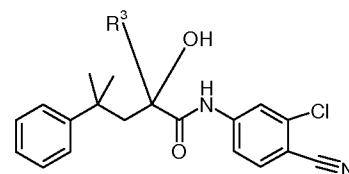
15. Verbindungen nach Anspruch 1, worin B eine Gruppe $-CH_2-$ ist.

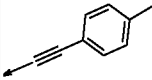
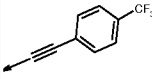
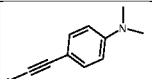
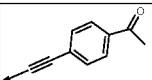
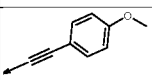
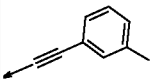
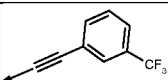
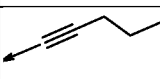
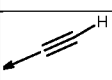
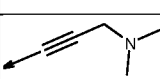
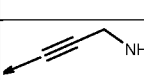
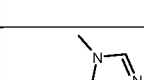
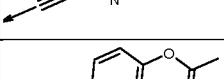
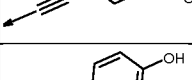
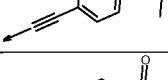
16. Verbindungen nach Anspruch 1, worin p bevorzugt 0 oder 1 ist.
 25

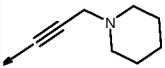
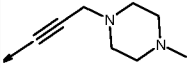
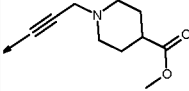
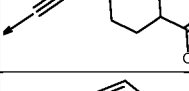
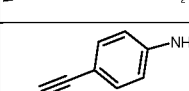
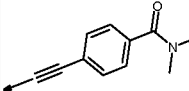
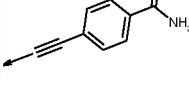
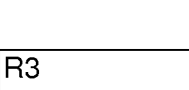
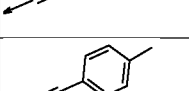
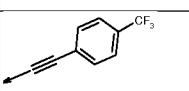
17. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 16, nämlich

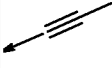
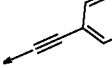
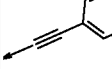
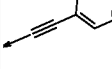
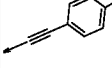
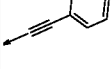
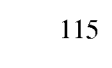
Die nachstehend genannten Verbindungen sowie deren Verwendung sind erfindungsgemäß bevorzugt:

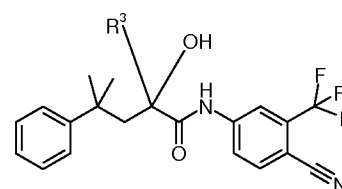
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1	rac	
2	+	
3	-	
4	rac	
5	+	
6	-	
7	rac	
8	+	
9	-	

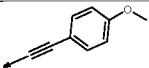
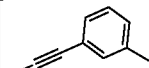
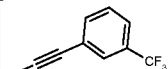
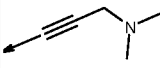
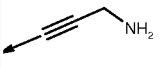
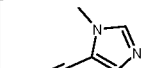
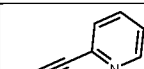
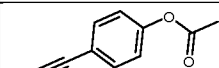
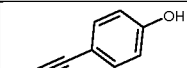
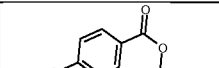
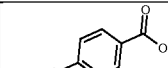
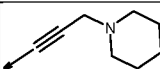
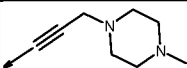
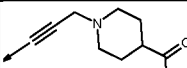
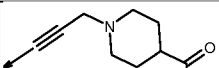


10	rac	
11	+	
12	-	
13	rac	
14	+	
15	-	
16	rac	
17	+	
18	-	
19	rac	
20	+	
21	-	
22	rac	
23	+	
24	-	
25	rac	
26	+	
27	-	
28	rac	
29	+	
30	-	
31	rac	
32	+	
33	-	
34	rac	
35	+	
36	-	
37	rac	
38	+	
39	-	
40	rac	
41	+	
42	-	
43	rac	
44	+	
45	-	
46	rac	
47	+	
48	-	
49	rac	
50	+	
51	-	
52	rac	
53	+	
54	-	
55	rac	
56	+	
57	-	
58	rac	
59	+	
60	-	

61	rac	
62	+	
63	-	
64	rac	
65	+	
66	-	
67	rac	
68	+	
69	-	
70	rac	
71	+	
72	-	
73	rac	
74	+	
75	-	
76	rac	
77	+	
78	-	
79	rac	
80	+	
81	-	
82	rac	
83	+	
84	-	
85	rac	
86	+	
87	-	

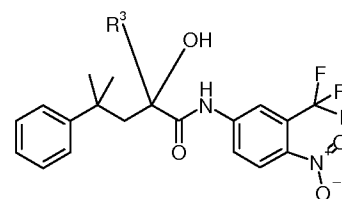
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
88	rac	
89	+	
90	-	
91	rac	
92	+	
93	-	
94	rac	
95	+	
96	-	
97	rac	
98	+	
99	-	
100	rac	
101	+	
102	-	
103	rac	
104	+	
105	-	
106	rac	
107	+	
108	-	

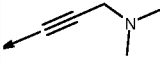
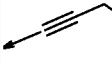
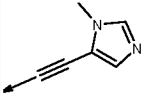
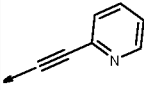
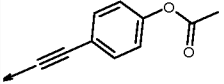
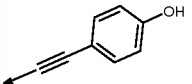
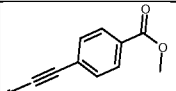
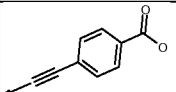
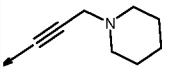
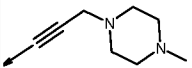
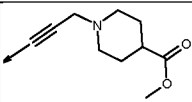
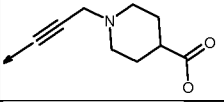
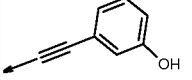
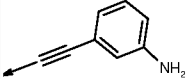
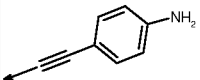
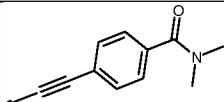


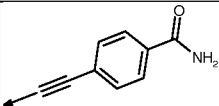
109	rac	
110	+	
111	-	
112	rac	
113	+	
114	-	
115	rac	
116	+	
117	-	
118	rac	
119	+	
120	-	
121	rac	
122	+	
123	-	
124	rac	
125	+	
126	-	
127	rac	
128	+	
129	-	
130	rac	
131	+	
132	-	
133	rac	
134	+	
135	-	
136	rac	
137	+	
138	-	
139	rac	
140	+	
141	-	
142	rac	
143	+	
144	-	
145	rac	
146	+	
147	-	
148	rac	
149	+	
150	-	
151	rac	
152	+	
153	-	
154	rac	
155	+	
156	-	
157	rac	
158	+	
159	-	

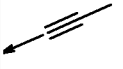
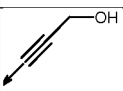
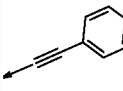
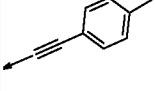
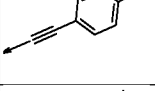
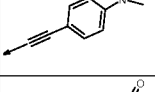
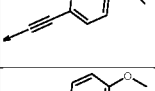
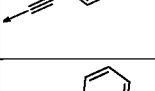
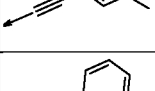
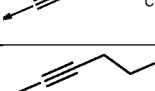
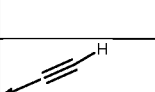
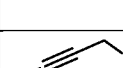
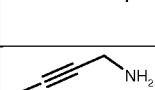
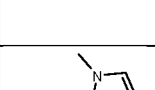
160	rac	
161	+	
162	-	
163	rac	
164	+	
165	-	
166	rac	
167	+	
168	-	
169	rac	
170	+	
171	-	
172	rac	
173	+	
174	-	

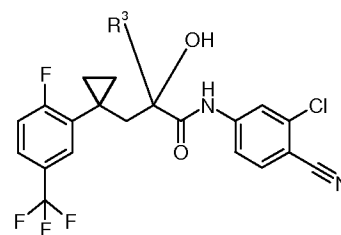
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
175	rac	
176	+	
177	-	
178	rac	
179	+	
180	-	
181	rac	
182	+	
183	-	
184	rac	
185	+	
186	-	
187	rac	
188	+	
189	-	
190	rac	
191	+	
192	-	
193	rac	
194	+	
195	-	
196	rac	
197	+	
198	-	
199	rac	
200	+	
201	-	
202	rac	
203	+	
204	-	
205	rac	
206	+	
207	-	

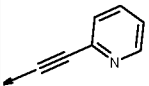
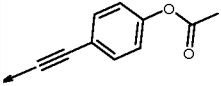
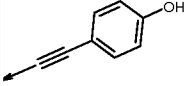
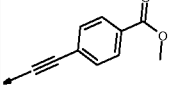
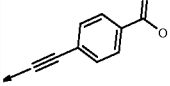
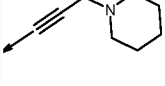
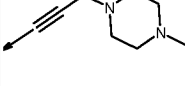
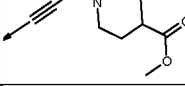
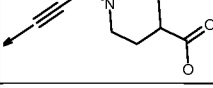
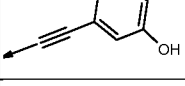
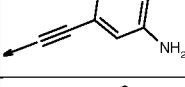
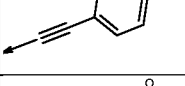
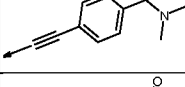
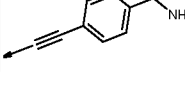


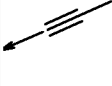
208	rac	
209	+	
210	-	
211	rac	
212	+	
213	-	
214	rac	
215	+	
216	-	
217	rac	
218	+	
219	-	
220	rac	
221	+	
222	-	
223	rac	
224	+	
225	-	
226	rac	
227	+	
228	-	
229	rac	
230	+	
231	-	
232	rac	
233	+	
234	-	
235	rac	
236	+	
237	-	
238	rac	
239	+	
240	-	
241	rac	
242	+	
243	-	
244	rac	
245	+	
246	-	
247	rac	
248	+	
249	-	
250	rac	
251	+	
252	-	
253	rac	
254	+	
255	-	
256	rac	
257	+	
258	-	

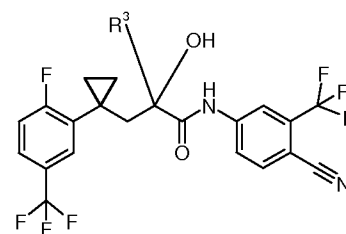
259	rac	
260	+	
261	-	

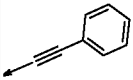
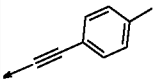
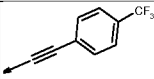
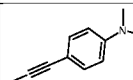
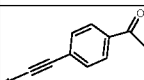
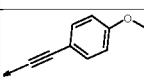
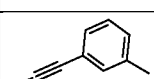
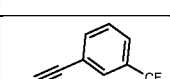
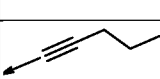
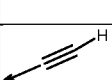
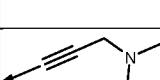
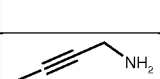
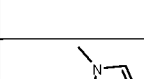
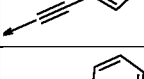
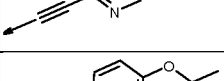
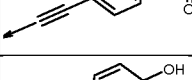
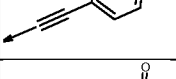
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
262	rac	
263	+	
264	-	
265	rac	
266	+	
267	-	
268	rac	
269	+	
270	-	
271	rac	
272	+	
273	-	
274	rac	
275	+	
276	-	
277	rac	
278	+	
279	-	
280	rac	
281	+	
282	-	
283	rac	
284	+	
285	-	
286	rac	
287	+	
288	-	
289	rac	
290	+	
291	-	
292	rac	
293	+	
294	-	
295	rac	
296	+	
297	-	
298	rac	
299	+	
300	-	
301	rac	
302	+	
303	-	
304	rac	
305	+	
306	-	

