

Entwicklung Subtypen-präferentieller RXR-Liganden

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich
Biochemie, Chemie und Pharmazie

der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

Von
Gustave Adouvi
aus Aného

Frankfurt am Main, Juni 2023
(D 30)

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der
Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Clemens Glaubitz

Gutachter:

Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz

Prof. Dr. Eugen Proschak

Datum der Disputation: 13.11.2023

Vorwort: Die Promotion wurde im Zeitraum zwischen dem 01.10.2019 und dem 31.03.2023 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavec durchgeführt und durch Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert.

Für meine Frau Precious

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Nukleäre Rezeptoren	2
1.2 Einteilung	2
1.3 Aufbau	6
1.4 Retinoid-X-Rezeptoren	7
1.4.1 Aufbau und Bindungsmechanismus	7
1.4.2 Dimerisierung	10
1.4.3 Pharmazeutisches Potential.....	15
1.5 RXR-Liganden.....	19
1.5.1 Endogene Liganden	19
1.5.2 Naturstoffe.....	24
1.5.3 Synthetische Liganden.....	27
1.5.4 Herausforderungen bekannter RXR-Liganden.....	37
2. Zielsetzung.....	39
3. Ergebnisse und Diskussion.....	41
3.1 Synthese der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate.....	41
3.2 Design und <i>in vitro</i> Charakterisierung der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate.....	52
3.2.1 <i>In vitro</i> Charakterisierung der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate	52
3.2.2 SAR der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate.....	53
3.3 Molekulares Docking der RXR-Subtyp-präferentiellen Indanyloxymethyl-benzoesäure-Derivate	60
3.4 Biologische Effekte der RXR-Subtyp-präferentiellen Indanyloxymethyl-benzoesäure-Derivate	63
3.5 Zusammenfassung der Potentiale der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate.....	64
3.6 Synthese der Indanylaminomethylbenzoesäure-Derivate	66
3.7 SAR der Indanylaminomethylbenzoesäure-Derivate	67
3.8 Synthese der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate.....	67
3.9 SAR der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate	80
4. Zusammenfassung und Ausblick.....	84
5. Experimenteller Teil	89
5.1 Materialien und Methoden	89
5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	89
5.2.1 AAV 1: Veresterung	90

5.2.2 AAV 2: Bromierung	90
5.2.3 AAV 3: Ethersynthese	90
5.2.4 AAV 4: Esterhydrolyse.....	90
5.2.5 AAV 5: Synthese von sekundären Aminen	90
5.2.6 AAV 6: Methylierung von sekundären Aminen	91
5.2.7 AAV 7: Synthese von unsubstituierten Acrylaten	91
5.2.8 AAV 8: Synthese von α -Methacrylaten	91
5.2.9 AAV 9: Synthese von α -Methacrylaten	91
5.2.10 AAV 10: Synthese von α -Ethylacrylaten.....	92
5.2.11 AAV 11: Synthese von β -Methylacrylaten	92
5.2.12 AAV 12: Synthese von α,β -Dimethylacrylaten.....	92
5.3 <i>In vitro</i> Charakterisierung.....	92
5.3.1 Gal-4-Hybrid-Reporter-gen-Assays.....	92
5.3.2 Differenzierung von humanen Stammzellen des Fettgewebes.....	93
5.3.3 Isotherme Titrationskalorimetrie	94
5.4 Molekulares Docking	95
5.5 Darstellung der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate	97
5.5.1 Darstellung der Ester	97
5.5.2 Darstellung der Bromderivate	102
5.5.3 Darstellung der Ether	109
5.5.4 Esterspaltung zu Endsubstanzen.....	123
5.6 Darstellung der Indanylaminomethylbenzoesäure-Derivate	139
5.6.1 Darstellung des sekundären Amins	139
5.6.2 Darstellung des tertiären Amins.....	139
5.6.3 Hydrolyse der Ester zu Endsubstanzen	140
5.7 Darstellung der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate	142
5.7.1 Darstellung der Acrylsäure-Teilstrukturen	142
5.7.2 Darstellung der Ester	146
5.7.3 Darstellung der Bromderivate	147
5.7.4 Darstellung der Ether	150
5.7.5 Spaltung der Ester zu Endsubstanzen	155
6. Anhang	161
6.1 Abbildungsverzeichnis.....	161
6.2 Abkürzungsverzeichnis.....	164
6.3 Tabellenverzeichnis.....	166
6.4 Schemataverzeichnis	168

6.5 NMR-Spektren und Reinheitschromatogramme	170
7. Literaturverzeichnis	246
8. Danksagung.....	271
9. Eidesstattliche Erklärung	273
10. Lebenslauf	274

1. Einleitung

Die Kommunikation zwischen Zellen in multizellulären Organismen ist von grundlegender Bedeutung. Sie ermöglicht den einzelnen Zellen, ihre Aktivitäten zu koordinieren und erfolgt in der Regel durch direkten Zell-Zellkontakt, Sekretion oder Freisetzung von Botenstoffen wie Prostaglandinen, Hormonen, Wachstums- und Differenzierungsfaktoren, und Neurotransmittern, die spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche oder im Inneren der Zielzellen binden und diese aktivieren. Diese Botenstoffe können die produzierende Zelle selbst (autokrine Stimulation), Zellen in der unmittelbaren Nachbarschaft (parakrine Stimulation) oder Zellen in entfernten Organen (endokrine Stimulation) stimulieren, wobei die Modulation des Rezeptors durch den Botenstoff zu Veränderungen z.B. in der Biochemie oder Genexpression der Zielzelle führt.¹

Botenmoleküle regulieren viele Aspekte des multizellulären Lebens oder sind an ihnen beteiligt, darunter Zellwachstum, -differenzierung, -teilung, -wanderung, -tod, Stoffwechsel, Immunantwort und neuronale Kommunikation. Darüber hinaus ist die Signalübertragung von wesentlicher Bedeutung für Prozesse wie Sehen und Riechen, die von mehrzelligen Organismen zur Wahrnehmung ihrer Umwelt genutzt werden. Einzeller sind schließlich auf Rezeptoren an der Zelloberfläche und die Signalübertragung angewiesen, um chemische Hinweise auf die Anwesenheit von Partnern, Konkurrenten, Fressfeinden, schädlichen Substanzen und Nahrung zu erkennen. Um Botenstoffe als Liganden zu erkennen, haben sich verschiedene Arten von Rezeptoren entwickelt, darunter Transkriptionsfaktoren, G-Proteingekoppelte Rezeptoren, Rezeptor-Tyrosin-Kinasen und Ligand-gesteuerte Ionenkanäle.^{1,2}

Mehrzellige Organismen sind im Gegensatz zu Einzellern auf Regulationsmechanismen angewiesen, um funktionell verschiedene Gewebe und Zellen zu entwickeln und zu koordinieren. Transkriptionsfaktoren sind essentiell an dieser Koordination beteiligt und stellen eine direkte Verbindung zwischen Signalmolekülen und der transkriptionellen Antwort her.^{3,4} Transkriptionsfaktoren (TFs) sind Proteine, die in der Lage sind, DNA sequenzspezifisch zu binden und die Transkription zu regulieren. Sie üben daher Kontrolle über Prozesse aus, die Zelltypen und Entwicklungsmuster festlegen. Mutationen und Dysregulation von TFs sind an vielen Krankheiten wie metabolischen Erkrankungen, Neurodegeneration und Krebs beteiligt. TFs sind für die Entwicklung und Funktion multizellulärer Organismen essentiell und greifen in vielfältige Prozesse ein. Sie stellen daher attraktive Zielstrukturen für pharmakologische Therapien dar. Innerhalb der TFs sind Ligand-aktivierbare TFs, sog. nukleäre Rezeptoren, am besten für die Modulation durch niedermolekulare Verbindungen zugänglich und daher wichtige Wirkstoff-Targets.²

1.1 Nukleäre Rezeptoren

Nukleäre Rezeptoren (NRs) sind eine Superfamilie von intrazellulären Liganden-aktivierten Transkriptionsfaktoren, die im Zellkern an die DNA binden und in Abhängigkeit ihrer Liganden die Expression spezifischer Gene steuern. Der erste NR wurde in den 1960er Jahren als der für die zelluläre Aktivität von Östradiol verantwortliche biochemische Rezeptor beschrieben, und zwei Jahrzehnte später gehörten der Glukokortikoid Rezeptor (GR) und der Östrogen Rezeptor (ER) zu den ersten NR, die kloniert worden sind.^{5,6} Seitdem sind beim Menschen 48 NRs identifiziert worden (**Abbildung 1**). Phylogenetische Studien deuten darauf hin, dass NRs einen gemeinsamen Vorfahren haben, der auf die früheste Periode der Evolution der Metazoen zurückgeht.⁷ Für ungefähr die Hälfte der 48 menschlichen NRs sind Liganden wie Retinoide, Hormone, und Fettsäuren identifiziert worden. NRs deren Liganden unbekannt sind werden als *Orphan NRs* bezeichnet.⁸ Auf der Grundlage der Phylogenetik ist ein einheitliches Nomenklatorsystem für NRs entwickelt worden, welches die Proteinfamilie in sieben Unterfamilien unterteilt (**Abbildung 1**).⁷

NR1A1	TR α	NR2A1	HNF4 α	NR3A1	ER α	NR4A1	NGFI-B
NR1A2	TR β	NR2A2	HNF4 γ	NR3A2	ER β	NR4A2	NURR1
NR1B1	RAR α	NR2B1	RXR α	NR3B1	ERR α	NR4A3	NOR1
NR1B2	RAR β	NR2B2	RXR β	NR3B2	ERR β	NR5A1	SF1
NR1B3	RAR γ	NR2B3	RXR γ	NR3B3	ERR γ	NR5A2	LRH-1
NR1C1	PPAR α	NR2C1	TR2	NR3C1	GR	NR6A1	GCNF
NR1C2	PPAR β	NR2C2	TR4	NR3C2	MR	NR0B1	DAX-1
NR1C3	PPAR γ	NR2E2	TLL	NR3C3	PR	NR0B2	SHP
NR1D1	Rev-erb α	NR2E3	PNR	NR3C4	AR		
NR1D2	Rev-erb β	NR2F1	COUP-TFI				
NR1F1	ROR α	NR2F2	COUP-TFII				
NR1F2	ROR β	NR2F6	EAR2				
NR1F3	ROR γ						
NR1H3	LXR α						
NR1H2	LXR β						
NR1H4	FXR α						
NR1H5	FXR β						
NR1I1	VDR						
NR1I2	PXR						
NR1I3	CAR						

Abbildung 1: Klassifizierung der NRs in sieben Unterfamilien. Die formale (links) und triviale (rechts) Nomenklatur der NRs sind angegeben.⁷

Zu der Unterfamilie 0 der nukleären Rezeptoren (NR0, **Abbildung 1**) gehören die atypischen NRs *dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenital critical region on the X chromosome, Gen 1* (DAX-1) und *small heterodimer partner* (SHP). Diese beiden Proteine sind einzigartig in ihrer Struktur, denn sie enthalten keine DNA-Bindungsdomäne (DBD), sondern jeweils nur eine Ligandenbindungsdomäne (LBD), die Co-Aktivatoren-ähnliche Motive aufweist und mit anderen NR-LBDs zur Regulierung der Transkription interagieren kann (**Abbildung 2**).⁹⁻¹²

Die Unterfamilie 1 (NR1) bildet die größte unter den nukleären Rezeptoren und beinhaltet *thyroid hormone receptor* (TR), *retinoic acid receptor* (RAR), *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR), *Reverse erb* (Rev-erb), *RAR-related orphan receptor* (ROR), *liver X receptor* (LXR), *farnesoid X receptor* (FXR), *vitamine D receptor* (VDR), *pregnane X receptor* (PXR) und *constitutive androstane receptor* (CAR). Diese Rezeptoren werden durch eine Vielzahl von lipophilen Signalmolekülen wie Schilddrüsenhormone, Fettsäuren, Gallensäuren und Sterole reguliert.^{11,13} Zusammen mit der NR3-Familie sind die NR1-Rezeptoren die am besten studierten NR.

Die *human nuclear factor 4* (HNF4), *retinoid X receptor* (RXR) und *testis receptor* (TR2/4) bilden mit *tailless receptor* (TLL), *photoreceptor cell-specific nuclear receptor* (PNR), *chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor* (COUP-TF) und *V-erbA-related protein 2* (EAR2) die Unterfamilie 2 der NRs (NR2). Ihre Liganden sind - soweit bekannt - Fettsäuren, wobei teilweise noch unklar ist, inwieweit diese Fettsäure-Liganden eine Rolle bei der Liganden-gesteuerten Aktivierung der Rezeptoren spielen. RXR ist von besonderer Bedeutung, da er mit vielen NRs heterodimere Komplexe bildet.^{11,14}

Die Unterfamilie 3 der NRs (NR3) umfasst die Steroid Rezeptoren (SRs) zu denen Androgen Rezeptor (AR), Progesteron Rezeptor (PR), Glucocorticoid Rezeptor (GR) und Mineralcorticoid Rezeptor (MR) gehören, zwei eng verwandte Östrogen Rezeptoren (ER α / β) sowie *estrogen receptor-related receptors* (ERR). Sie spielen eine Schlüsselrolle bei der Regulierung einer Vielzahl von Entwicklungs-, Fortpflanzungs- und Stoffwechselprozessen.^{11,14-16}

Zu der Unterfamilie 4 der NRs (NR4) gehören *nerve growth Factor IB* (NGFI-B), *nurr-related Factor-1* (Nurr1) und *neuron-derived orphan receptor-1* (NOR-1). Diese Rezeptoren sind für die Entwicklung und den Erhalt von Nervenzellen von besonderer Bedeutung.^{11,17-21}

Die Unterfamilie 5 der NRs (NR5) beherbergt *steroidogenic factor 1* (SF-1) and *liver receptor homolog-1* (LRH-1). Diese gelten noch als *orphan receptors* aber Studien haben gezeigt, dass sie von Phospholipiden gebunden werden. Sie spielen eine lebenswichtige Rolle bei Entwicklung und Stoffwechsel.^{11,22,23}

Der *germ cell nuclear factor* (GCNF) ist der einzige Vertreter der Unterfamilie 6 der NRs (NR6) beim Menschen. Seine LBD enthält keine typische transkriptionelle Aktivierungsfunktion der NRs, wodurch er die Genexpression unterdrückt. Dieser Rezeptor spielt bei der Entwicklung eine wichtige Rolle.^{11,24,25}

1.2 Einteilung

Nukleäre Rezeptoren können auf der Grundlage ihres Liganden (**Abbildung 1**) oder ihres DNA-Bindungsmechanismus klassifiziert werden. Auf der Grundlage des Letzteren werden nukleäre Rezeptoren in vier Typen eingeteilt (**Abbildung 2**).¹¹

Typ-I-NRs werden in Abwesenheit von Liganden durch Hitzeschockproteine im Zytoplasma in einem inaktiven Zustand gehalten. Die Bindung eines Liganden führt zu einer Rezeptor-Konformationsänderung, Freisetzung der Hitzeschockproteine, Homodimerisierung und Kerntranslokation. Im Kern binden sie als Homodimere an spezifische Basensequenzen der DNA, sogenannte *Hormone Response Elements* (HRE), die gegenläufig bei komplementärer Basenpaarung die gleiche Basenfolge enthalten (Palindromische Sequenzen, *palindromic repeats*). Zu den Typ-I-NRs gehören die Steroid Rezeptoren wie der Östrogen Rezeptor (SR), der Androgen Rezeptor (AR), der Progesteron Rezeptor (PR), der Glucocorticoid Rezeptor (GR) und der Mineralcorticoid Rezeptor (MR).^{3,11}

Im Gegensatz zu den Typ-I-NRs befinden sich die anderen NR-Typen auch in Abwesenheit von Liganden (hauptsächlich) im Zellkern. Sie sind in Abwesenheit von Liganden an Co-Repressor-Proteinkomplexe gebunden und unterdrücken auf diese Weise die Transkription. Nach Bindung eines Liganden dissoziieren die Co-Repressoren ab und die Rezeptoren rekrutieren Co-Aktivatoren.^{3,11}

Typ-II-Rezeptoren sind Rezeptoren, die Heterodimere mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) bilden. Dazu gehören beispielsweise PPAR, LXR, FXR, RAR und TR. Sie binden im Allgemeinen als Heterodimere an *Response Elements* (RE), die direkte Wiederholungen bestimmter Basensequenzen (*direct repeats*) darstellen. Dabei handelt es sich um eine obligatorische Heterodimerisierung, denn diese Typ-II-NRs sind nicht in der Lage ihre Zielgene ohne die Beteiligung von RXR effizient zu binden und die Transkription zu modulieren. Diese Abhängigkeit der Typ-II-NRs vom RXR verleiht dem Letzteren eine zentrale Rolle unter den nukleären Rezeptoren.^{3,11}

Typ-III-NRs sind *orphan receptors* wie Nurr1. Sie befinden sich im Zellkern und binden als Homodimere direkte Wiederholungen bestimmter Basensequenzen der DNA. Sie können auch Heterodimere mit RXR bilden.^{3,11}

Nukleäre Rezeptoren des Typs IV wie LRH-1 und SF-1 binden als Monomere an ihre RE, welche sogenannte *extended half sites* darstellen.^{2,3,11}

Die wichtige Funktion nukleärer Rezeptoren besteht in ihrer Fähigkeit, unterschiedliche Gensätze in verschiedenen Zelltypen zu regulieren, und zwar auf der Grundlage der von ihnen gebildeten gewebespezifischen Transkriptionskomplexe und ihrer Fähigkeit, zellspezifische *Enhancer* auszuwählen. Die Bildung dieser zelltypspezifischen Komplexe wird häufig durch abstammungsbestimmende Faktoren gesteuert, die zur Öffnung des Chromatins beitragen, so dass aktivierte Transkriptionsfaktoren spezifische Regionen des Genoms binden können.²⁶ Dadurch können bestimmte NR-Liganden wie Selektive Estrogen-Rezeptoren-Modulatoren (SERMs) über denselben Rezeptor verschiedene Gene in denselben Zellen regulieren und andererseits kann ein und derselbe Ligand verschiedene Gene in verschiedenen Geweben oder Entwicklungsstadien regulieren.²⁶

Die Folgende Abbildung stellt die Mechanismen der Signaltransduktion der verschiedenen NR-Typen dar.

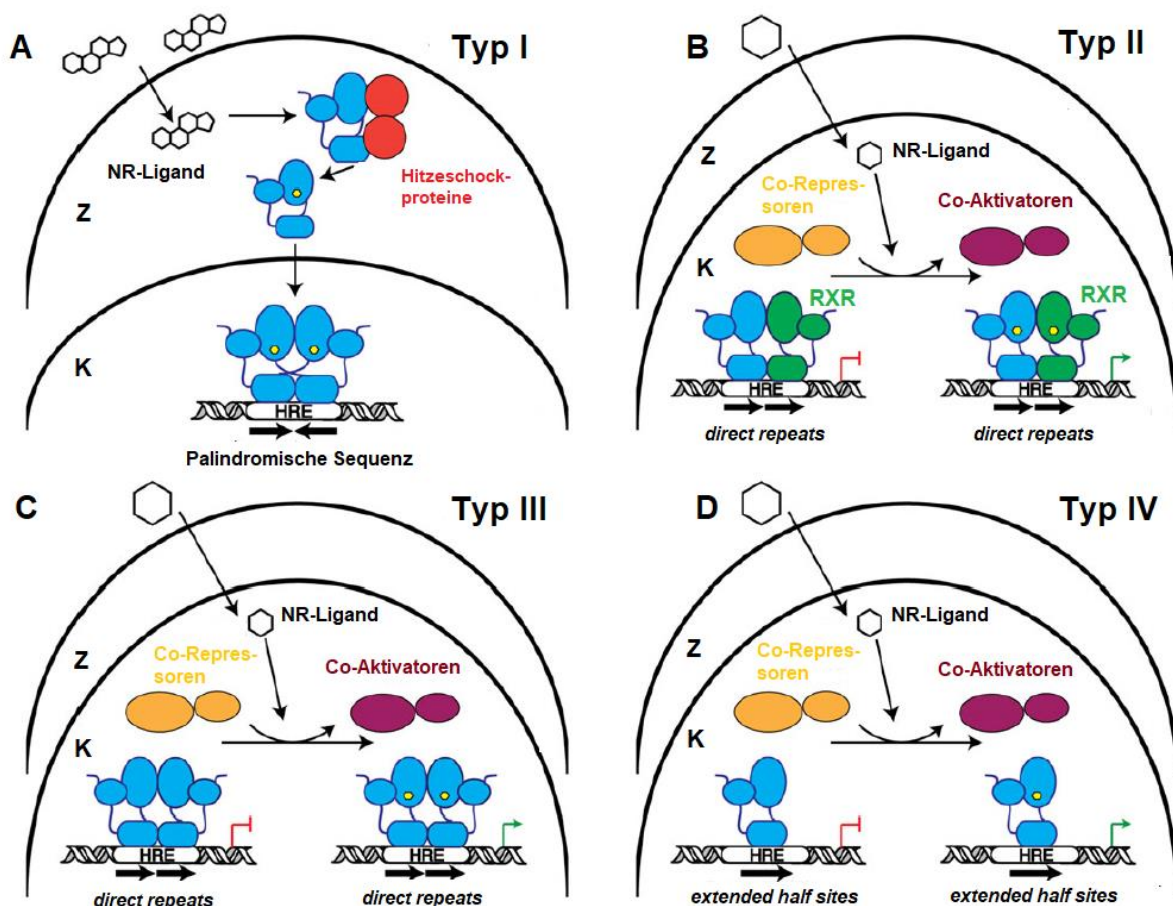


Abbildung 2: Schematische Darstellung der NR-Signalisierungsmechanismen. (A) Typ-I-NRs befinden sich im Zytoplasma (Z) im Komplex mit Hitzeschokkproteinen. Nach der Liganden-Bindung dissoziieren die Hitzeschokkproteine und die NRs translozieren in den Zellkern (K), wo sie als Homodimere an palindromische Hormonantwortelemente (HREs) binden, um die Transkription zu regulieren. (B) Typ II-NRs sind im Zellkern (K) lokalisiert. In Abwesenheit von Liganden interagieren sie mit Co-Repressor-