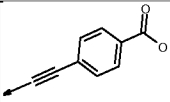
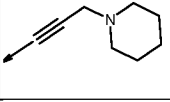
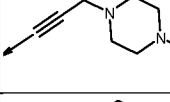
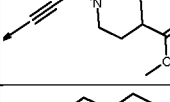
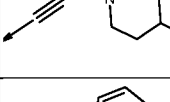
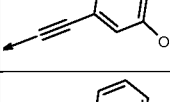
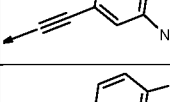
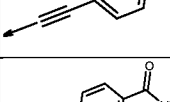
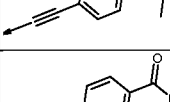
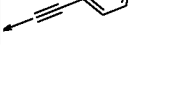


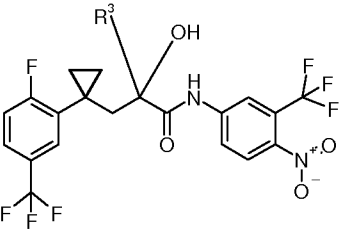
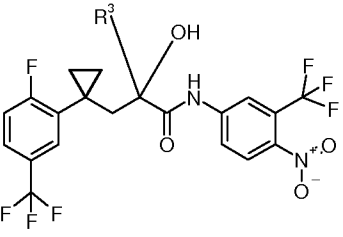
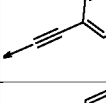
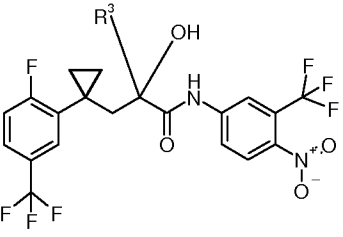
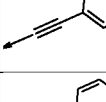
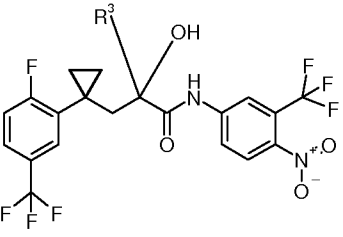
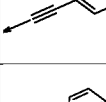
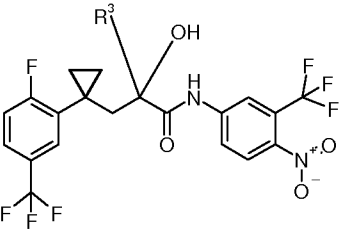
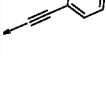
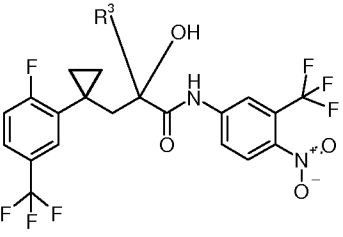
307	rac	
308	+	
309	-	
310	rac	
311	+	
312	-	
313	rac	
314	+	
315	-	
316	rac	
317	+	
318	-	
319	rac	
320	+	
321	-	
322	rac	
323	+	
324	-	
325	rac	
326	+	
327	-	
328	rac	
329	+	
330	-	
331	rac	
332	+	
333	-	
334	rac	
335	+	
336	-	
337	rac	
338	+	
339	-	
340	rac	
341	+	
342	-	
343	rac	
344	+	
345	-	
346	rac	
347	+	
348	-	

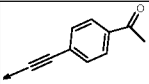
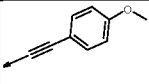
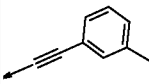
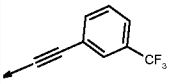
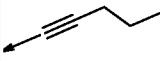
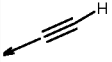
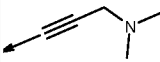
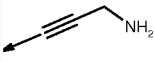
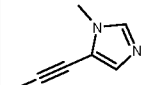
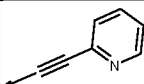
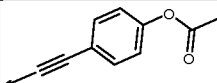
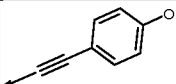
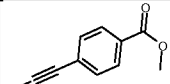
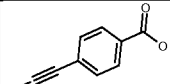
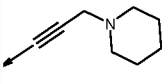
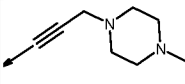
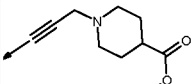
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
349	rac	
350	+	
351	-	
352	rac	
353	+	
354	-	

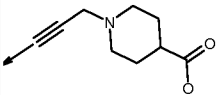
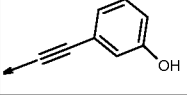
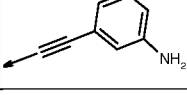
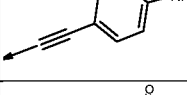
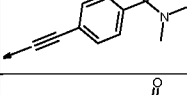
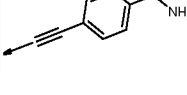


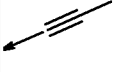
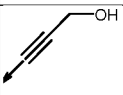
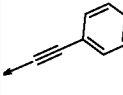
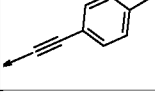
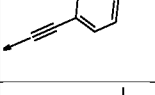
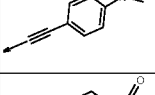
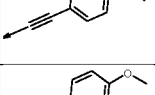
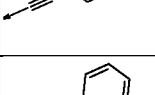
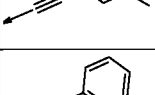
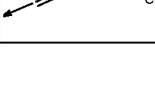
355	rac	
356	+	
357	-	
358	rac	
359	+	
360	-	
361	rac	
362	+	
363	-	
364	rac	
365	+	
366	-	
367	rac	
368	+	
369	-	
370	rac	
371	+	
372	-	
373	rac	
374	+	
375	-	
376	rac	
377	+	
378	-	
379	rac	
380	+	
381	-	
382	rac	
383	+	
384	-	
385	rac	
386	+	
387	-	
388	rac	
389	+	
390	-	
391	rac	
392	+	
393	-	
394	rac	
395	+	
396	-	
397	rac	
398	+	
399	-	
400	rac	
401	+	
402	-	
403	rac	
404	+	
405	-	

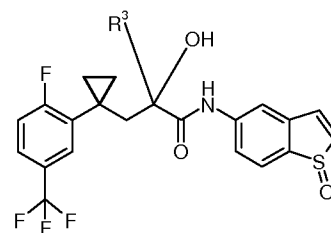
406	rac	
407	+	
408	-	
409	rac	
410	+	
411	-	
412	rac	
413	+	
414	-	
415	rac	
416	+	
417	-	
418	rac	
419	+	
420	-	
421	rac	
422	+	
423	-	
424	rac	
425	+	
426	-	
427	rac	
428	+	
429	-	
430	rac	
431	+	
432	-	
433	rac	
434	+	
435	-	

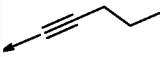
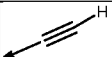
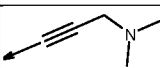
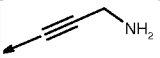
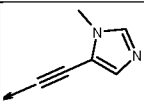
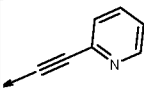
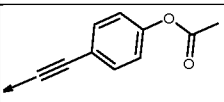
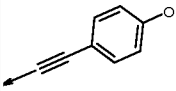
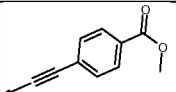
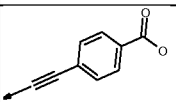
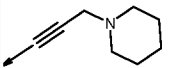
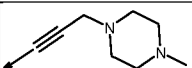
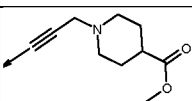
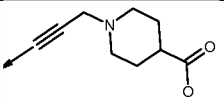
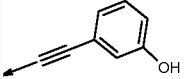
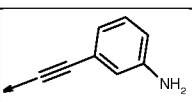
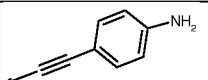
Nr	racemisch Enantiomer	oder	R3
436	rac		
437	+		
438	-		
439	rac		
440	+		
441	-		
442	rac		
443	+		
444	-		
445	rac		
446	+		
447	-		
448	rac		
449	+		
450	-		
451	rac		
452	+		
453	-		

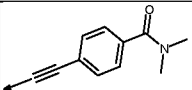
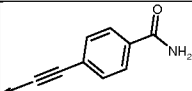
454	rac	
455	+	
456	-	
457	rac	
458	+	
459	-	
460	rac	
461	+	
462	-	
463	rac	
464	+	
465	-	
466	rac	
467	+	
468	-	
469	rac	
470	+	
471	-	
472	rac	
473	+	
474	-	
475	rac	
476	+	
477	-	
478	rac	
479	+	
480	-	
481	rac	
482	+	
483	-	
484	rac	
485	+	
486	-	
487	rac	
488	+	
489	-	
490	rac	
491	+	
492	-	
493	rac	
494	+	
495	-	
496	rac	
497	+	
498	-	
499	rac	
500	+	
501	-	
502	rac	
503	+	
504	-	

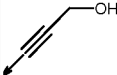
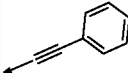
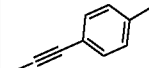
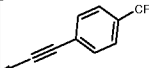
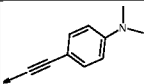
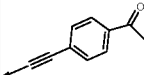
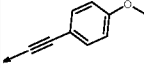
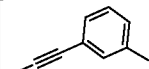
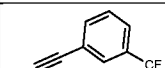
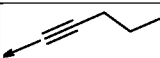
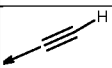
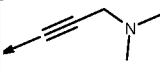
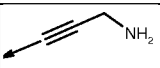
505	rac	
506	+	
507	-	
508	rac	
509	+	
510	-	
511	rac	
512	+	
513	-	
514	rac	
515	+	
516	-	
517	rac	
518	+	
519	-	
520	rac	
521	+	
522	-	

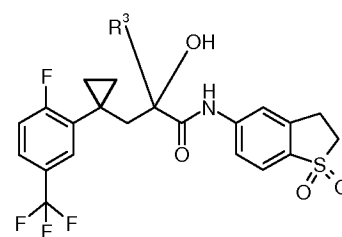
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
523	rac	
524	+	
525	-	
526	rac	
527	+	
528	-	
529	rac	
530	+	
531	-	
532	rac	
533	+	
534	-	
535	rac	
536	+	
537	-	
538	rac	
539	+	
540	-	
541	rac	
542	+	
543	-	
544	rac	
545	+	
546	-	
547	rac	
548	+	
549	-	
550	rac	
551	+	
552	-	

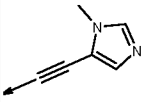
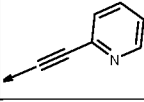
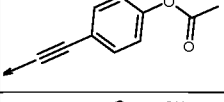
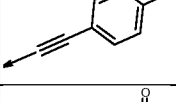
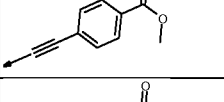
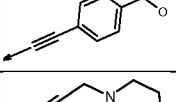
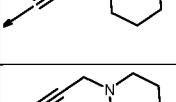
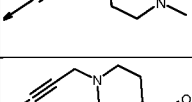
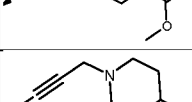
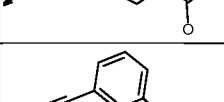
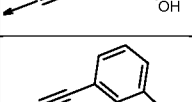
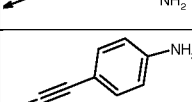
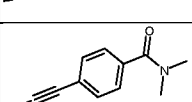
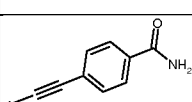
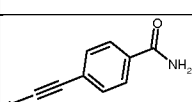