Proteinen, welche bei Agonist-Bindung gegen Co-Aktivatoren ausgetauscht werden. NRs dieser Gruppe bilden im Allgemeinen heterodimere Komplexe mit RXR. (C) Ähnlich wie die Typ-II-NRs befinden sich die Typ-III-Rezeptoren im Zellkern (K) und tauschen Ligand-abhängig Co-Repressoren und Co-Aktivatoren aus. Diese Rezeptoren binden an direkte Wiederholungs-HREs (*direct repeats*) als Homodimere. (D) Typ-IV-NRs binden an HREs mit *extended half sites* als Monomere. Sowohl die palindromischen Sequenzen als auch die *direct repeats* sind durch unterschiedliche Längen von Abstand-haltenden Basenpaaren (*spacers*) getrennt, die in der Abbildung nicht gezeigt sind.¹¹

Neben der Einteilung der NRs in Unterfamilien und Typen unterscheidet man auch zwischen klassischen NRs und *orphan receptors*. Die als *orphan receptors* bezeichneten NRs sind per Definition Rezeptoren, für die kein Ligand bekannt ist.²⁷⁻³¹ Der Begriff "Rezeptor" selbst impliziert jedoch, dass es einen physiologischen Liganden geben sollte. Da das Fehlen eines bekannten Liganden nicht belegt, dass kein Ligand existiert ist es schwierig nachzuweisen, dass ein bestimmter *orphan receptor* wirklich keinen endogenen Liganden hat.³² Hinzukommt, dass sobald ein natürlicher Ligand für einen *orphan receptor* entdeckt worden ist, der Rezeptor nicht mehr als solcher gilt, obwohl er möglicherweise strukturelle und funktionelle Merkmale aufweist, die den anderen *orphan receptors* ähnlicher sind als denen der klassischen NRs.³² Zwei Paradebeispiele sind die RXRs und PPARs, die als *orphan receptors* entdeckt worden sind, nun aber eindeutig als Liganden-abhängige Rezeptoren gelten. Auch wenn Liganden für manche *orphan receptors* entdeckt worden sind, zählen die entsprechenden NR noch zur Gruppe der *orphan receptors*, da die regulatorische Rolle des Liganden unklar ist bzw. die physiologische Relevanz der Interaktion mit dem Rezeptor nicht eindeutig geklärt ist.³² Darüber hinaus sind die Strukturen der *orphan receptors* sehr vielfältig, nicht nur innerhalb der LBD, sondern auch in den anderen Domänen (**Abbildung 3**).³¹ Einige (DAX-1 und SHP) besitzen nur eine der beiden charakteristischen Domänen der NR-Superfamilie, nämlich die LBD. Die Größe der anderen Domänen ist ebenfalls variabel. Während die A/B-Region bei einigen Isoformen von ROR β (8 Aminosäuren) und TLX (14 Aminosäuren) sehr kurz ist, weisen andere *orphan receptors* wie NGFI-B eine große NTD auf (250-280 Aminosäuren).³¹

Die Vielfalt der *orphan receptors* wird auch durch die verschiedenen Arten der Bindung an die DNA deutlich. Obwohl die meisten von ihnen als Homodimere an *direct repeats* (HNF-4, COUP-TF und TR2/4) an die DNA zu binden scheinen, interagieren einige mit RXRs (NGFI-B und NURR1).³¹ Ein besonderes Beispiel für einen DNA-Bindungsmechanismus ist die Oligomerisierung des *orphan receptor* GCNF nach der Bindung an das *direct repeat element* AGGTCAAGGTCA. Dieser abweichende DNA-Bindungsmechanismus des GCNF, nämlich die Bildung von Hexameren, macht aus ihm das einzige Mitglied der Unterfamilie 6 (NR6).^{31,33}

Darüber hinaus hat die Untersuchung mehrerer *orphan receptors* (Rev-erbs, RORs, SF-1, NGFI-B, Nurr1, NOR1 und ERRs) eine andere Art von Interaktion mit der DNA offenbart. Diese *orphan receptors* binden als Monomere an *half sites* (zwei sich wiederholende Basensequenzen (*direct repeats*), die durch eins bis fünf Nukleotiden getrennt sind). Obwohl eine solche Fähigkeit in einigen wenigen Fällen für Liganden-aktivierte NRs (TR α) gefunden

worden ist, ist die funktionelle Bedeutung der Monomer-Bindung nur für *orphan receptors* klar. In allen Fällen erfolgt die Bindung an ein konserviertes A/GGGTCA-Bindungsmotiv, dem eine A/T-reiche Region in 5' vorangestellt ist, wobei die Sequenz dieser A/T-reichen Region von einem Rezeptortyp zum anderen unterschiedlich ist.^{31,33,34}

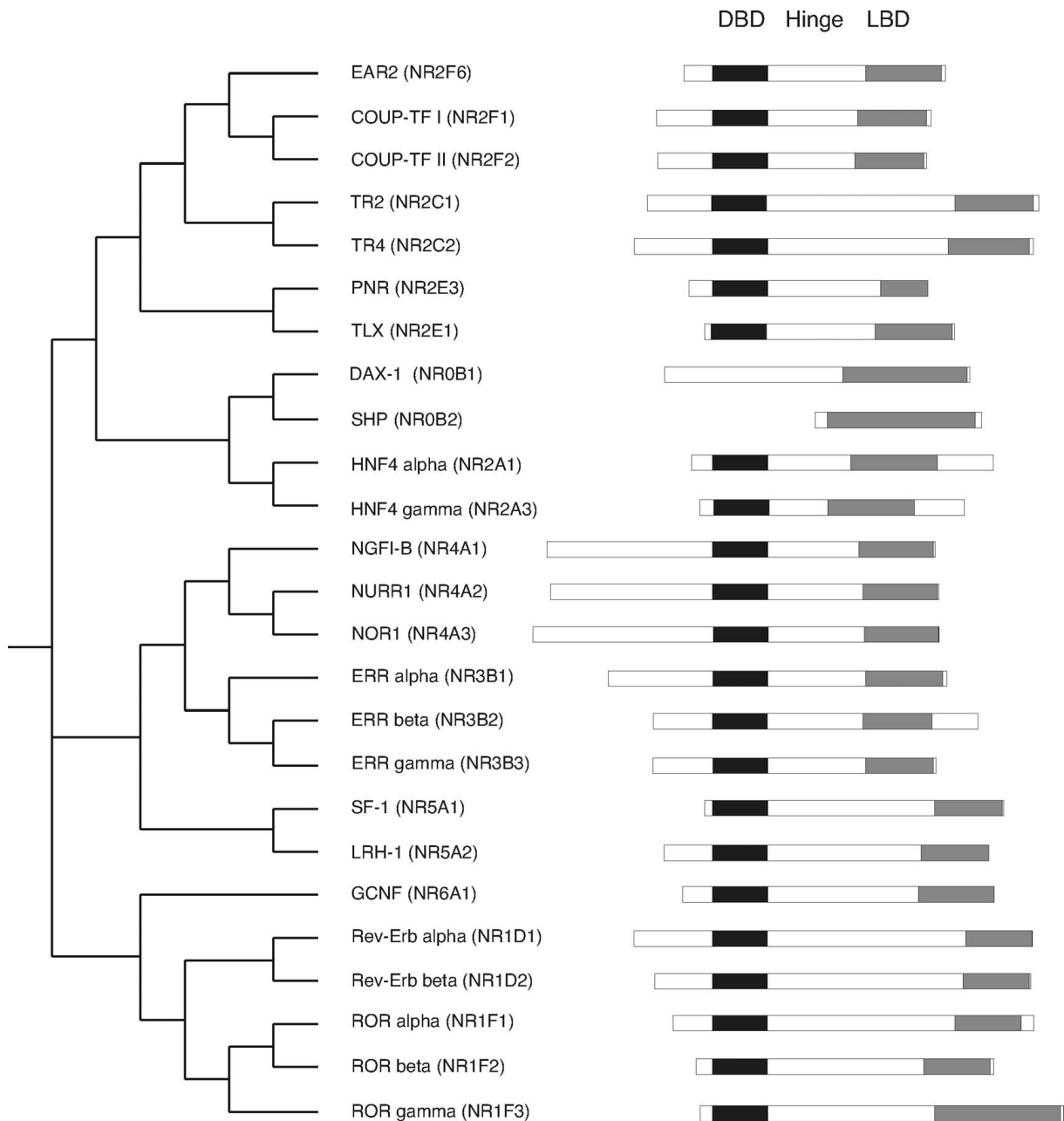


Abbildung 3: Phylogenetischer Baum und schematische Struktur der *orphan receptors* bei Mensch, Maus und Ratte.³¹

1.3 Aufbau

Ein Merkmal der nukleären Rezeptoren ist ihre konservierte Organisation in funktionelle Domänen. NR bestehen aus vier bis fünf gemeinsamen Domänen, welche mit A bis F bezeichnet werden, die vom N-Terminus zum C-Terminus die A/B-Region, die DNA-Bindungsdomäne (DBD), eine "Scharnier"-Region und die Ligandenbindungsdomäne (LBD) umfassen (**Abbildung 4**).^{7,26}

Die N-terminale A/B-Domäne (NTD) ist sowohl in der Länge als auch in der Sequenz sehr variable. Sie enthält die Liganden-unabhängige Transaktivierungsdomäne (Aktivierungsfunktion 1, AF-1) und ist das Ziel vielfältiger posttranslationaler Modifikationen, die auch die Aktivität des NR modulieren können. Angrenzend an die A/B-Domäne befindet sich die hochkonservierte C-Domäne. Diese Region stellt die DNA-bindende Domäne (DBD) dar, die aus zwei Zinkfinger-DNA-Bindungsmotiven besteht, welche einzigartig für Kernrezeptoren sind. Die D-Domäne oder "Scharnier"-Region ist eine flexible Region, die häufig die Kernlokalisierungssequenz (NLS) enthält. C-terminal zur "Scharnier"-Region befindet sich die E-Domäne, welche die Ligandenbindungsdomäne (LBD), eine Proteinoberfläche für die Dimerisierung sowie die Liganden-abhängige transkriptionelle Aktivierungsfunktion 2 (AF-2) beherbergt. Darüber hinaus befinden sich in der E-Domäne Erkennungsstrukturen für die Bindung von Co-Aktivatoren und -Repressoren, wodurch der Rezeptor sowohl eine Hoch- als auch Herunterregulation der Expression eines Zielgens herbeiführen kann. Einzelne NR enthalten eine kurze, variable Carboxy/C-terminale Domäne (CTD; F-Domäne), deren Funktionen weitgehend unbekannt sind.^{3,7,16,26}

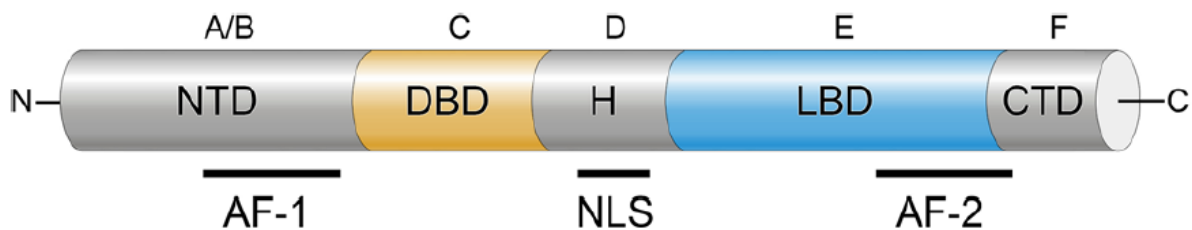


Abbildung 4: Strukturelle Domäne der Nukleären Rezeptoren.²⁶

1.4 Retinoid-X-Rezeptoren

Viele Kernrezeptoren, darunter PPAR, FXR, LXR und PXR müssen für ihre Signaltransduktion eine obligatorische Heterodimerisierung mit dem ubiquitären nukleären Rezeptor RXR (*retinoid X receptor*) eingehen und können ihre Zielgene nur als solche Heterodimere regulieren, was dem RXR eine einzigartige zentrale Rolle unter den nukleären Rezeptoren verleiht.³⁵

Es gibt drei Retinoid-X-Rezeptor-Subtypen – RXR α , RXR β und RXR γ –, die unterschiedlich in Geweben verteilt sind, wobei jede Zelle mindestens einen Subtyp exprimiert. Während der RXR α vor allem in der Epidermis, Leber, Niere und im Darm vorkommt und der RXR β -Subtyp in fast allen Geweben nachgewiesen worden ist, ist der RXR γ überwiegend im Zentralnervensystem-Gewebe, Herzmuskel und in Vorläuferzellen von Oligodendrozyten vorhanden. Dadurch können die RXR-Subtypen gewebespezifische Wirkungen entfalten.³⁵

1.4.1 Aufbau und Bindungsmechanismus

Der Aufbau der Retinoid X Rezeptoren entspricht im Allgemeinen der im **Abschnitt 1.3** beschriebenen Struktur der nukleären Rezeptoren. Im Folgenden wird näher auf die LBD und DBD eingegangen.