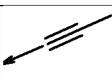
553	rac	
554	+	
555	-	
556	rac	
557	+	
558	-	
559	rac	
560	+	
561	-	
562	rac	
563	+	
564	-	
565	rac	
566	+	
567	-	
568	rac	
569	+	
570	-	
571	rac	
572	+	
573	-	
574	rac	
575	+	
576	-	
577	rac	
578	+	
579	-	
580	rac	
581	+	
582	-	
583	rac	
584	+	
585	-	
586	rac	
587	+	
588	-	
589	rac	
590	+	
591	-	
592	rac	
593	+	
594	-	
595	rac	
596	+	
597	-	
598	rac	
599	+	
600	-	
601	rac	
602	+	
603	-	

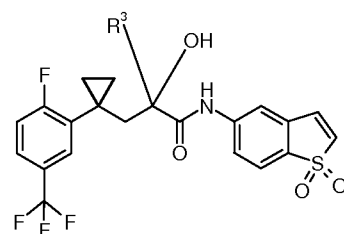
604	rac	
605	+	
606	-	
607	rac	
608	+	
609	-	

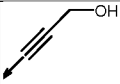
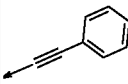
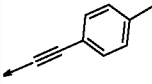
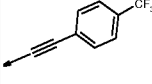
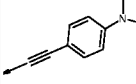
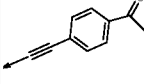
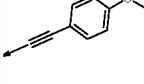
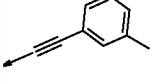
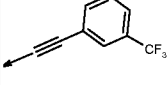
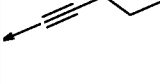
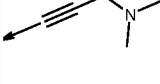
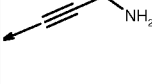
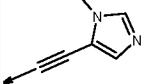
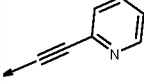
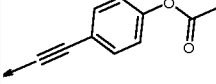
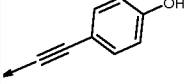
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
610	rac	
611	+	
612	-	
613	rac	
614	+	
615	-	
616	rac	
617	+	
618	-	
619	rac	
620	+	
621	-	
622	rac	
623	+	
624	-	
625	rac	
626	+	
627	-	
628	rac	
629	+	
630	-	
631	rac	
632	+	
633	-	
634	rac	
635	+	
636	-	
637	rac	
638	+	
639	-	
640	rac	
641	+	
642	-	
643	rac	
644	+	
645	-	
646	rac	
647	+	
648	-	
649	rac	
650	+	
651	-	

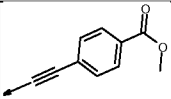
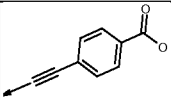
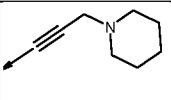
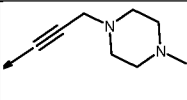
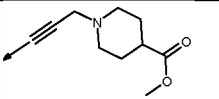
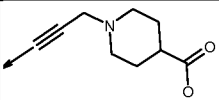
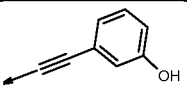
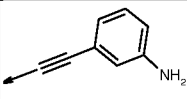
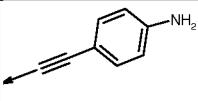
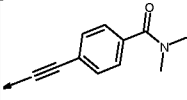
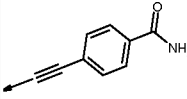


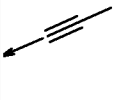
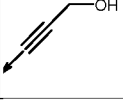
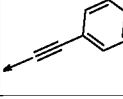
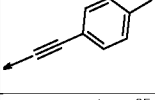
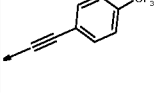
652	rac	
653	+	
654	-	
655	rac	
656	+	
657	-	
658	rac	
659	+	
660	-	
661	rac	
662	+	
663	-	
664	rac	
665	+	
666	-	
667	rac	
668	+	
669	-	
670	rac	
671	+	
672	-	
673	rac	
674	+	
675	-	
676	rac	
677	+	
678	-	
679	rac	
680	+	
681	-	
682	rac	
683	+	
684	-	
685	rac	
686	+	
687	-	
688	rac	
689	+	
690	-	
691	rac	
692	+	
693	-	
694	rac	
695	+	
696	-	

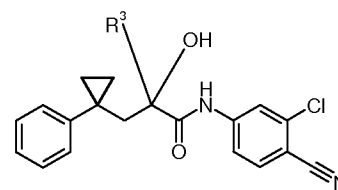
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
697	rac	
698	+	
699	-	

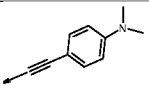
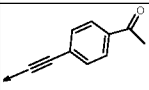
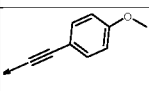
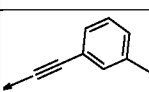
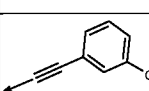
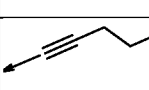
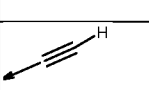
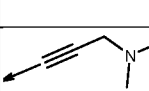
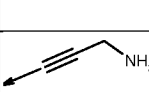
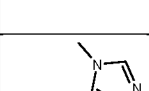
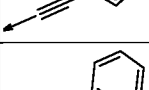
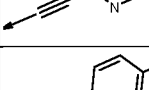
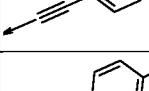
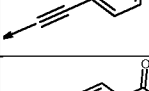
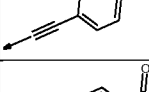
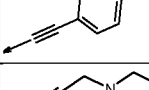
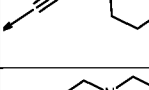


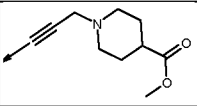
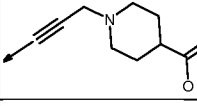
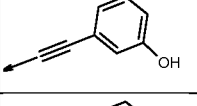
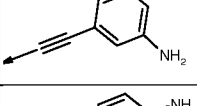
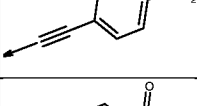
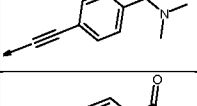
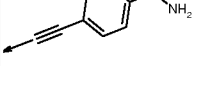
700	rac	
701	+	
702	-	
703	rac	
704	+	
705	-	
706	rac	
707	+	
708	-	
709	rac	
710	+	
711	-	
712	rac	
713	+	
714	-	
715	rac	
716	+	
717	-	
718	rac	
719	+	
720	-	
721	rac	
722	+	
723	-	
724	rac	
725	+	
726	-	
727	rac	
728	+	
729	-	
730	rac	
731	+	
732	-	
733	rac	
734	+	
735	-	
736	rac	
737	+	
738	-	
739	rac	
740	+	
741	-	
742	rac	
743	+	
744	-	
745	rac	
746	+	
747	-	
748	rac	
749	+	
750	-	

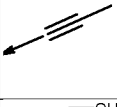
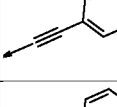
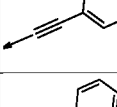
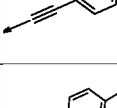
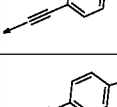
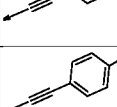
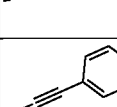
751	rac	
752	+	
753	-	
754	rac	
755	+	
756	-	
757	rac	
758	+	
759	-	
760	rac	
761	+	
762	-	
763	rac	
764	+	
765	-	
766	rac	
767	+	
768	-	
769	rac	
770	+	
771	-	
772	rac	
773	+	
774	-	
775	rac	
776	+	
777	-	
778	rac	
779	+	
780	-	
781	rac	
782	+	
783	-	

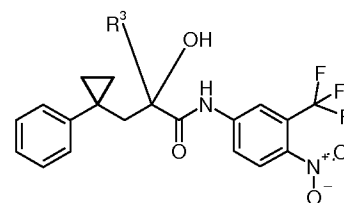
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
784	rac	
785	+	
786	-	
787	rac	
788	+	
789	-	
790	rac	
791	+	
792	-	
793	rac	
794	+	
795	-	
796	rac	
797	+	
798	-	

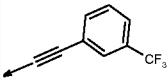
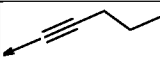
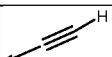
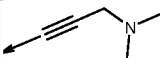
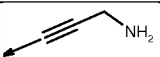
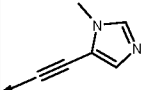
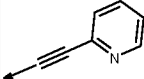
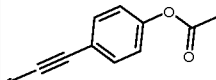
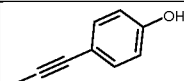
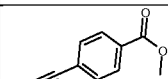
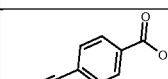
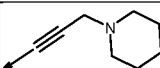
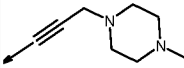
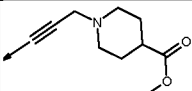
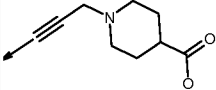
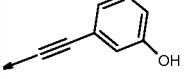
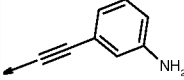


799	rac	
800	+	
801	-	
802	rac	
803	+	
804	-	
805	rac	
806	+	
807	-	
808	rac	
809	+	
810	-	
811	rac	
812	+	
813	-	
814	rac	
815	+	
816	-	
817	rac	
818	+	
819	-	
820	rac	
821	+	
822	-	
823	rac	
824	+	
825	-	
826	rac	
827	+	
828	-	
829	rac	
830	+	
831	-	
832	rac	
833	+	
834	-	
835	rac	
836	+	
837	-	
838	rac	
839	+	
840	-	
841	rac	
842	+	
843	-	
844	rac	
845	+	
846	-	
847	rac	
848	+	
849	-	

850	rac	
851	+	
852	-	
853	rac	
854	+	
855	-	
856	rac	
857	+	
858	-	
859	rac	
860	+	
861	-	
862	rac	
863	+	
864	-	
865	rac	
866	+	
867	-	
868	rac	
869	+	
870	-	

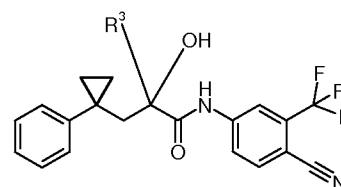
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
871	rac	
872	+	
873	-	
874	rac	
875	+	
876	-	
877	rac	
878	+	
879	-	
880	rac	
881	+	
882	-	
883	rac	
884	+	
885	-	
886	rac	
887	+	
888	-	
889	rac	
890	+	
891	-	
892	rac	
893	+	
894	-	
895	rac	
896	+	
897	-	

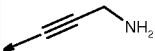
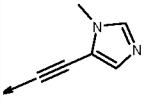
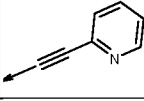
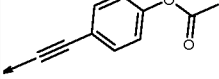
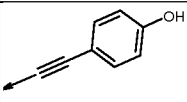
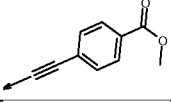
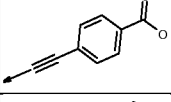
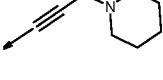
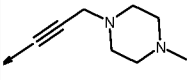
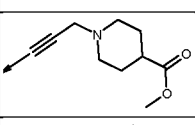
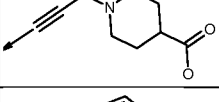
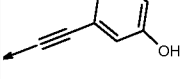
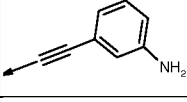
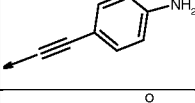
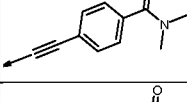
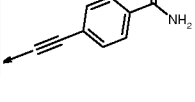