Die Ligandenbindungsdomäne (LBD)

Die LBD aller drei RXR-Subtypen besteht aus zwölf α -Helices (H1-H12) und einer kurzen β -Schleife (S1-S2), welche auf eine spezielle Weise geordnet sind. Die α -Helices 1 bis 3 bilden zusammen eine der zwei äußeren Proteinoberflächen. Die α -Helices 4 und 5, die β -Schleife S1-S2 sowie die α -Helices 8 und 9 stellen das Zentrum der LBD dar. Die zweite äußere Proteinoberfläche wird durch die α -Helices 6, 7 und 10 gebildet. In der α -Helix 5 der LBD befindet sich die Aminosäure Arginin (Arg316), welche eine ionische Wechselwirkung mit der Carboxylgruppe von RXR-Liganden eingeht, die typischerweise die stärkste Ligand-Rezeptor-Interaktion der RXRs darstellt. Dieser Arginin-Rest ist innerhalb der RXR-Subtypen hoch konserviert, was die Entwicklung selektiver Agonisten der RXR-Subtypen erschwert. Die Bindung und Stabilisierung des Liganden in der Bindetasche erfolgt darüber hinaus vor allem durch umfangreiche van-der-Waals Kontakte. Die Helix 12, die auch die Liganden-abhängige Aktivierungsfunktion 2 (AF-2) enthält kann den Zugang zur LBD nach der Bindung des Liganden wieder verschließen und dabei ihre aktive Konformation einnehmen. Bei dieser Konformationsänderung bildet die AF-2 eine Oberfläche für die Bindung von Co-Aktivatoren. Neben der Helix 12 sind auch die Helices 3 und 4 an der Bindung der Co-Aktivatoren beteiligt. Die Co-Aktivatoren weisen einheitliche doppelhelikale Leu-XX-Leu-Leu-Motive auf, welche von den Helices erkannt werden. Co-Repressoren sind dagegen durch dreifach helikale Leu-

XXX-Ile-XXX-Leu-Motive gekennzeichnet und binden bevorzugt an die inaktive Konformation der LBD/AF-2.³⁵⁻⁴⁰

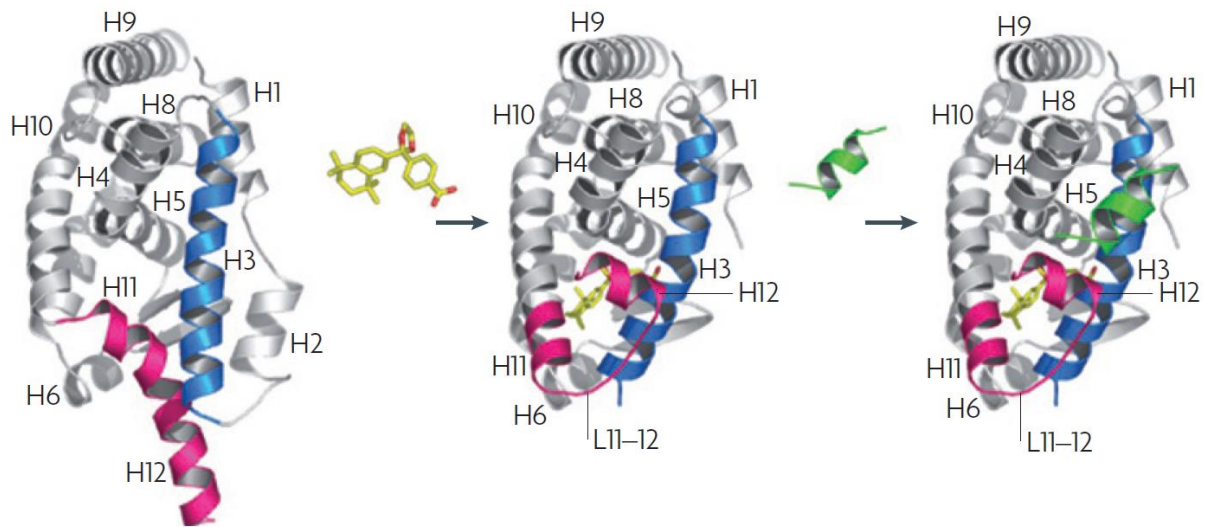


Abbildung 5: Agonist-induzierte Konformationsänderung und RXR-Aktivierung. Die hauptsächlich an der Ligandenbindung beteiligten sekundären Strukturelemente sind in Blau (H3) und Magenta (H11/H12) hervorgehoben. Links ist die apo-Form (Liganden-ungebunden) der RXR-Ligandenbindungsdomäne (PDB Code 1lbd) dargestellt. Bei der Bindung des Agonisten kommt es zu strukturellen Veränderungen wodurch die Helix H12 mit der Liganden-abhängigen Aktivierungsfunktion 2 (AF-2) in der so genannten aktiven Position stabilisiert wird (mittlere Abbildung). In dieser besonderen Konformation weist die Liganden-gebundene (holo) LBD (PDB Code 1mvc) eine hydrophobe Oberfläche auf, an der Reste von H12, H3 und H4 beteiligt sind, die speziell die kurzen helikalen LXXLL-Motive von Co-Aktivatoren (CoA; rechte Abbildung, grüne Helix) erkennen.⁴⁰

Obwohl alle drei RXR-Subtypen von unterschiedlichen Genen kodiert werden, wird durch Sequenzanalyse eine sehr hohe Sequenzidentität (82-86%) in den drei Rezeptoren deutlich. Die wenigen Unterschiede betreffen darüber hinaus kaum die LBD und alle Aminosäuren, die an der Bildung der Ligandbindetasche beteiligt sind, sind identisch. Ebenso sind die an der Bindung von Co-Regulatoren beteiligten Proteinoberflächen sehr ähnlich. Die strukturellen Eigenschaften und ausgeprägte Ähnlichkeit der RXR-Subtypen lässt sich auch aus Co-Kristallstrukturen ableiten. Ein direkter Vergleich der RXR-Subtypen, bei dem die LBDs jeweils den gleichen Liganden binden, ist kürzlich von Chaikuad *et al* erreicht worden, indem die dreidimensionale Struktur von RXR α , RXR β und RXR γ jeweils im Komplex mit Palmitinsäure und dem Co-Regulator GRIP1 (*Glutamate Receptor Interacting Protein 1*) aufgeklärt worden ist.⁴¹ Dabei hat die Sequenzanalyse eine spezifische Aminosäure-Substitution für jeden Subtypen in der Nähe der LBD (Position 3, 11 und 15) offenbart. In Position 15 in der Helix 8 (RXR α :Val374, RXR β :Ile445, RXR γ :Val375) gibt es einen kleinen Unterschied in der Lipophilie der beteiligten Aminosäure-Reste, was die Wechselwirkungen von Helix 8 mit Helix 5 der LBD beeinflussen kann. Die Aminosäuresubstitution an Position 3 in der Helix 2 mit polarem, aliphatischem Glutamin in RXR α und RXR β (Gln270 bzw. Gln341) zu basischem, aromatischem Histidin (His271) in RXR γ könnte zu Änderungen der Proteineigenschaften wie

der elektrostatischen Ladung und verstärkten intramolekularen Wechselwirkungen führen, die zwischen His271 und Asp449 der Helix 12 bei RXR γ zu beobachten sind und bei den anderen Subtypen fehlen. Diese Änderungen können möglicherweise zu unterschiedlichen strukturellen Stabilisierungen des Liganden und unterschiedlichen Konformationsänderungen der Helix 12 und der LBD führen und die Subtypen-Selektivität bestimmen. Demensprechend kann eine Subtypen-Selektivität womöglich durch Liganden erreicht werden, die in der Lage sind, eine allosterische Konformationsänderung der LBD bzw. einen Bindungsmodus dahingehend zu induzieren, dass zusätzliche Wechselwirkungen mit Aminosäure-Resten außerhalb der Bindetasche bzw. in anliegenden Subtaschen hergestellt werden können.⁴¹

	RXR α	RXR β	RXR γ		RXR α	RXR β	RXR γ
1	Asp229	Glu298	Asp233	13	Gln361	Arg432	Gln362
2	Glu233	Asp302	Glu237	14	Thr365	Thr436	Ser366
3	Gln270	Gln341	His271	15	Val374	Ile445	Val375
4	Glu291	Ser362	Asp292	16	Ser380	Ala451	Ala381
5	Pro293	Pro364	Thr294	17	Ala387	Ser458	Ser388
6	Asp295	Asp366	Glu296	18	Ala391	Val462	Thr392
7	Ile318	Ile389	Val319	19	Ser399	Ser470	Thr400
8	Ala319	Asp390	Ser320	20	Ala402	Thr473	Ala403
9	Lys321	Arg392	Gln322	21	Cys404	Cys475	Thr405
10	Asn335	Asn406	Ser336	22	His406	Gln477	Gln407
11	Ala344	Ala415	Ser345	23	Pro412	Gln483	Pro413
12	Arg358	Arg429	Lys359	24	Ala457	Ala528	Thr458

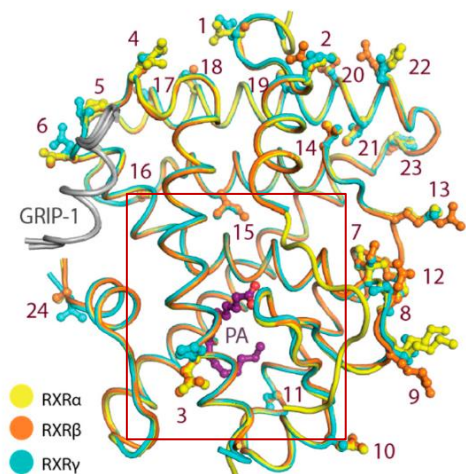


Abbildung 6: Zusammenfassung der Aminosäure-Differenzen innerhalb der Ligandenbindungsdomäne (LBD) der drei RXR-Subtypen.⁴¹