898	rac	
899	+	
900	-	
901	rac	
902	+	
903	-	
904	rac	
905	+	
906	-	
907	rac	
908	+	
909	-	
910	rac	
911	+	
912	-	
913	rac	
914	+	
915	-	
916	rac	
917	+	
918	-	
919	rac	
920	+	
921	-	
922	rac	
923	+	
924	-	
925	rac	
926	+	
927	-	
928	rac	
929	+	
930	-	
931	rac	
932	+	
933	-	
934	rac	
935	+	
936	-	
937	rac	
938	+	
939	-	
940	rac	
941	+	
942	-	
943	rac	
944	+	
945	-	
946	rac	
947	+	
948	-	

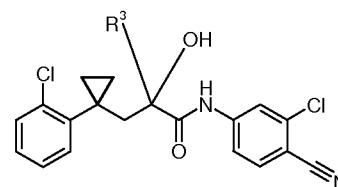
949	rac	
950	+	
951	-	
952	rac	
953	+	
954	-	
955	rac	
956	+	
957	-	

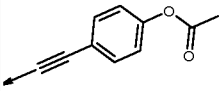
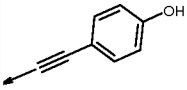
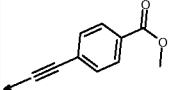
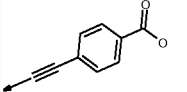
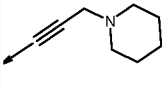
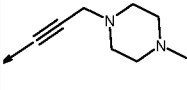
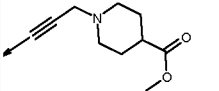
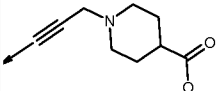
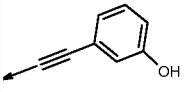
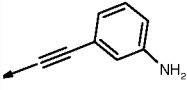
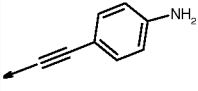
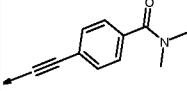
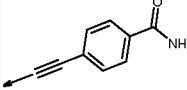
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
958	rac	
959	+	
960	-	
961	rac	
962	+	
963	-	
964	rac	
965	+	
966	-	
967	rac	
968	+	
969	-	
970	rac	
971	+	
972	-	
973	rac	
974	+	
975	-	
976	rac	
977	+	
978	-	
979	rac	
980	+	
981	-	
982	rac	
983	+	
984	-	
985	rac	
986	+	
987	-	
988	rac	
989	+	
990	-	
991	rac	
992	+	
993	-	
994	rac	
995	+	
996	-	

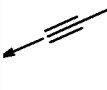
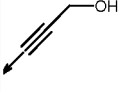
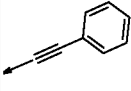


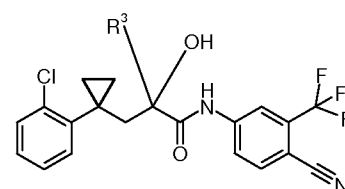
997	rac	
998	+	
999	-	
1000	rac	
1001	+	
1002	-	
1003	rac	
1004	+	
1005	-	
1006	rac	
1007	+	
1008	-	
1009	rac	
1010	+	
1011	-	
1012	rac	
1013	+	
1014	-	
1015	rac	
1016	+	
1017	-	
1018	rac	
1019	+	
1020	-	
1021	rac	
1022	+	
1023	-	
1024	rac	
1025	+	
1026	-	
1027	rac	
1028	+	
1029	-	
1030	rac	
1031	+	
1032	-	
1033	rac	
1034	+	
1035	-	
1036	rac	
1037	+	
1038	-	
1039	rac	
1040	+	
1041	-	
1042	rac	
1043	+	
1044	-	

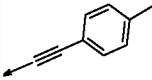
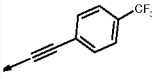
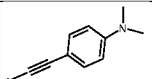
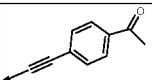
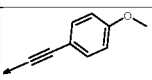
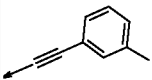
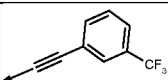
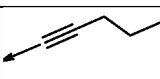
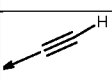
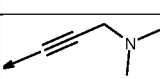
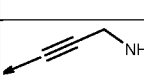
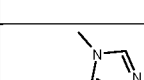
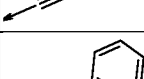
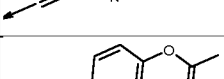
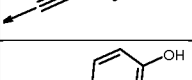
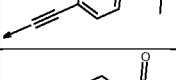
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1045	rac	
1046	+	
1047	-	
1048	rac	
1049	+	
1050	-	
1051	rac	
1052	+	
1053	-	
1054	rac	
1055	+	
1056	-	
1057	rac	
1058	+	
1059	-	
1060	rac	
1061	+	
1062	-	
1063	rac	
1064	+	
1065	-	
1066	rac	
1067	+	
1068	-	
1069	rac	
1070	+	
1071	-	
1072	rac	
1073	+	
1074	-	
1075	rac	
1076	+	
1077	-	
1078	rac	
1079	+	
1080	-	
1081	rac	
1082	+	
1083	-	
1084	rac	
1085	+	
1086	-	
1087	rac	
1088	+	
1089	-	
1090	rac	
1091	+	
1092	-	

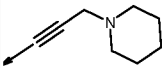
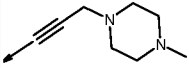
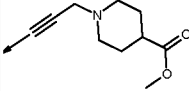
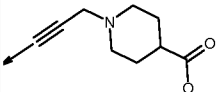
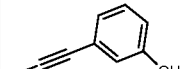
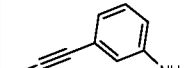
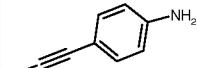
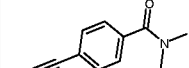
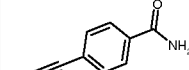


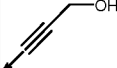
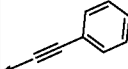
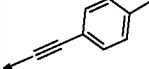
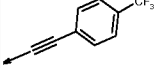
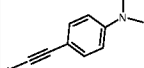
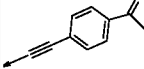
1093	rac	
1094	+	
1095	-	
1096	rac	
1097	+	
1098	-	
1099	rac	
1100	+	
1101	-	
1102	rac	
1103	+	
1104	-	
1105	rac	
1106	+	
1107	-	
1108	rac	
1109	+	
1110	-	
1111	rac	
1112	+	
1113	-	
1114	rac	
1115	+	
1116	-	
1117	rac	
1118	+	
1119	-	
1120	rac	
1121	+	
1122	-	
1123	rac	
1124	+	
1125	-	
1126	rac	
1127	+	
1128	-	
1129	rac	
1130	+	
1131	-	

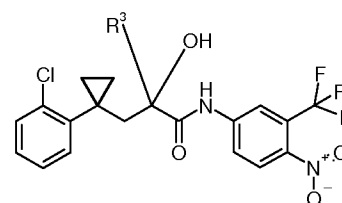
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1132	rac	
1133	+	
1134	-	
1135	rac	
1136	+	
1137	-	
1138	rac	
1139	+	
1140	-	

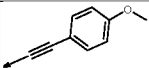
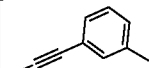
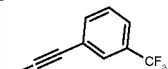
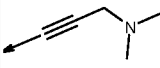
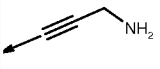
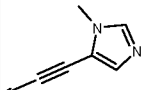
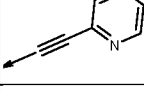
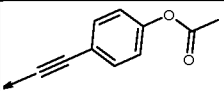
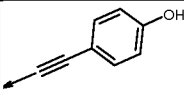
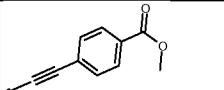
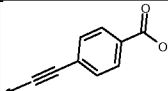
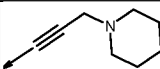
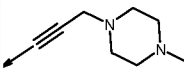
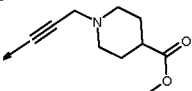
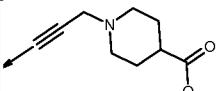


1141	rac	
1142	+	
1143	-	
1144	rac	
1145	+	
1146	-	
1147	rac	
1148	+	
1149	-	
1150	rac	
1151	+	
1152	-	
1153	rac	
1154	+	
1155	-	
1156	rac	
1157	+	
1158	-	
1159	rac	
1160	+	
1161	-	
1162	rac	
1163	+	
1164	-	
1165	rac	
1166	+	
1167	-	
1168	rac	
1169	+	
1170	-	
1171	rac	
1172	+	
1173	-	
1174	rac	
1175	+	
1176	-	
1177	rac	
1178	+	
1179	-	
1180	rac	
1181	+	
1182	-	
1183	rac	
1184	+	
1185	-	
1186	rac	
1187	+	
1188	-	
1189	rac	
1190	+	
1191	-	

1192	rac	
1193	+	
1194	-	
1195	rac	
1196	+	
1197	-	
1198	rac	
1199	+	
1200	-	
1201	rac	
1202	+	
1203	-	
1204	rac	
1205	+	
1206	-	
1207	rac	
1208	+	
1209	-	
1210	rac	
1211	+	
1212	-	
1213	rac	
1214	+	
1215	-	
1216	rac	
1217	+	
1218	-	

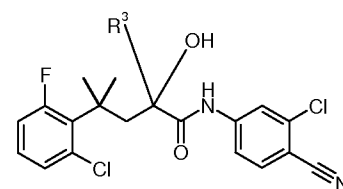
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1219	rac	
1220	+	
1221	-	
1222	rac	
1223	+	
1224	-	
1225	rac	
1226	+	
1227	-	
1228	rac	
1229	+	
1230	-	
1231	rac	
1232	+	
1233	-	
1234	rac	
1235	+	
1236	-	
1237	rac	
1238	+	
1239	-	

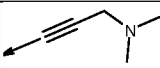
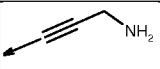
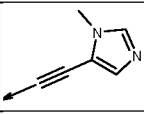
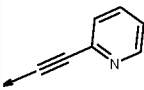
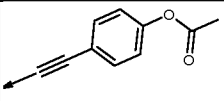
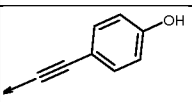
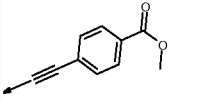
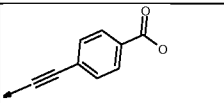
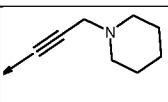
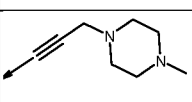
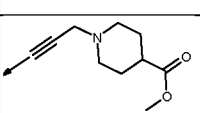
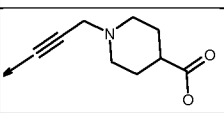
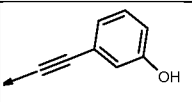
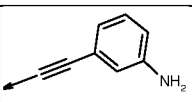
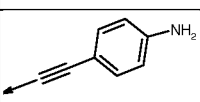
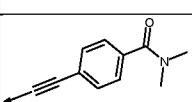


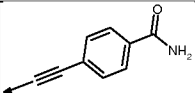
1240	rac	
1241	+	
1242	-	
1243	rac	
1244	+	
1245	-	
1246	rac	
1247	+	
1248	-	
1249	rac	
1250	+	
1251	-	
1252	rac	
1253	+	
1254	-	
1255	rac	
1256	+	
1257	-	
1258	rac	
1259	+	
1260	-	
1261	rac	
1262	+	
1263	-	
1264	rac	
1265	+	
1266	-	
1267	rac	
1268	+	
1269	-	
1270	rac	
1271	+	
1272	-	
1273	rac	
1274	+	
1275	-	
1276	rac	
1277	+	
1278	-	
1279	rac	
1280	+	
1281	-	
1282	rac	
1283	+	
1284	-	
1285	rac	
1286	+	
1287	-	
1288	rac	
1289	+	
1290	-	