Die DNA-Bindungsdomäne (DBD)

Die DBD der RXRs (Aminosäurereste 130-209) besteht aus zwei Zink-Finger-Domänen (Aminosäurereste 135-155 (Zink-Finger I) und 171-190 (Zink-Finger II)), bei denen jeweils ein Zn(II)-Ion über vier Cystein-Reste komplexiert ist. Die DNA-Bindung erfolgt über die sogenannte Erkennungshelix (Aminosäurereste 152-164) der DBD, welche einen Teil des Zink-Finger-I enthält. Dabei bindet die Erkennungshelix über Lys160 und Arg164 an eine (*half site*) aus zwei sich wiederholenden DNA-Sequenzen (*direct repeats*), die durch eins bis fünf Nukleotiden getrennt sind (5'-AGGTCA-Nu-AGGTCA -3'). Der Zink-Finger-II interagiert mit der T-Box am 3'-Ende der DBD und ermöglicht somit die Dimerisierung mit sich selbst oder anderen Kernrezeptoren. Bei der Dimerisierung bindet jeder Partner an ein *half site*, wobei RXR in der Regel der *upstream* (5') gelegene Dimerisierungspartner ist, mit Ausnahme von PPAR/RXR und RAR/RXR.³⁸⁻⁴⁰

Tabelle 1: Interaktion der RXR-DBD mit der DNA. Die Zahl der zwischen den *direct repeats* liegenden Nukleotide variiert je nach Dimerisierungspartner. DR-1= *direct repeats*, die durch ein Nukleotid getrennt sind. DR-2= *direct repeats*, die durch zwei Nukleotide getrennt sind etc...³⁹

DR-1	DR-2	DR-3	DR-4	DR-5
RXR, RAR, PPAR, HNF, COUP-TF	RXR, RAR, PPAR	VDR	LXR, RAR, TR	Nurr1, Nurr77

1.4.2 Dimerisierung

RXR spielt in der NR-Familie eine besondere Rolle, da er, wie bereits oben beschrieben, als gemeinsamer heterodimerer Partner vieler anderer nukleärer Rezeptoren fungiert. Daher könnten die pleiotropen Wirkungen von RXR-Liganden das pharmakologische Repertoire all dieser NRs betreffen, mit denen RXR ein Dimer bildet.⁴² Studien zur Komplexität der RXR-abhängigen Transkriptionsregulierung haben gezeigt, dass RXRs fähig sind, durch die Dimerisierung mit anderen nukleären Rezeptoren, die Transkription Liganden-abhängig und -unabhängig zu regulieren. Diese Heterodimer-Partner werden in permissive (FXR, LXR, PPAR, Nurr1), nicht-permissive (THR und VDR) und bedingt-permissive NRs (RAR) eingeteilt.³⁹

1.4.2.1 Biomolekularer Mechanismus der Dimerisierung

Bei der Transkriptionsaktivierung durch einen permissiven RXR heterodimeren Partner wie FXR, LXR oder PPAR bindet ein Agonist eines der beiden Partner an seinen NR und löst die Transkriptionsmaschinerie durch Rekrutierung von Co-Aktivatoren wie CoA, Histon-Acetylase, Gerüst-Protein und einem Transkriptionskomplex aus. Die Bindung eines Agonisten an den zweiten NR im Dimer kann die durch den ersten NR-Agonisten-Komplex induzierte Transkriptionsreaktion additiv oder synergistisch verstärken.³⁹

Die transkriptionelle Aktivierung durch einen nicht-permissiven heterodimeren Partner wie den Schilddrüsenhormonrezeptor (TR) oder den Vitamin-D Rezeptor (VDR) erfolgt durch die Bindung eines Agonisten (T3 oder VD3) an den nicht-permissiven Rezeptor. Das führt zur Rekrutierung eines Co-Aktivatoren (CoA), welches an die TR- oder VDR-AF-2 Oberfläche des RXR-TR- bzw. VDR-Komplexes bindet, der an sein *Response Element* (TRE oder VDRE) in der Promotorregion eines T3- bzw. VD3-aktivierten Gens gebunden ist. Das gebundene CoA ist in der Lage eine Histon-Acetylase, ein Gerüst-Protein und den Transkriptionskomplex zu rekrutieren, um die Gentranskription einzuleiten (TS= Transkriptionsstartstelle). Die Bindung eines RXR-Agonisten verstärkt nicht die durch den gebundenen TR- oder VDR-Agonisten induzierte Reaktion.³⁹

Bei der Transkriptionsaktivierung durch den bedingt-permissiven RAR bindet der RAR-Agonist an RAR und ermöglicht die Bindung eines RXR-Agonisten an RXR, was zur verstärkten Aktivierung des RAR und Einleitung der Transkription führt.³⁹

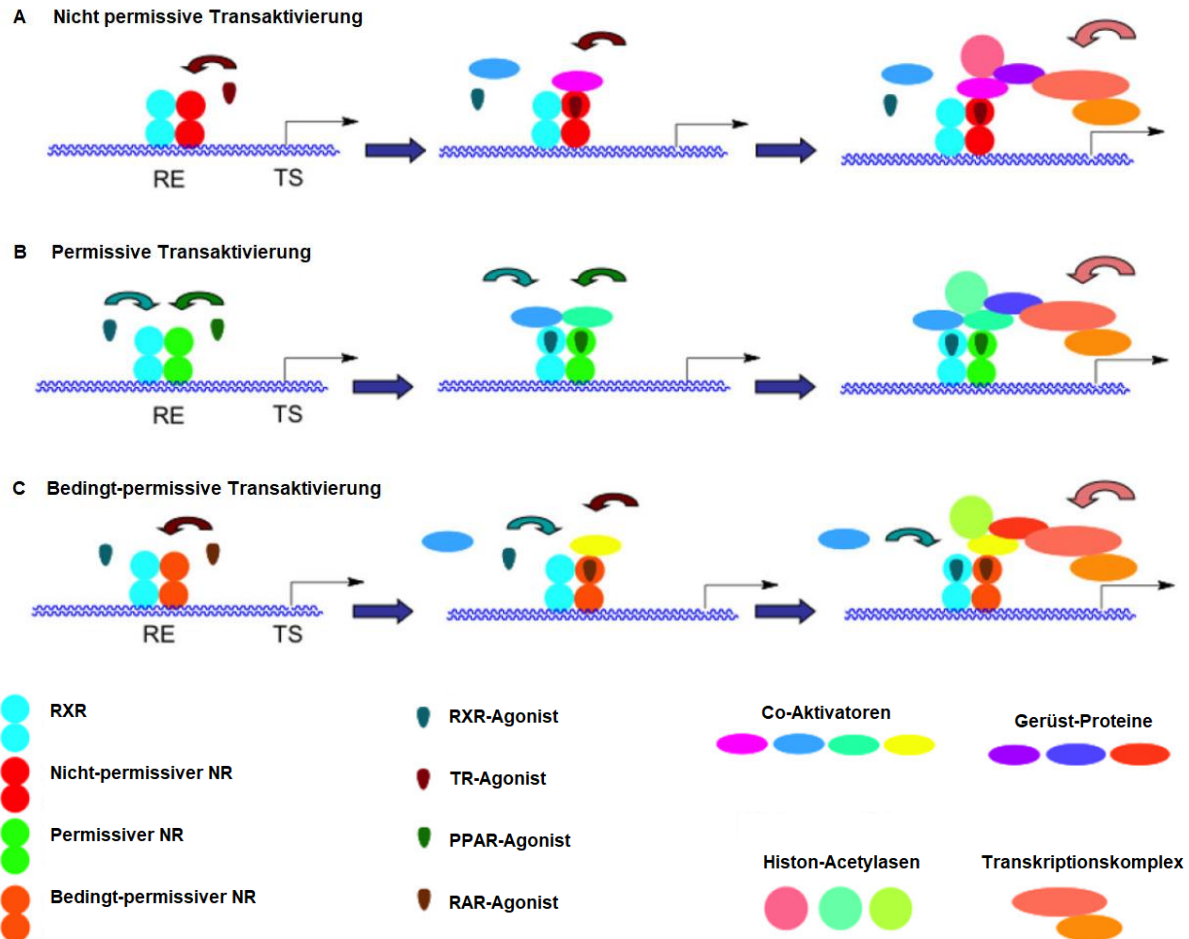


Abbildung 7: Transkriptionsaktivierung durch nicht-permissive (A), permissive (B) und bedingt-permissive (C) RXR-Heterodimere.³⁹

1.4.2.2 Permissive Heterodimer-Partner

Bei permissiven NRs kann die Transaktivierung durch die Bindung eines RXR-Agonisten oder eines Liganden des Heterodimerisierungspartners an RXR oder an beide Heterodimerisierungspartner erfolgen, wobei die Bindung beider Agonisten ein additives oder synergistisches Merkmal hat. In diesem Fall kann die Bindung eines RXR-Agonisten oder eines Agonisten des permissiven NR den Abgang von Co-Repressoren induzieren. Solche Partnerschaften sind in bestimmten physiologischen Prozessen notwendig, um eine bestimmte biochemische Wirkung zu erzielen. Dabei interagieren die Helices 7 und 10 der RXR-LBD mit der Helix 10 des permissiven NR. Die Liganden der permissiven NRs stammen aus dem Stoffwechsel von Lipiden, die durch die Nahrung aufgenommen worden sind. Aufgrund dieses dualen Regulierungsmechanismus (Liganden-abhängig und -unabhängig)

von RXR und des synergistischen Effekts reichen kleine Änderungen in den Ligandenspiegeln aus, um die Transkriptionsmodulation wesentlich zu verändern. Das unterstreicht noch einmal die Rolle von RXR und anderer NRs als zelluläre Sensoren.^{39,43}

RXR/PPAR-Heterodimere

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) wurden ursprünglich durch ihre Fähigkeit identifiziert, die Proliferation von Peroxisomen in der Leber von Nagetieren zu induzieren, was zu der aktuellen Nomenklatur geführt hat. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass PPARs beim Menschen keine Proliferation der Peroxisomen induzieren, sondern Hauptregulatoren der Lipidhomöostase sind. Die PPAR-Subtypen sind in den Geweben ungleichmäßig verteilt und haben komplementäre Einzelaktivitäten, die zur Beseitigung überschüssiger Lipide aus dem Blut zusammenführen.^{44,45} Jeder dieser PPAR-Subtypen bildet ein Heterodimer mit RXR, um Fettsäuremoleküle zu erkennen und ihr Zielgen zu aktivieren.⁴⁶ RXR/PPAR α und RXR/PPAR β regulieren den Fettabbau durch Oxidation, RXR/PPAR γ die Adipozytendifferenzierung, die Fettspeicherung und die Insulin-Sensitivität während RXR/PPAR β/γ den Transport von Cholesterin in und aus den Zellen steuern. RXR/PPAR α -Heterodimere stellen daher ein pharmazeutisches Ziel für die Behandlung von Hyperlipidämie dar, während RXR/PPAR γ -Heterodimere in der Behandlung von Diabetes von Bedeutung sind.^{44,47–49}

RXR/FXR-Heterodimere

Der Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) ist ein durch Gallensäuren aktivierbarer Rezeptor mit zwei Subtypen: FXR α und FXR β . Der letztere ist ein Pseudogen bei Menschen und Primaten, kodiert aber bei anderen Spezies für einen funktionellen Rezeptor. FXR-Knockout-Mäuse haben nachweislich hohe Serum-Gallensäuren, Cholesterin- und Triglycerid-Werte gezeigt.⁵⁰ Durch die Modulation von RXR/FXR kann der Metabolismus von Gallensäuren, Kohlenhydraten und Lipiden reguliert werden.^{51–54} Bekannte Vertreter der RXR/FXR-Modulatoren sind unter anderem das synthetische Gallensäure-Derivat Obeticholsäure, das bei primärer biliärer Cholangitis eingesetzt wird^{55–60} und der antiparasitäre Arzneistoff Ivermectin, der in Tiermodellen eine FXR-abhängige antidiabetische Wirkung durch Verbesserung der Insulinsensitivität zeigte.⁶¹

RXR/LXR-Heterodimere

RXR/LXRs haben wichtige Funktionen bei der Regulierung des Cholesterin- und Lipidstoffwechsels, denn LXRs fungieren als Sensoren für den zellulären Gehalt an Oxysterolen, Derivaten von Cholesterin. Sie regulieren eine Reihe von biologischen Prozessen, die am Cholesterin- und Lipidstoffwechsel beteiligt sind. Sie stimulieren die Expression des *ATP binding cassette transporter A1* (ABCA1), der dazu beiträgt, überschüssiges Cholesterin aus peripheren Geweben zu entfernen und es zur Ausscheidung

in die Leber zu transportieren. Neben Cholesterin-Transport aus der Peripherie ist ABCA1 an dem Transport von Lipiden zu Apolipoprotein E (ApoE) im Gehirn beteiligt. Erst die korrekte Lipidierung von ApoE versetzt dieses in die Lage, lösliches β -Amyloid zu binden und aus dem extrazellulären Raum zu entfernen.^{62–65} Dieser Vorgang ist bei der Alzheimer-Krankheit gestört. In diesem Zusammenhang ist *in vitro* gezeigt worden, dass der LXR Agonist GW3965 zur Senkung der Konzentration von löslichem β -Amyloid durch Induktion der Expression von ABCA1 führen kann.⁶⁶ Daneben reguliert das RXR-LXR Dimer auch die Expression von Genen, die an der Synthese von Lipiden und Cholesterin beteiligt sind, wie z. B. die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase. Darüber hinaus können RXR/LXR-Heterodimere die Insulinempfindlichkeit und den Glucosestoffwechsel regulieren sowie die Produktion entzündungsfördernder Zytokine unterdrücken.^{67,68} RXR/LXR-Heterodimere haben auch die Aufgabe, die Genregulation von Makrophagen auf den Gehalt an zellulärem Cholesterin und Oxysterolen abzustimmen.⁶⁹

RXR/Nurr1-Heterodimere

Der *orphan receptor* Nurr1 bildet Heterodimere mit RXR, die durch RXR-Liganden aktiviert werden, kann aber auch als Monomer oder Homodimer an spezifische DNA-Bindungsstellen binden und als konstitutiv aktiver Transkriptionsfaktor fungieren.⁷⁰ Im Gegensatz zu den klassischen nukleären Rezeptoren besitzt Nurr1 keine Ligandenbindetasche in der kanonischen Region für die Ligandenbindung, wie die Röntgenkristallstruktur der Nurr1-Ligandenbindungsdomäne gezeigt hat.⁷¹ Die Expression von Nurr1 ist fast auf das Zentralnervensystem (ZNS) beschränkt und essentiell für die Entwicklung von Dopamin-Neuronen im Mittelhirn, was auf eine neuroprotektive Wirkung hindeutet.^{72,73} Zahlreiche neuroprotektive (Parkinson) und antiinflammatorische (Multiple Sklerose) Aktivitäten von RXR/Nurr1-Heterodimeren sind in den vergangenen Jahren berichtet worden, die von RXR-Liganden induziert worden sind.^{19–21,74–76} Es ist beispielweise gezeigt worden, dass Bexaroten (**19**) Nurr1/RXR Heterodimere aktiviert und dopaminerge Neuronen sowie Verhaltensfunktionen in einem Rattenmodell der Parkinson-Krankheit wiederherstellt.⁷⁷ Die Verbindung XCT0135908 (**32**) ist nach einem virtuellen Screening als selektiver Ligand für Nurr1-RXR-Heterodimere in CV-1-Zellen des Afrikanischen Grünen Affen entdeckt worden. Selektive Nurr1/RXR-Liganden wie dieser sind von großem Interesse für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.⁷⁴ Die Zinn-organische Verbindung Tributylzinnchlorid (**55**) gehört zu den umweltrelevanten Stoffen, die Nurr1-RXR-Heterodimere aktivieren. Das Benzodiazepin-Derivat HX600 (**35**) ist auch als Ligand für Nurr1-RXR-Heterodimere charakterisiert worden.⁷⁸

1.4.2.3 Nicht-permissive Heterodimer-Partner

Nicht-permissive NRs können nur durch eigene Agonisten aktiviert werden. Bei diesen Heterodimeren spielt RXR eher eine untergeordnete Rolle, weil die Bindung von RXR durch RXR-Agonisten keine verstärkende Wirkung auf die Transaktivierung des permissiven NR hat. Nichtsdestotrotz müssen nicht-permissive NRs eine Heterodimerisierung mit RXR eingehen, um ihre Zielgene aktivieren zu können.³⁹

RXR/TR-Heterodimere

Schilddrüsenhormonrezeptoren (TR α / β) können die Genexpression unabhängig davon beeinflussen, ob sie an einen Liganden gebunden sind oder nicht, denn sie können auch ohne ihre Aktivoren - Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) - an ein *thyroid response element* (TRE) binden und Co-Repressor-Proteine rekrutieren, die das Gen zusätzlich unterdrücken.⁷⁹ RXR/TR-Heterodimere regulieren eine Vielzahl von physiologischen Prozessen, darunter den Energiestoffwechsel,⁸⁰ Herzschlag,^{81,82} Cholesterinspiegel,^{83,84} das Körpergewicht^{85,86} und die Körpertemperatur.⁸⁷ Bei den Kristallstrukturen der heterodimeren Komplexe von RXR α - und TR α -LBDs mit gebundenem 9-*cis*-Retinsäure (9CRA, **1**) und T3-Hormon ist es interessanterweise gezeigt worden, dass T3 die Transkriptionsaktivität des TR-RXR-Dimers ohne **1** aktiviert. Im Gegensatz dazu führt die Anwesenheit beider Liganden zu einer verminderten Transkriptionsaktivierung.⁸⁸

RXR/VDR-Heterodimere

RXR/VDR-Heterodimere spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Kalzium- und Knochenstoffwechsels.⁸⁹⁻⁹¹ Sie regulieren ebenfalls die Expression von Genen, die an der Funktion des Immunsystems⁹² sowie an Zellwachstum und -differenzierung⁹³ beteiligt sind und tragen zur Regulierung des Blutdrucks⁹⁴ und der Insulinempfindlichkeit⁹⁵ bei.

1.4.2.4 Bedingt permissive Heterodimer-Partner

Die RAR/RXR-Heterodimere haben einen gemischten (bedingt-permissiven) Status, denn einerseits können RXR-Agonisten RAR/RXR-Dimere nicht aktivieren (nicht-permissiv) und andererseits resultiert die Aktivierung des RARs durch eigene Agonisten in einer Transaktivierung des RXR, welche dazu führt, dass RXR-Agonisten nun an RXR binden und die Aktivierung des RAR verstärken können. Mechanistisch lässt sich diese bedingt-permissive Eigenschaft dadurch erklären, dass zum einen die Helix 12 von RXR in Abwesenheit von Liganden an der Co-Aktivoren-Bindungsfläche des RAR gebunden ist und somit die Tür zur RXR-LBD verschließt. Zum anderen führt die Aktivierung des RAR durch eigenen Agonisten zur Entkopplung der RXR-Helix 12 von der RAR-Co-Aktivoren-Bindungsfläche, wodurch nun RXR-Agonisten an RXR-LBD binden können.³⁹

Die Retinsäure Rezeptoren (RAR α /RAR β /RAR γ) werden endogen durch das Vitamin A-Derivat Retinsäure aktiviert und spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Embryonalentwicklung,^{96,97} Zelldifferenzierung,^{98–100} Zellproliferation^{101,102} und Immunmodulation.^{103–106} Retinoide werden derzeit medizinisch zur Behandlung von Hautkrankheiten wie Akne und akuter promyelozytärer Leukämie (Tretinoin, *all-trans*-Retinsäure, *all-trans retinoic acid*, ATRA, **3**),¹⁰⁷ chronischem Handekzem und Hautläsionen bei AIDS-Patienten mit Kaposi-Sarkom (Alitretinoin, 9CRA, **1**)^{108,109} eingesetzt und tragen bekanntermaßen zur frühen Entwicklung und Organogenese im Embryo und während des gesamten Lebens bei.⁴⁰

1.4.3 Pharmazeutisches Potential

Die Verbreitung der Retinoid-X-Rezeptoren und ihre zentrale Rolle bei der biologischen Aktivität anderer nukleärer Rezeptoren bedingen, dass sie an vielen biologischen Prozessen wie Zelldifferenzierung, -wachstum sowie -tod, Glucose- und Lipidstoffwechsel, Reproduktion, Entzündung und Neurodegeneration beteiligt sind.

Neben ihrer Schlüsselrolle als Heterodimerpartner für andere nukleäre Rezeptoren, können die RXR auch Homodimere bilden bzw. als Monomere agieren, wobei die Funktion und physiologische Bedeutung der RXR-Homodimer- und Monomer-Aktivitäten nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen noch nicht ganz verstanden worden sind.¹¹⁰ Trotz der Vielzahl dieser Effekte wird im Folgenden nur auf die relevantesten eingegangen.