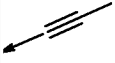
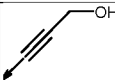
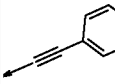
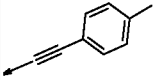
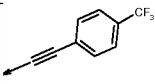
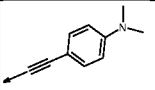
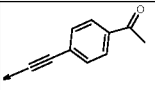
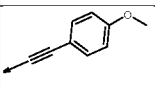
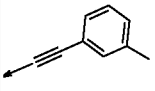
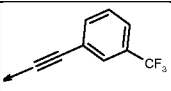
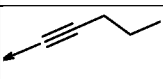
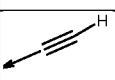
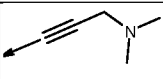
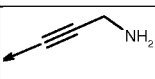
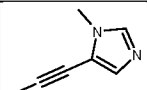
1291	rac	
1292	+	
1293	-	
1294	rac	
1295	+	
1296	-	
1297	rac	
1298	+	
1299	-	
1300	rac	
1301	+	
1302	-	
1303	rac	
1304	+	
1305	-	

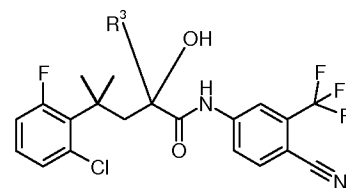
Nr	racemisch Enantiomer	oder	R3
1306	rac		
1307	+		
1308	-		
1309	rac		
1310	+		
1311	-		
1312	rac		
1313	+		
1314	-		
1315	rac		
1316	+		
1317	-		
1318	rac		
1319	+		
1320	-		
1321	rac		
1322	+		
1323	-		
1324	rac		
1325	+		
1326	-		
1327	rac		
1328	+		
1329	-		
1330	rac		
1331	+		
1332	-		
1333	rac		
1334	+		
1335	-		
1336	rac		
1337	+		
1338	-		

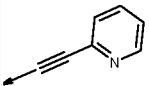
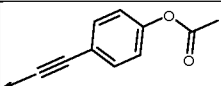
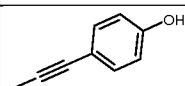
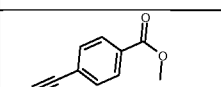
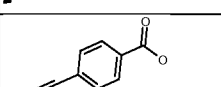
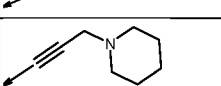
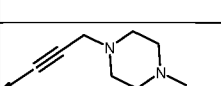
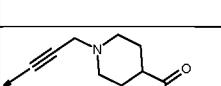
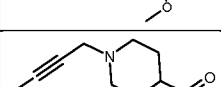
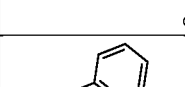
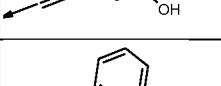
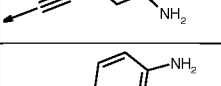
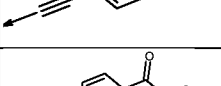
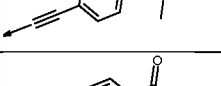


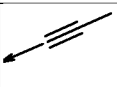
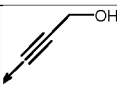
1339	rac	
1340	+	
1341	-	
1342	rac	
1343	+	
1344	-	
1345	rac	
1346	+	
1347	-	
1348	rac	
1349	+	
1350	-	
1351	rac	
1352	+	
1353	-	
1354	rac	
1355	+	
1356	-	
1357	rac	
1358	+	
1359	-	
1360	rac	
1361	+	
1362	-	
1363	rac	
1364	+	
1365	-	
1366	rac	
1367	+	
1368	-	
1369	rac	
1370	+	
1371	-	
1372	rac	
1373	+	
1374	-	
1375	rac	
1376	+	
1377	-	
1378	rac	
1379	+	
1380	-	
1381	rac	
1382	+	
1383	-	
1384	rac	
1385	+	
1386	-	
1387	rac	
1388	+	
1389	-	

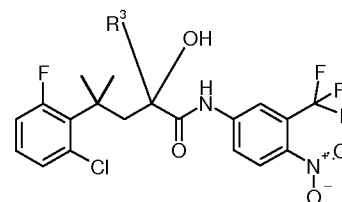
1390	rac	
1391	+	
1392	-	

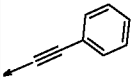
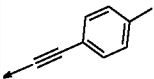
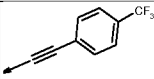
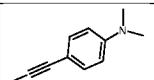
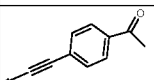
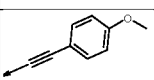
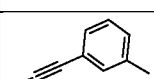
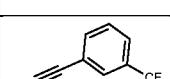
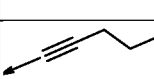
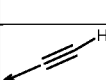
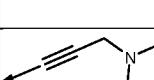
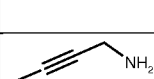
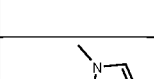
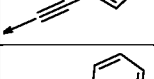
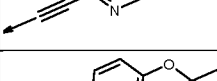
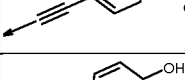
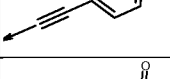
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1393	rac	
1394	+	
1395	-	
1396	rac	
1397	+	
1398	-	
1399	rac	
1400	+	
1401	-	
1402	rac	
1403	+	
1404	-	
1405	rac	
1406	+	
1407	-	
1408	rac	
1409	+	
1410	-	
1411	rac	
1412	+	
1413	-	
1414	rac	
1415	+	
1416	-	
1417	rac	
1418	+	
1419	-	
1420	rac	
1421	+	
1422	-	
1423	rac	
1424	+	
1425	-	
1426	rac	
1427	+	
1428	-	
1429	rac	
1430	+	
1431	-	
1432	rac	
1433	+	
1434	-	
1435	rac	
1436	+	
1437	-	

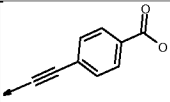
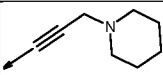
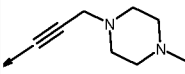
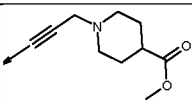
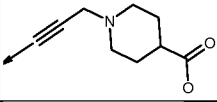
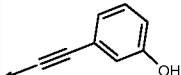
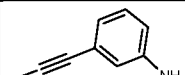
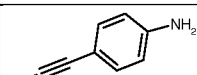
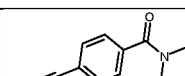
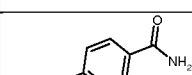


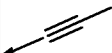
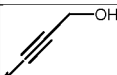
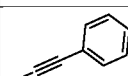
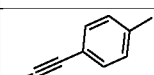
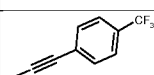
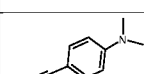
1438	rac	
1439	+	
1440	-	
1441	rac	
1442	+	
1443	-	
1444	rac	
1445	+	
1446	-	
1447	rac	
1448	+	
1449	-	
1450	rac	
1451	+	
1452	-	
1453	rac	
1454	+	
1455	-	
1456	rac	
1457	+	
1458	-	
1459	rac	
1460	+	
1461	-	
1462	rac	
1463	+	
1464	-	
1465	rac	
1466	+	
1467	-	
1468	rac	
1469	+	
1470	-	
1471	rac	
1472	+	
1473	-	
1474	rac	
1475	+	
1476	-	
1477	rac	
1478	+	
1479	-	

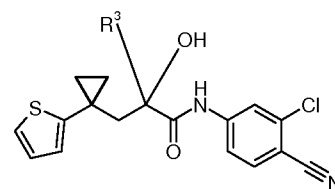
Nr	racemisch Enantiomer	oder	R3
1480	rac		
1481	+		
1482	-		
1483	rac		
1484	+		
1485	-		

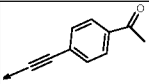
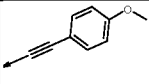
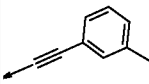
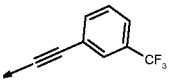
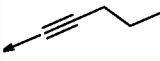
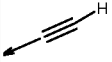
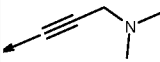
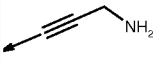
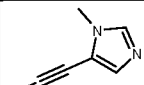
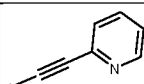
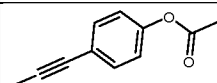
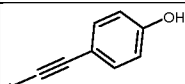
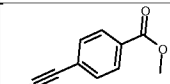
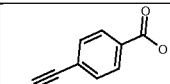
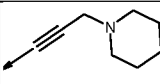
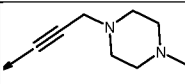
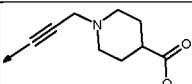


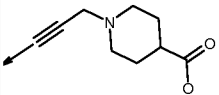
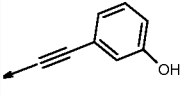
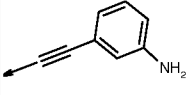
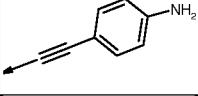
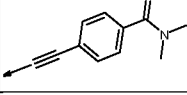
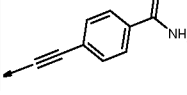
1486	rac	
1487	+	
1488	-	
1489	rac	
1490	+	
1491	-	
1492	rac	
1493	+	
1494	-	
1495	rac	
1496	+	
1497	-	
1498	rac	
1499	+	
1500	-	
1501	rac	
1502	+	
1503	-	
1504	rac	
1505	+	
1506	-	
1507	rac	
1508	+	
1509	-	
1510	rac	
1511	+	
1512	-	
1513	rac	
1514	+	
1515	-	
1516	rac	
1517	+	
1518	-	
1519	rac	
1520	+	
1521	-	
1522	rac	
1523	+	
1524	-	
1525	rac	
1526	+	
1527	-	
1528	rac	
1529	+	
1530	-	
1531	rac	
1532	+	
1533	-	
1534	rac	
1535	+	
1536	-	

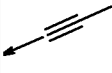
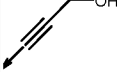
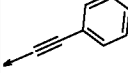
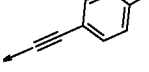
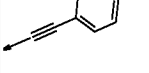
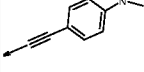
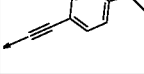
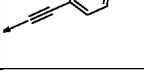
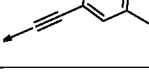
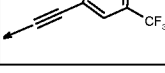
1537	rac	
1538	+	
1539	-	
1540	rac	
1541	+	
1542	-	
1543	rac	
1544	+	
1545	-	
1546	rac	
1547	+	
1548	-	
1549	rac	
1550	+	
1551	-	
1552	rac	
1553	+	
1554	-	
1555	rac	
1556	+	
1557	-	
1558	rac	
1559	+	
1560	-	
1561	rac	
1562	+	
1563	-	
1564	rac	
1565	+	
1566	-	

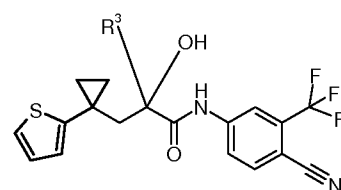
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1567	rac	
1568	+	
1569	-	
1570	rac	
1571	+	
1572	-	
1573	rac	
1574	+	
1575	-	
1576	rac	
1577	+	
1578	-	
1579	rac	
1580	+	
1581	-	
1582	rac	
1583	+	
1584	-	

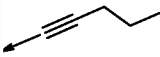
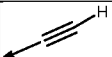
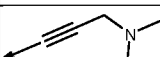
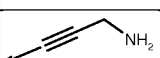
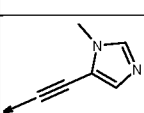
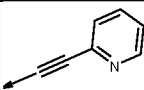
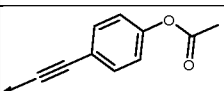
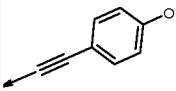
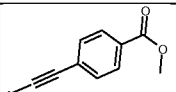
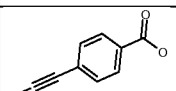
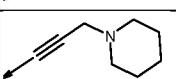
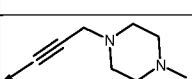
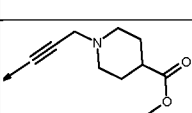
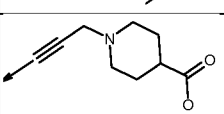
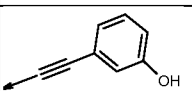
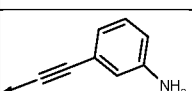
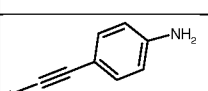


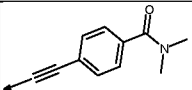
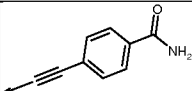
1585	rac	
1586	+	
1587	-	
1588	rac	
1589	+	
1590	-	
1591	rac	
1592	+	
1593	-	
1594	rac	
1595	+	
1596	-	
1597	rac	
1598	+	
1599	-	
1600	rac	
1601	+	
1602	-	
1603	rac	
1604	+	
1605	-	
1606	rac	
1607	+	
1608	-	
1609	rac	
1610	+	
1611	-	
1612	rac	
1613	+	
1614	-	
1615	rac	
1616	+	
1617	-	
1618	rac	
1619	+	
1620	-	
1621	rac	
1622	+	
1623	-	
1624	rac	
1625	+	
1626	-	
1627	rac	
1628	+	
1629	-	
1630	rac	
1631	+	
1632	-	
1633	rac	
1634	+	
1635	-	

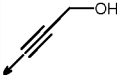
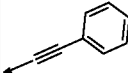
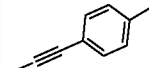
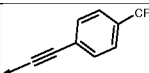
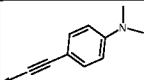
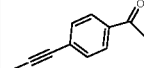
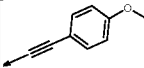
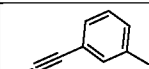
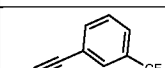
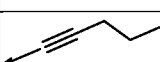
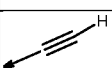
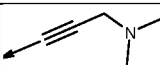
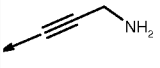
1636	rac	
1637	+	
1638	-	
1639	rac	
1640	+	
1641	-	
1642	rac	
1643	+	
1644	-	
1645	rac	
1646	+	
1647	-	
1648	rac	
1649	+	
1650	-	
1651	rac	
1652	+	
1653	-	

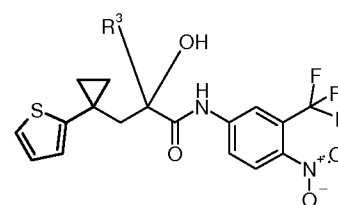
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1654	rac	
1655	+	
1656	-	
1657	rac	
1658	+	
1659	-	
1660	rac	
1661	+	
1662	-	
1663	rac	
1664	+	
1665	-	
1666	rac	
1667	+	
1668	-	
1669	rac	
1670	+	
1671	-	
1672	rac	
1673	+	
1674	-	
1675	rac	
1676	+	
1677	-	
1678	rac	
1679	+	
1680	-	
1681	rac	
1682	+	
1683	-	

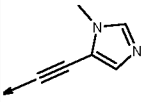
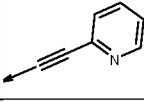
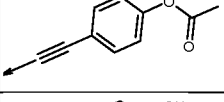
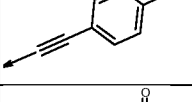
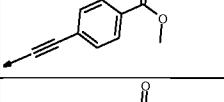
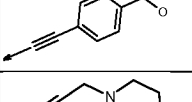
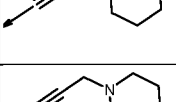
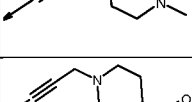
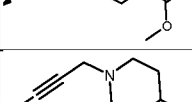
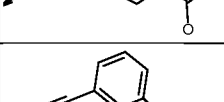
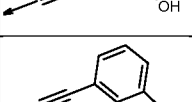
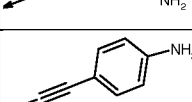
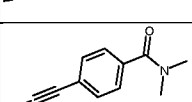
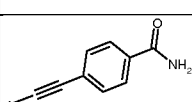
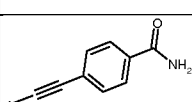


1684	rac	
1685	+	
1686	-	
1687	rac	
1688	+	
1689	-	
1690	rac	
1691	+	
1692	-	
1693	rac	
1694	+	
1695	-	
1696	rac	
1697	+	
1698	-	
1699	rac	
1700	+	
1701	-	
1702	rac	
1703	+	
1704	-	
1705	rac	
1706	+	
1707	-	
1708	rac	
1709	+	
1710	-	
1711	rac	
1712	+	
1713	-	
1714	rac	
1715	+	
1716	-	
1717	rac	
1718	+	
1719	-	
1720	rac	
1721	+	
1722	-	
1723	rac	
1724	+	
1725	-	
1726	rac	
1727	+	
1728	-	
1729	rac	
1730	+	
1731	-	
1732	rac	
1733	+	
1734	-	

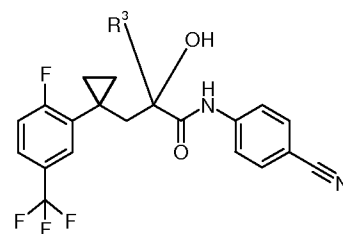
1735	rac	
1736	+	
1737	-	
1738	rac	
1739	+	
1740	-	

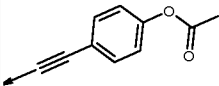
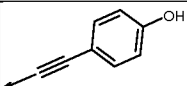
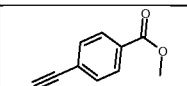
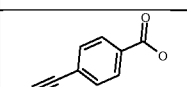
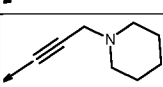
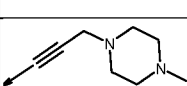
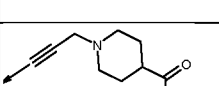
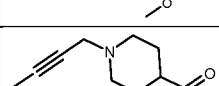
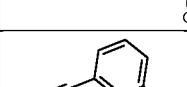
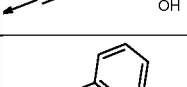
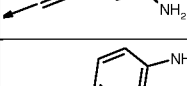
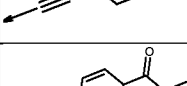
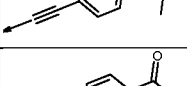
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1741	rac	
1742	+	
1743	-	
1744	rac	
1745	+	
1746	-	
1747	rac	
1748	+	
1749	-	
1750	rac	
1751	+	
1752	-	
1753	rac	
1754	+	
1755	-	
1756	rac	
1757	+	
1758	-	
1759	rac	
1760	+	
1761	-	
1762	rac	
1763	+	
1764	-	
1765	rac	
1766	+	
1767	-	
1768	rac	
1769	+	
1770	-	
1771	rac	
1772	+	
1773	-	
1774	rac	
1775	+	
1776	-	
1777	rac	
1778	+	
1779	-	
1780	rac	
1781	+	
1782	-	

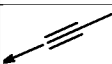
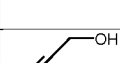


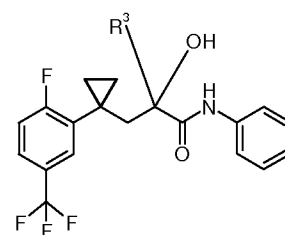
1783	rac	
1784	+	
1785	-	
1786	rac	
1787	+	
1788	-	
1789	rac	
1790	+	
1791	-	
1792	rac	
1793	+	
1794	-	
1795	rac	
1796	+	
1797	-	
1798	rac	
1799	+	
1800	-	
1801	rac	
1802	+	
1803	-	
1804	rac	
1805	+	
1806	-	
1807	rac	
1808	+	
1809	-	
1810	rac	
1811	+	
1812	-	
1813	rac	
1814	+	
1815	-	
1816	rac	
1817	+	
1818	-	
1819	rac	
1820	+	
1821	-	
1822	rac	
1823	+	
1824	-	
1825	rac	
1826	+	
1827	-	

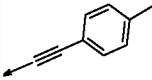
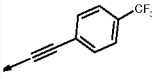
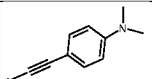
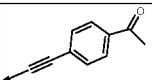
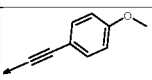
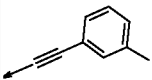
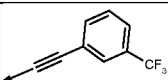
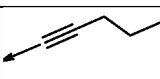
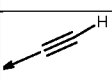
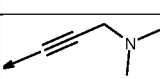
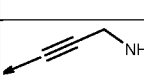
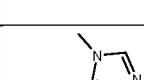
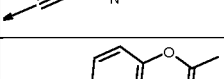
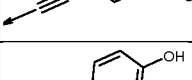
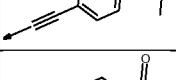
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1828	rac	
1829	+	
1830	-	
1831	rac	
1832	+	
1833	-	
1834	rac	
1835	+	
1836	-	
1837	rac	
1838	+	
1839	-	
1840	rac	
1841	+	
1842	-	
1843	rac	
1844	+	
1845	-	
1846	rac	
1847	+	
1848	-	
1849	rac	
1850	+	
1851	-	
1852	rac	
1853	+	
1854	-	
1855	rac	
1856	+	
1857	-	
1858	rac	
1859	+	
1860	-	
1861	rac	
1862	+	
1863	-	
1864	rac	
1865	+	
1866	-	
1867	rac	
1868	+	
1869	-	
1870	rac	
1871	+	
1872	-	
1873	rac	
1874	+	
1875	-	

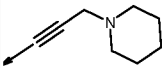
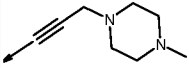
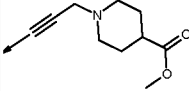
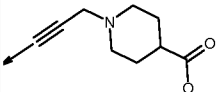
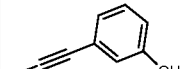
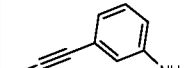
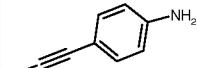
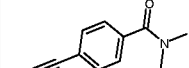
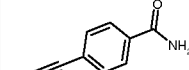


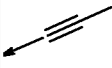
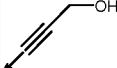
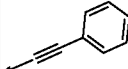
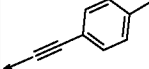
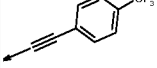
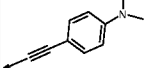
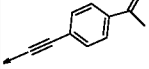
1876	rac	
1877	+	
1878	-	
1879	rac	
1880	+	
1881	-	
1882	rac	
1883	+	
1884	-	
1885	rac	
1886	+	
1887	-	
1888	rac	
1889	+	
1890	-	
1891	rac	
1892	+	
1893	-	
1894	rac	
1895	+	
1896	-	
1897	rac	
1898	+	
1899	-	
1900	rac	
1901	+	
1902	-	
1903	rac	
1904	+	
1905	-	
1906	rac	
1907	+	
1908	-	
1909	rac	
1910	+	
1911	-	
1912	rac	
1913	+	
1914	-	

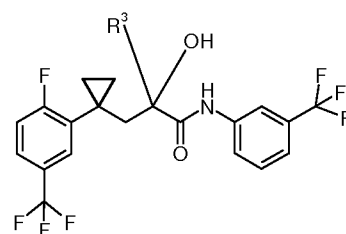
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
1915	rac	
1916	+	
1917	-	
1918	rac	
1919	+	
1920	-	
1921	rac	
1922	+	
1923	-	