Metabolische Erkrankungen

Der Aktivierung von RXR kommt eine nicht zu unterschätzende physiologische Relevanz im Glucose- und Lipidstoffwechsel zu.^{111–114} Diese Effekte resultieren meist aus der Modulation von Heterodimeren wie PPAR γ /RXR, LXR/RXR oder auch FXR/RXR. Es ist in einem Maus-Modell gezeigt worden, dass der RXR-Ligand Bexaroten (**19**), wie der PPAR α Agonist Gemfibrozil den PPAR α /RXR Signalweg aktiviert und somit Lipid-senkende Eigenschaft besitzt. Zudem hat die Kombination aus **19** und Gemfibrozil die Lipid-senkende Wirkung verstärkt.¹¹¹ Eine weitere Lipid-senkende Eigenschaft resultiert aus der Modulation von LXR/RXR-Heterodimeren, was zur Expression des ABCA1 führt, der dazu beiträgt, überschüssiges Cholesterin aus peripheren Geweben zu entfernen und es zur Ausscheidung in die Leber zu transportieren.⁶⁸ Neben der Lipid-senkenden Eigenschaft von **19** aktiviert das Bexaroten-Derivat LG268 (**20**) beispielsweise stark die LXR/RXR-¹¹⁵ und die PPAR γ /RXR-Heterodimere und spielt somit eine Rolle im Fettsäure- und Zuckermetabolismus. In diesem Zusammenhang ist in einem Rattenmodell mit Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes gezeigt worden, dass **20** die Wirkung des körpereigenen Insulins verbessert (Insulin-Sensitizer) und folglich wie Rosiglitazon, ein zur Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassener PPAR γ -

Agonist, wirkt ohne die typische Nebenwirkung der Gewichtszunahme von Rosiglitazon zu verursachen.^{114,116} Neben **20** ist LG754, ein weiterer Vertreter der Bexaroten-Derivate als Insulin-Sensitizer und Induktor der Adipozytendifferenzierung charakterisiert worden.^{113,114} Das Polyensäure-Derivat LG101506 (**26**) ist als selektiver PPAR/RXR Modulator charakterisiert worden. Es hat die Insulinsensitivität in präklinischen Studien erhöht ohne bekannte Nebenwirkungen von RXR oder PPAR Agonisten wie Hypothyreose oder Gewichtszunahme hervorzurufen.¹¹²

Krebs und Inflammation

Als einzig zugelassener RXR-Ligand steht Bexaroten (**19**) zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms zur Verfügung. Es bindet RXR mit hoher Affinität (Kd-Werte von 14 ± 3 ; 21 ± 4 ; 29 ± 7 nM für RXR α , β , und γ) und zeigt eine geringe Bindungsaffinität für RAR (Kd > 1000 nM).^{117–119} Es ist allerdings wie andere RXR-Agonisten mit unerwünschten Wirkungen wie Hypothyreose aufgrund des Antagonismus des TR-Rezeptors¹²⁰ sowie Hyperlipidämie und Hauttoxizität als Folge des RAR-Agonismus belastet. Des Weiteren ist die antitumorale Aktivität von **19** sowie der davon abgeleiteten Analoga in zahlreichen Studien bestätigt worden.^{121–125} Die Verbindung 9cUAB30 (**24**) stellt einen weiteren RXR-Agonisten dar, der in zahlreichen klinischen Studien für Brustkrebs untersucht und bestätigt worden ist.^{126–128} Die Polyensäure IRX4204 (**25**) ist ebenfalls in Brustkrebs-Zelllinien untersucht worden.¹²⁹ Dabei ist es gezeigt worden, dass **25** die antiproliferative apoptotische Wirkung von PPAR-Liganden verstärkt.

Darüber hinaus sind zahlreiche *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen zu RXR α -abhängigen Zellproliferation und Apoptose durchgeführt worden. Es ist gezeigt worden, dass RXR α an der Regulation der Wnt/ β -Catenin und NF- κ B Signalwege beteiligt ist, wodurch er das Wachstum des humanen Gallengangskarzinoms reguliert. Die Deletion des hepatozytären RXR α -Gens in einem Mausmodell hat zur Herunterregulierung Angiogenese-verbundener Gene geführt, während die Gene, die mit der Adipogenese, dem proinflammatorischen Signalweg (NF- κ B, TNF α) und der Apoptose im Zusammenhang stehen, hochreguliert worden sind. Zudem ist der RXR α für die Apoptose-assoziierte Translokation des nukleären Rezeptors TR3 aus dem Zellkern ins Zytoplasma unter anderem bei Lungenkrebs, Ovarialkarzinom, Darm- und Magenkrebs sowie bei Brustkrebs notwendig. Dies erfolgt insbesondere durch die Dimerisierung des RXR α mithilfe einer speziellen Proteinoberfläche in der DNA-Bindungsdomäne mit dem Kernrezeptor TR3 und einen darauffolgenden Export zu den Mitochondrien.^{130–135} Darüber hinaus ist gezeigt worden, dass die Aktivierung des RXR α /PPAR γ -Heterodimers durch die Kombination von 9CRA (**1**) mit dem PPAR γ -Agonisten Rosiglitazon zur verstärkten Apoptose von humanen Brustkrebszellen geführt hat und die Kombination von Bexaroten (**19**) mit demselben PPAR γ -Agonisten eine erhöhte Hemmung

des Wachstums von Darmkrebszellen als Rosiglitazon allein zur Folge hatte.^{136,137} Zudem stellt die Kombination von selektiven RXR α -Agonisten mit Thiazolidindionen einen neuen experimentellen therapeutischen Ansatz bei malignem Melanom dar,¹³⁸ was die Bedeutung der RXR α -Agonisten in der Krebstherapie verdeutlicht. Außerdem spielen aktivierte RXR α /PPAR γ - und RXR α /LXR- Heterodimere eine entscheidende Rolle in Entzündungsprozessen und stehen zudem im Zusammenhang mit der Pathogenese der Atherosklerose.^{139–141}

Multiple Sklerose

RXR γ spielt eine bedeutende Rolle beim Schutz des ZNS und bei der Remyelinisierung von Oligodendrozyten.^{142,143} Tatsächlich haben Studien gezeigt, dass RXR γ in Oligodendrozyten-Vorläuferzellen und in reifen Oligodendrozyten hochreguliert ist, und zwar hauptsächlich in demyelinisierten Regionen. Zudem hat die Behandlung von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen mit 9CRA zur verstärkten Produktion von basischem Myelinprotein (BMP) geführt. Außerdem hat die Analyse von postmortalen Gewebeproben von MS-Patienten die Hochregulierung von RXR γ in aktivierten/reifen Oligodendrozyten an den Rändern der MS-Läsionen bei fast allen MS Patienten nachgewiesen. Darüber hinaus hat die Applikation von 9CRA an Mäusen, bei denen eine fokale Demyelinisierung zuvor induziert worden war zu einer gesteigerten Zahl der reifen Oligodendrozyten, der myelinisierten Axone und der Produktion von BMP geführt. Im Gegensatz dazu konnten diese Effekte im selben Experiment bei Mäusen, bei denen das RXR γ -Gen deletiert worden ist nicht nachgewiesen werden.^{110,144,145}

Wie oben beschrieben sind zahlreiche neuroprotektive und antiinflammatorische Aktivitäten von RXR/Nurr1-Heterodimeren in den vergangenen Jahren berichtet worden, die unter anderem von RXR-Liganden induziert worden sind.^{19–21,74–76} Der zur Behandlung des T-Zell-Lymphoms zugelassene RXR-Ligand Bexaroten (**19**) ist im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten klinischen Phase 2a Studie mit 52 Probanden für die Behandlung von Multipler Sklerose untersucht worden.¹⁴⁶ Dabei haben die Magnetresonanztomographie (MRT)- und elektrophysiologischen Untersuchungen der Probanden am Ende der Studie gezeigt, dass Bexaroten (**19**) eine kleine biologische Wirkung bei der Remyelinisierung in einigen demyelinisierten Läsionen im Gehirn der MS-Probanden hat. Dies deckt sich mit der präklinischen Erkenntnis, dass RXR γ -Agonisten die Remyelinisierung fördern.¹⁴⁴ Neben **19** ist ein weiterer RXR-Ligand zur Behandlung der Multiplen Sklerose untersucht worden. IRX4204 (**25**) ist präklinisch allein und in Kombination mit Triiodthyronin untersucht und für eine mögliche Behandlung der Multiplen Sklerose bereits patentiert worden.^{147–149} **25** hat in *in vivo* Studien in Maus-Modellen eine Demyelinisierung verhindert, zu einer Differenzierung von reifen Oligodendrozyten geführt und die Zahl der myelinisierten Axonen erhöht. In einer anschließenden klinischen *Proof-of-Concept*-Studie mit MS-Patienten hat **25** in Kombination mit Triiodthyronin einen erheblichen klinischen Nutzen

gezeigt. Insbesondere die Modulation des RXR/Nurr1-heterodimers und die Kombination mit Triiodthyronin ist von den Autoren hervorgehoben worden, da die Letztere die Hypothyreose verhindert.

Alzheimer-Krankheit

Drei zentrale pathophysiologische Ursachen der Alzheimer-Krankheit sind die extrazelluläre Ablagerung von β -Amyloid-Peptiden, die intraneuronale Fibrillation und die Neuroinflammation. In einem gesunden Gehirn wird β -Amyloid durch lipidiertes Apolipoprotein E (ApoE) gebunden und aus dem extrazellulären Raum entfernt. Die Expression von ApoE wird durch PPAR γ und LXR in Verbindung mit RXR kontrolliert und die ApoE-Lipidierung wird durch ABCA1/ABCG1 bewerkstelligt, deren Expression wiederum von RXR β abhängig ist.^{150,151} In diesem Zusammenhang sind mehrere *in vivo* Untersuchungen mit Bexaroten (**19**) durchgeführt worden. In einem Alzheimer-Maus-Modell hat **19** den murinen Apolipoprotein E-Spiegel erhöht und die Konzentration von löslichem β -Amyloid innerhalb von Stunden erniedrigt.¹⁵² Andere Studien sind zum Teil nicht in der Lage gewesen die Experimente vollständig zu reproduzieren und andere sind zum Schluss gekommen, dass **19** keine Wirkung auf unlösliches β -Amyloid hat, sondern nur die Spiegel von löslichem β -Amyloid 42 bzw. oligomerischem β -Amyloid senkt und dies nicht auf die Erhöhung des ApoE-Spiegels zurückzuführen ist, sondern auf die erhöhte Expression von ABCA1 und ABCG1.^{153–155} Zwar sind die meisten dieser Studien mit murinem ApoE durchgeführt worden und dieses unterscheidet sich strukturell vom humanen, aber andere mit humanem ApoE durchgeführte *in vivo* Studien sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen.¹⁵⁶ Neben den vielversprechenden *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen sind auch klinische Studien zum therapeutischen Einsatz von RXR-Liganden bei Alzheimer-Krankheit durchgeführt worden. In einer kleinen¹⁵⁷ klinischen Studie, die eher als Machbarkeitsstudie bezeichnet werden kann, ist **19** bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit untersucht worden, um herauszufinden, ob die *in vivo* Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind und ob größere klinische Studien sinnvoll sind. Zu Beginn haben die Autoren eine Genotypisierung des Blutes aller Probanden durchgeführt, um das Vorhandensein von ApoE-Allelen zu überprüfen. Danach sind täglich 300 mg Bexaroten (**19**) (an sechzehn Probanden) oder Placebo (an vier Probanden) vier Wochen lang verabreicht worden. Es ist festgestellt worden, dass der Spiegel von löslichem β -Amyloid im Gehirn von ApoE4-nicht-Trägern gesunken, während der Plasma-Spiegel erhöht worden ist. Im Gegensatz dazu ist keine Senkung des löslichen β -Amyloids im Gehirn von ApoE4-Trägern festgestellt worden. Darüber hinaus ist ein erhöhter Triglycerid-Plasmaspiegel im Blut der Bexaroten-Probanden gemessen worden, was eine der typischen Nebenwirkungen von Bexaroten darstellt. Zudem haben sechs Probanden die Studie aufgrund sehr erhöhten Triglycerid-Plasmaspiegels verlassen. Die Autoren sind zum Schluss gekommen, dass obwohl diese Machbarkeitsstudie keinen repräsentativen Wert besitzt, eine β -Amyloid-senkende

Wirkung von **19** bestätigt wurde. Dennoch sind die Autoren von der Anwendung von **19** zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit aufgrund der festgestellten unerwünschten Wirkungen, welche ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen, nicht überzeugt.