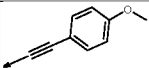
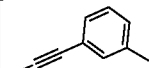
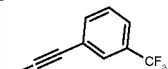
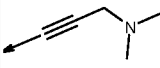
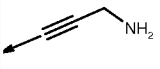
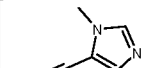
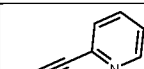
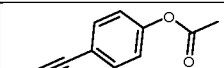
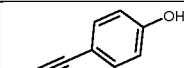
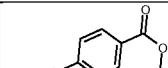
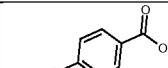
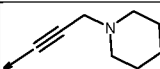
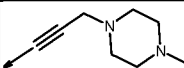
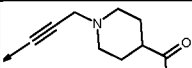
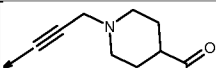


1924	rac	
1925	+	
1926	-	
1927	rac	
1928	+	
1929	-	
1930	rac	
1931	+	
1932	-	
1933	rac	
1934	+	
1935	-	
1936	rac	
1937	+	
1938	-	
1939	rac	
1940	+	
1941	-	
1942	rac	
1943	+	
1944	-	
1945	rac	
1946	+	
1947	-	
1948	rac	
1949	+	
1950	-	
1951	rac	
1952	+	
1953	-	
1954	rac	
1955	+	
1956	-	
1957	rac	
1958	+	
1959	-	
1960	rac	
1961	+	
1962	-	
1963	rac	
1964	+	
1965	-	
1966	rac	
1967	+	
1968	-	
1969	rac	
1970	+	
1971	-	
1972	rac	
1973	+	
1974	-	

1975	rac	
1976	+	
1977	-	
1978	rac	
1979	+	
1980	-	
1981	rac	
1982	+	
1983	-	
1984	rac	
1985	+	
1986	-	
1987	rac	
1988	+	
1989	-	
1990	rac	
1991	+	
1992	-	
1993	rac	
1994	+	
1995	-	
1996	rac	
1997	+	
1998	-	
1999	rac	
2000	+	
2001	-	

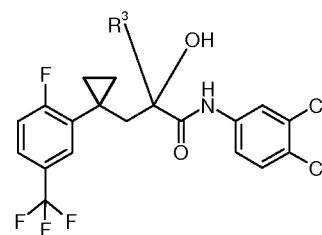
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
2002	rac	
2003	+	
2004	-	
2005	rac	
2006	+	
2007	-	
2008	rac	
2009	+	
2010	-	
2011	rac	
2012	+	
2013	-	
2014	rac	
2015	+	
2016	-	
2017	rac	
2018	+	
2019	-	
2020	rac	
2021	+	
2022	-	

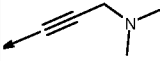
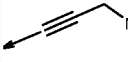
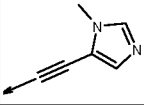
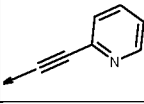
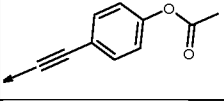
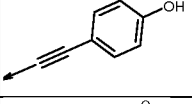
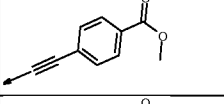
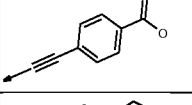
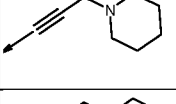
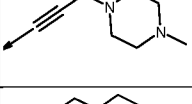
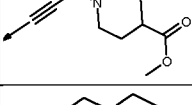
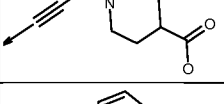
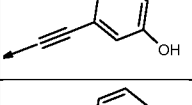
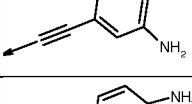
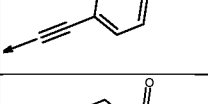
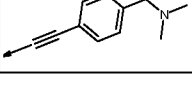


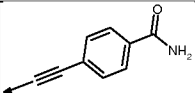
2023	rac	
2024	+	
2025	-	
2026	rac	
2027	+	
2028	-	
2029	rac	
2030	+	
2031	-	
2032	rac	
2033	+	
2034	-	
2035	rac	
2036	+	
2037	-	
2038	rac	
2039	+	
2040	-	
2041	rac	
2042	+	
2043	-	
2044	rac	
2045	+	
2046	-	
2047	rac	
2048	+	
2049	-	
2050	rac	
2051	+	
2052	-	
2053	rac	
2054	+	
2055	-	
2056	rac	
2057	+	
2058	-	
2059	rac	
2060	+	
2061	-	
2062	rac	
2063	+	
2064	-	
2065	rac	
2066	+	
2067	-	
2068	rac	
2069	+	
2070	-	
2071	rac	
2072	+	
2073	-	

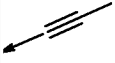
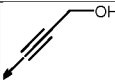
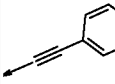
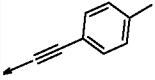
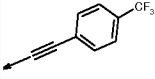
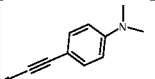
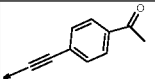
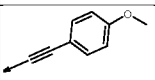
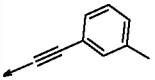
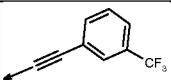
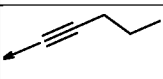
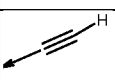
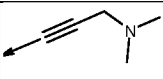
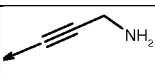
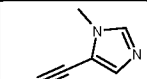
2074	rac	
2075	+	
2076	-	
2077	rac	
2078	+	
2079	-	
2080	rac	
2081	+	
2082	-	
2083	rac	
2084	+	
2085	-	
2086	rac	
2087	+	
2088	-	

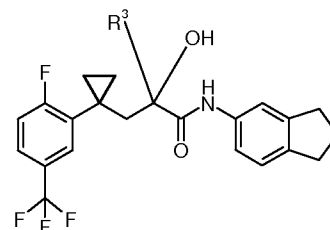
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
2089	rac	
2090	+	
2091	-	
2092	rac	
2093	+	
2094	-	
2095	rac	
2096	+	
2097	-	
2098	rac	
2099	+	
2100	-	
2101	rac	
2102	+	
2103	-	
2104	rac	
2105	+	
2106	-	
2107	rac	
2108	+	
2109	-	
2110	rac	
2111	+	
2112	-	
2113	rac	
2114	+	
2115	-	
2116	rac	
2117	+	
2118	-	
2119	rac	
2120	+	
2121	-	



2122	rac	
2123	+	
2124	-	
2125	rac	
2126	+	
2127	-	
2128	rac	
2129	+	
2130	-	
2131	rac	
2132	+	
2133	-	
2134	rac	
2135	+	
2136	-	
2137	rac	
2138	+	
2139	-	
2140	rac	
2141	+	
2142	-	
2143	rac	
2144	+	
2145	-	
2146	rac	
2147	+	
2148	-	
2149	rac	
2150	+	
2151	-	
2152	rac	
2153	+	
2154	-	
2155	rac	
2156	+	
2157	-	
2158	rac	
2159	+	
2160	-	
2161	rac	
2162	+	
2163	-	
2164	rac	
2165	+	
2166	-	
2167	rac	
2168	+	
2169	-	
2170	rac	
2171	+	
2172	-	

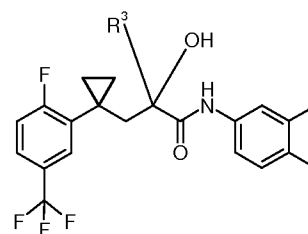
2173	rac	
2174	+	
2175	-	

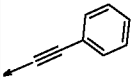
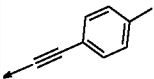
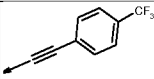
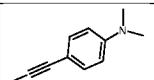
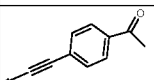
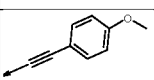
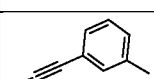
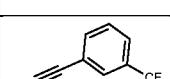
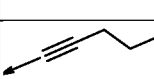
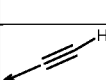
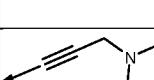
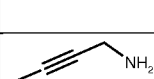
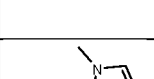
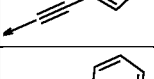
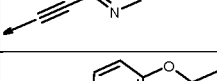
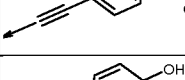
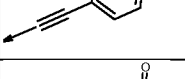
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
2176	rac	
2177	+	
2178	-	
2179	rac	
2180	+	
2181	-	
2182	rac	
2183	+	
2184	-	
2185	rac	
2186	+	
2187	-	
2188	rac	
2189	+	
2190	-	
2191	rac	
2192	+	
2193	-	
2194	rac	
2195	+	
2196	-	
2197	rac	
2198	+	
2199	-	
2200	rac	
2201	+	
2202	-	
2203	rac	
2204	+	
2205	-	
2206	rac	
2207	+	
2208	-	
2209	rac	
2210	+	
2211	-	
2212	rac	
2213	+	
2214	-	
2215	rac	
2216	+	
2217	-	
2218	rac	
2219	+	
2220	-	

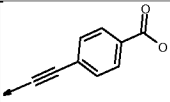
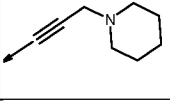
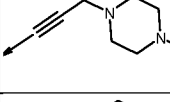
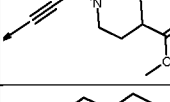
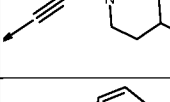
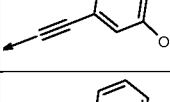
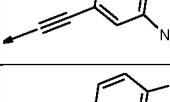
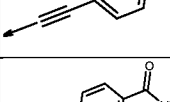
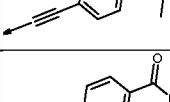
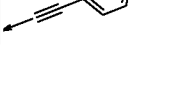


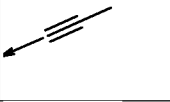
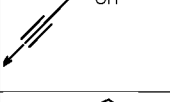
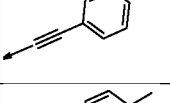
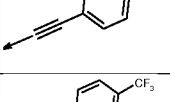
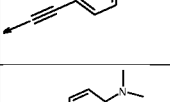
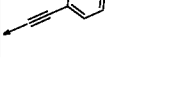
2221	rac	
2222	+	
2223	-	
2224	rac	
2225	+	
2226	-	
2227	rac	
2228	+	
2229	-	
2230	rac	
2231	+	
2232	-	
2233	rac	
2234	+	
2235	-	
2236	rac	
2237	+	
2238	-	
2239	rac	
2240	+	
2241	-	
2242	rac	
2243	+	
2244	-	
2245	rac	
2246	+	
2247	-	
2248	rac	
2249	+	
2250	-	
2251	rac	
2252	+	
2253	-	
2254	rac	
2255	+	
2256	-	
2257	rac	
2258	+	
2259	-	
2260	rac	
2261	+	
2262	-	

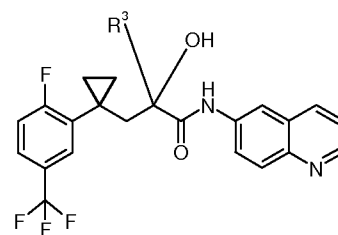
Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
2263	rac	
2264	+	
2265	-	
2266	rac	
2267	+	
2268	-	

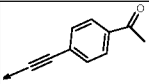
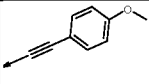
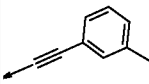
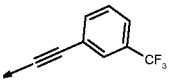
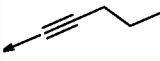
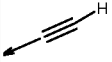
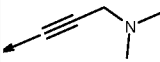
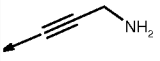
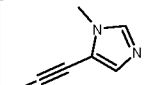
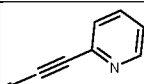
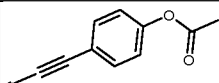
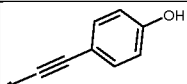
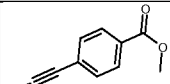
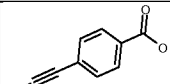
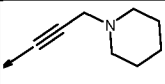
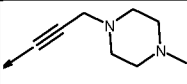
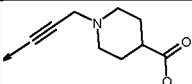


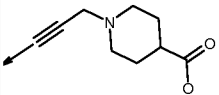
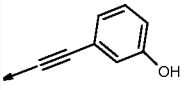
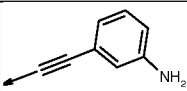
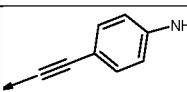
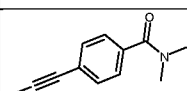
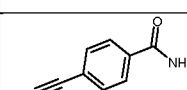
2269	rac	
2270	+	
2271	-	
2272	rac	
2273	+	
2274	-	
2275	rac	
2276	+	
2277	-	
2278	rac	
2279	+	
2280	-	
2281	rac	
2282	+	
2283	-	
2284	rac	
2285	+	
2286	-	
2287	rac	
2288	+	
2289	-	
2290	rac	
2291	+	
2292	-	
2293	rac	
2294	+	
2295	-	
2296	rac	
2297	+	
2298	-	
2299	rac	
2300	+	
2301	-	
2302	rac	
2303	+	
2304	-	
2305	rac	
2306	+	
2307	-	
2308	rac	
2309	+	
2310	-	
2311	rac	
2312	+	
2313	-	
2314	rac	
2315	+	
2316	-	
2317	rac	
2318	+	
2319	-	

2320	rac	
2321	+	
2322	-	
2323	rac	
2324	+	
2325	-	
2326	rac	
2327	+	
2328	-	
2329	rac	
2330	+	
2331	-	
2332	rac	
2333	+	
2334	-	
2335	rac	
2336	+	
2337	-	
2338	rac	
2339	+	
2340	-	
2341	rac	
2342	+	
2343	-	
2344	rac	
2345	+	
2346	-	
2347	rac	
2348	+	
2349	-	

Nr	racemisch Enantiomer	oder R3
2350	rac	
2351	+	
2352	-	
2353	rac	
2354	+	
2355	-	
2356	rac	
2357	+	
2358	-	
2359	rac	
2360	+	
2361	-	
2362	rac	
2363	+	
2364	-	
2365	rac	
2366	+	
2367	-	



2368	rac	
2369	+	
2370	-	
2371	rac	
2372	+	
2373	-	
2374	rac	
2375	+	
2376	-	
2377	rac	
2378	+	
2379	-	
2380	rac	
2381	+	
2382	-	
2383	rac	
2384	+	
2385	-	
2386	rac	
2387	+	
2388	-	
2389	rac	
2390	+	
2391	-	
2392	rac	
2393	+	
2394	-	
2395	rac	
2396	+	
2397	-	
2398	rac	
2399	+	
2400	-	
2401	rac	
2402	+	
2403	-	
2404	rac	
2405	+	
2406	-	
2407	rac	
2408	+	
2409	-	
2410	rac	
2411	+	
2412	-	
2413	rac	
2414	+	
2415	-	
2416	rac	
2417	+	
2418	-	

2419	Rac	
2420	+	
2421	-	
2422	rac	
2423	+	
2424	-	
2425	rac	
2426	+	
2427	-	
2428	rac	
2429	+	
2430	-	
2431	rac	
2432	+	
2433	-	
2434	rac	
2435	+	
2436	-	

18. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 17 und gegebenenfalls
5 mindestens einen weiteren Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/ oder Trägerstoffen.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 18, wobei der weitere Wirkstoff ein SERM (Selektiver-Estrogen-Rezeptor-Modulator), ein Estrogen, Estrogenderivat
10 oder eine estrogen wirksame Substanz, ein Aromatasehemmer, Antiestrogen oder ein Prostaglandin ist.
20. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 19, wobei als Estrogenderivate folgende in Betracht kommen: 17 β -Estradiol-3-alkyl-sulfonate, 17 β -Ethinylestradiol-3-
15 alkyl-sulfonate, 17 β -Estradiol-3- oder 17-ester, 17 β -Ethinylestradiol-3-ether.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 19, wobei die weiteren Wirkstoffe Tamoxifen, 5-(4-{5-[(RS)-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]pentyloxy}-phenyl)-6-phenyl-8,9-dihydro-7H-benzocyclohepten-2-ol, ICI 182 780 (7 α -[9-(4,4,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17-beta-diol), 11beta-Fluor-7 α -[5-(methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)-penty]estra-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol, 11beta-Fluor-7 α -{5-[methyl(7,7,8,8,-9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]penty]estra-1,3,5(10)-trien-3,17beta-diol, 11beta-

Fluor-17 α -methyl-7 α -{5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluorononyl)amino]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, Clomifen, Raloxifen, Fadrozol, Formestan, Letrozol, Anastrozol, Atamestan, 17 β -Estradiol, 17 β -Ethinylestradiol, Estriol, 17 β -Estradiol-3-isopropyl-sulfonat, 17 β -Ethinylestradiol-propyl-sulfonat (Turisteron), Estradiol-3-benzoat, Estradiol-17-valerat, 17 β -Ethinylestradiol-3-methylether (Mestranol) oder konjugierte equine Estrogene (CEE) sein können.

22. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 10 23. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von gynäkologischen Erkrankungen wie Endometriose, Leiomyomen des Uterus, dysfunktionelle Blutungen und Dysmenorrhoe.
- 15 24. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von hormonabhängigen Tumoren.
25. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung
20 eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von Mammakarzinomen.
26. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe des Endometriumskarzinoms.
- 25 27. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von Ovarkarzinomen.
28. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von Prostatakarzinomen.
30
29. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels für die weibliche Hormonersatztherapie.
30. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 17 für die weibliche
35 Fertilitätskontrolle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/058921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C235/38 C07C255/61 C07D207/34 C07D211/98 C07D213/72
C07D241/04 C07D333/52 A61K31/275 A61K31/165 A61K31/381
A61K31/40 A61K31/435 A61K31/495 A61P5/24 A61P15/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/075915 A (SCHERING AG [DE]; SCHMEES NORBERT [DE]; LEHMANN MANFRED [DE]; FUHRMANN) 18 September 2003 (2003-09-18) cited in the application claim 1	1-30
Y	WO 2006/136461 A (SCHERING AG [DE]; HILLISCH ALEXANDER [DE]; BOTHE ULRICH [DE]; KAUFMANN) 28 December 2006 (2006-12-28) claim 1	1-30
Y	WO 2006/136462 A (SCHERING AG [DE]; SCHWEDE WOLFGANG [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; SCHMIDT) 28 December 2006 (2006-12-28) claim 1	1-30
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2008

Date of mailing of the international search report

25/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Götz, Gerhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/058921

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/022824 A (SCHERING AG [DE]; SCHMEES NORBERT [DE]; SCHWEDE WOLFGANG [DE]; MOELLER) 1 March 2007 (2007-03-01) claim 1 -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/058921

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03075915	A	18-09-2003	AU 2003209720 A1	22-09-2003
			BR 0308394 A	25-01-2005
			CA 2478948 A1	18-09-2003
			CN 1652768 A	10-08-2005
			DE 60311236 T2	14-02-2008
			DK 1482925 T3	14-05-2007
			EP 1482925 A1	08-12-2004
			ES 2280766 T3	16-09-2007
			HR 20040923 A2	31-12-2004
			JP 2005526064 T	02-09-2005
			MX PA04008881 A	07-12-2004
			NZ 535427 A	31-08-2006
			RU 2314299 C2	10-01-2008
			UA 78027 C2	15-02-2007
			UY 27715 A1	29-08-2003
			YU 89504 A	27-10-2006
WO 2006136461	A	28-12-2006	AR 054519 A1	27-06-2007
			AU 2006261048 A1	28-12-2006
			CA 2611897 A1	28-12-2006
			CN 101248066 A	20-08-2008
			DE 102005030292 A1	11-01-2007
			EP 1902049 A2	26-03-2008
			KR 20080030622 A	04-04-2008
			UY 29624 A1	31-01-2007
WO 2006136462	A	28-12-2006	AR 057409 A1	05-12-2007
			AU 2006261049 A1	28-12-2006
			CA 2611900 A1	28-12-2006
			CN 101248056 A	20-08-2008
			DE 102005030294 A1	04-01-2007
			EP 1899315 A1	19-03-2008
			KR 20080018275 A	27-02-2008
			UY 29626 A1	31-01-2007
WO 2007022824	A	01-03-2007	AR 054803 A1	18-07-2007
			CA 2612161 A1	01-03-2007
			DE 102005030293 A1	04-01-2007
			EP 1895999 A1	12-03-2008
			US 2006293317 A1	28-12-2006
			UY 29625 A1	31-01-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/058921

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07C235/38 C07C255/61 C07D207/34 C07D211/98 C07D213/72
C07D241/04 C07D333/52 A61K31/275 A61K31/165 A61K31/381
A61K31/40 A61K31/435 A61K31/495 A61P5/24 A61P15/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07C C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 03/075915 A (SCHERING AG [DE]; SCHMEES NORBERT [DE]; LEHMANN MANFRED [DE]; FUHRMANN) 18. September 2003 (2003-09-18) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-30
Y	WO 2006/136461 A (SCHERING AG [DE]; HILLISCH ALEXANDER [DE]; BOTHE ULRICH [DE]; KAUFMANN) 28. Dezember 2006 (2006-12-28) Anspruch 1	1-30
Y	WO 2006/136462 A (SCHERING AG [DE]; SCHWEDE WOLFGANG [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; SCHMIDT) 28. Dezember 2006 (2006-12-28) Anspruch 1	1-30
	----- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. November 2008

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/11/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Götz; Gerhard

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2007/022824 A (SCHERING AG [DE]; SCHMEES NORBERT [DE]; SCHWEDE WOLFGANG [DE]; MOELLER) 1. März 2007 (2007-03-01) Anspruch 1 -----	1-30

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/058921

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03075915	A	18-09-2003	AU 2003209720 A1	22-09-2003
			BR 0308394 A	25-01-2005
			CA 2478948 A1	18-09-2003
			CN 1652768 A	10-08-2005
			DE 60311236 T2	14-02-2008
			DK 1482925 T3	14-05-2007
			EP 1482925 A1	08-12-2004
			ES 2280766 T3	16-09-2007
			HR 20040923 A2	31-12-2004
			JP 2005526064 T	02-09-2005
			MX PA04008881 A	07-12-2004
			NZ 535427 A	31-08-2006
			RU 2314299 C2	10-01-2008
			UA 78027 C2	15-02-2007
			UY 27715 A1	29-08-2003
			YU 89504 A	27-10-2006
WO 2006136461	A	28-12-2006	AR 054519 A1	27-06-2007
			AU 2006261048 A1	28-12-2006
			CA 2611897 A1	28-12-2006
			CN 101248066 A	20-08-2008
			DE 102005030292 A1	11-01-2007
			EP 1902049 A2	26-03-2008
			KR 20080030622 A	04-04-2008
			UY 29624 A1	31-01-2007
WO 2006136462	A	28-12-2006	AR 057409 A1	05-12-2007
			AU 2006261049 A1	28-12-2006
			CA 2611900 A1	28-12-2006
			CN 101248056 A	20-08-2008
			DE 102005030294 A1	04-01-2007
			EP 1899315 A1	19-03-2008
			KR 20080018275 A	27-02-2008
			UY 29626 A1	31-01-2007
WO 2007022824	A	01-03-2007	AR 054803 A1	18-07-2007
			CA 2612161 A1	01-03-2007
			DE 102005030293 A1	04-01-2007
			EP 1895999 A1	12-03-2008
			US 2006293317 A1	28-12-2006
			UY 29625 A1	31-01-2007