Darüber hinaus ist die Anwendung von IRX4204 (**25**), davon abgeleiteten Derivaten, Bexaroten (**19**) und Bexaroten-Derivaten allein oder in Kombination mit Triiodthyronin zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit präklinisch untersucht und patentiert worden.^{149,158} Die Autoren haben zwar klinische Studien angekündigt, die Ihre Patente unterstützen sollen, diese sind aber noch nicht erfolgt. Ähnlich haben kürzlich Wissenschaftler der *Arizona State University*¹⁵⁹ zahlreiche Bexaroten- und CD3254-Analoga entwickelt und für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit patentiert.¹⁶⁰ Die entwickelten Analoga haben erhöhte Selektivität für RXR, keine Bindungsaffinität für RAR, TR oder andere Kernrezeptoren und verursachen somit weniger pleiotrope Effekte. Diese Analoga haben in Mikroglia und Astrozyten zu einer erhöhten ApoE-Expression und HDL-Lipidierung geführt, was zu einer erhöhten β -Amyloid-Clearance im Gehirn geführt hat.¹⁵⁹

1.5 RXR-Liganden

Die Bindungsstellen der RXR-Liganden sind sehr lipophil und die Ligandenerkennung wird hauptsächlich durch die Bindungsgeometrie und hydrophobe Kontakte bestimmt. Daher haben die meisten RXR-Liganden eine gemeinsame Fettsäure-mimetische Architektur mit einer sauren Kopfgruppe, einer Linker-Region und einem stark lipophilen Rückgrat. Dabei geht die Carbonsäure-Gruppe eine ionische Wechselwirkung mit der Aminosäure Arginin (Arg316) der LBD ein und stellt somit die stärkste Ligand-Rezeptor-Interaktion der RXRs her. Darüber hinaus weisen RXR-Liganden typischerweise eine L-förmige Geometrie auf, die jener der LBD stark ähnelt. Diese Geometrie ist in bekannten endogenen RXR-Agonisten wie der *9-cis*-Retinsäure (**1**) vorhanden und in synthetischen Rexinoiden wie Bexaroten (**19**) durch Versteifung konserviert. An der "Spitze" dieses L befindet sich ein kleiner lipophiler Hohlraum, der durch Trp305, Asn306 und Leu436 gebildet wird, um kleine hydrophobe Gruppen wie die Methylenkomponente von **19** aufzunehmen. Dabei ist die Liganden-Bindetasche keine starre, sondern eine flexible Einheit, die eine Konformationsänderung bei der Bindung eines Liganden eingeht. RXR-Agonisten entfalten ihre Wirkung hauptsächlich durch die Aktivierung permissiver NRs oder die Potenzierung der Aktivierung bedingt-permissiver NRs.^{161,162}

1.5.1 Endogene Liganden

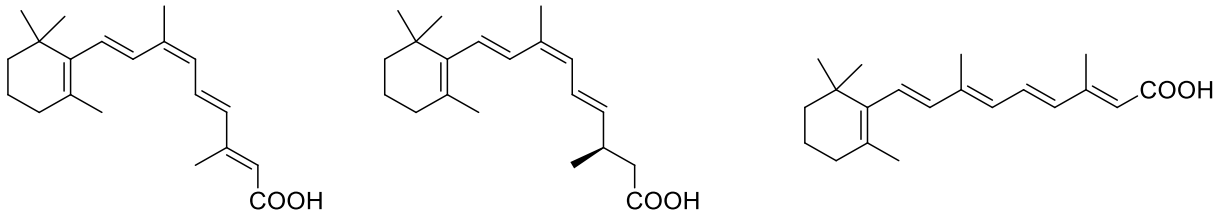
Obwohl mehrere endogene Liganden für RXRs vorgeschlagen worden sind, ist ihre physiologische Relevanz umstritten, da das Vorhandensein des Liganden am richtigen Ort, zur richtigen Zeit und in ausreichender Konzentration, um die RXRs zu aktivieren, nicht zweifelsfrei nachgewiesen ist.¹⁶²

Retinsäuren

Der bekannteste potenziell endogen vorkommende RXR-Ligand ist *9-cis*-Retinsäure (9CRA, **1**). Sie ist Gegenstand intensiver Untersuchungen gewesen^{163,164} und als der endogene RXR-Ligand vorgeschlagen worden.^{35,165,166} Mehrere Studien haben jedoch das endogene Vorkommen von 9CRA in Menschen und anderen Säugetieren gar nicht oder nur in einer Menge, die RXR nicht aktivieren kann, nachweisen können, was die physiologische Relevanz infrage stellt.^{167–171} Diese Diskrepanz zwischen den wissenschaftlichen Ergebnissen könnte einerseits daher rühren, dass die Co-Elutionsmethode, die Heyman *et al.* zur Identifizierung von 9CRA als endogenem Ligand eingesetzt haben, nicht spezifisch genug ist und daher nicht als rigoroser Nachweis angesehen werden kann. Andererseits konnte 9CRA durch Heyman *et al.* nur unter supraphysiologischen Bedingungen (Verzehr von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Vitamin-A-Derivaten) als endogener RXR-Agonist identifiziert werden.¹⁶³ Auch andere Forscher konnten 9CRA nur unter supraphysiologischen Bedingungen im Körper identifizieren.^{172,173}

Andere Untersuchungen sind zum Schluss gekommen, dass *9-cis*-13,14-Dihydroretinsäure (9CDHRA, **2**), ein Hydrierungsprodukt der 9CRA eher als endogener RXR-Ligand infrage kommt. Tatsächlich sind höhere, RXR aktivierende Mengen dieses Derivates in der Maus gemessen worden. Die physiologische Relevanz von 9CDHRA ist durch Defizite des räumlichen Arbeitsgedächtnisses in Verbindung mit verringerten 9CDHRA-Spiegeln bei Mäusen mit einer Null-Mutation von *retinol inding protein 1* (Rbp1), einem Protein, das möglicherweise an der Biogenese von 9CDHRA beteiligt ist, dokumentiert worden. Darüber hinaus konnten diese Defizite durch eine 9CDHRA-Supplementierung behoben werden. Allerdings ist es noch unklar, aus welchen Vorläufern 9CDHRA im Körper hergestellt wird.^{174,175}

Ein endogenes Vorkommen (in einer RXR-aktivierenden Menge) von Retinsäuren in Menschen lässt sich nach aktuellen Kenntnissen nur nach Zufuhr synthetischer Retinoide oder Verzehr einer Vit A-reichen Nahrung nachweisen. Darüber hinaus können andere endogen vorkommende Retinsäure-Derivate wie beispielsweise *all-trans*-Retinsäure (ATRA, **3**), auch bekannt als Apo-15'-Carotinsäure durch Isomerisierung in 9CRA umgewandelt werden. ATRA wird beim Menschen und anderen Wirbeltieren durch zentrale enzymatische Spaltung von *all-trans*- β -Carotin (ATBC, auch Pro-Vitamin A1 genannt) gebildet und gilt als "der" physiologische Ligand der RARs. Des Weiteren könnten manche potenziell endogenen RXR-Liganden Produkte eines physiologischen Ungleichgewichts (Erkrankung) sein und somit unter normalen Bedingungen nicht nachweisbar sein.^{171–173,176}



9-*cis*-Retinsäure (9CRA, 1) 9-*cis*-13,14-Dihydroretinsäure (9CDHRA, 2) all-*trans*-Retinsäure (ATRA, 3)

Endogene Konz.: < 0,1 nM
RXR-Aktivierung: > 10 μ M

Abbildung 8: Molekülstrukturen der Retinsäuren als vermutliche endogene RXR-Liganden.

Fettsäuren

Die zweite endogen vorkommende Substanzklasse von RXR-Liganden sind Fettsäuren. Ungesättigte Fettsäuren wie Docosahexaensäure (DHA, **4**) und Arachidonsäure (**5**) sind als endogene RXR-Liganden eingestuft worden. Die endogene Konzentration dieser Liganden unterschreiten jedoch die für die RXR-Aktivierung notwendige Menge. Beispielsweise beträgt laut einer Studie die endogene DHA-Konzentration 0,1 bis 1,0 μ M während die für die RXR-Aktivierung notwendige Menge im zellulären Testsystem bei 100 μ M lag.^{177,178}

Neben den ungesättigten Fettsäuren **4** und **5** ist Phytansäure (**6**), eine gesättigte Fettsäure auch als endogener RXR-Ligand identifiziert worden. **6** kann als wichtiger Chlorophyll-Metabolit in einer RXR-aktivierenden Menge durch Mikroorganismen im Pansen von Wiederkäuern produziert werden. Eine solche Menge kann physiologisch bei Menschen nur durch den Konsum von Phytansäure-haltigen Lebensmitteln wie Fleisch und Milch bzw. Phytansäure-Vorstufen wie Phytol erreicht werden.^{179,180} Eine Aktivierung von RXR α , RXR β und RXR γ konnte zwar mit einem EC₅₀ von 20 μ M in einem Reporteragen Assay festgestellt werden¹⁸¹ aber eine RXR-Aktivierung ist ab einer Konzentration von 10 μ M möglich und der physiologische Spiegel beträgt 1 bis 6 μ M.^{182–184} Selbst bei einer hohen Akkumulation (bis zu 1000-fachen des gesunden Plasmaspiegels) von **6** im Körper wie beim Refsum-Syndrom, sind keine Abnormalitäten im Zusammenhang mit einer RXR-Überaktivierung wie beispielsweise verringerter Spiegel des Schilddrüsenhormons T3 oder Hypertriglyceridämie festgestellt worden.¹⁸⁵ Zudem ist die Bedeutung von **6** in Glucose- und Fettsäurestoffwechsel sowie in Adipozytendifferenzierung noch völlig unklar, denn solche Effekte wurden nicht ausreichend getestet. Darüber hinaus liegen keine Daten über den Spiegel von **6** im Gewebe vor.¹⁸⁶

Folglich sind Retinoide wie 9CRA und Fettsäuren wie DHA und Phytansäure (**6**) zwar ohne Zweifel RXR-Aktivatoren, ihre Stellung als endogene RXR-Liganden kann aber nicht zweifelsfrei bestätigt werden.

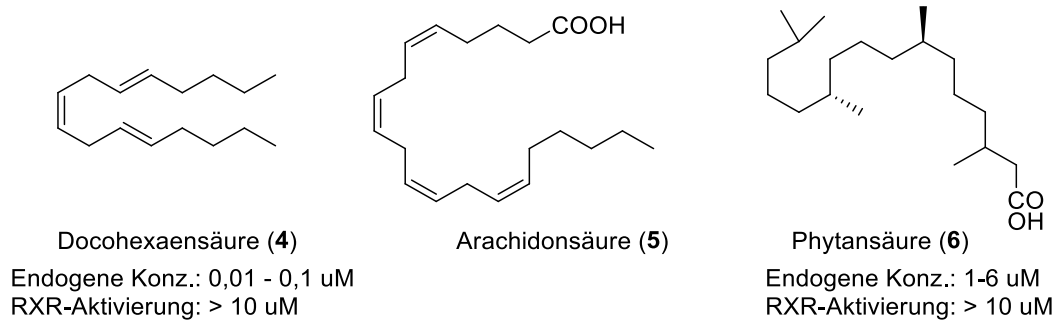


Abbildung 9: Molekülstruktur von Docosahexaensäure, Arachidonsäure und Phytansäure.

Im Gegensatz dazu haben kürzlich Chaikuad *et al.* die im Körper reichlich vorkommenden gesättigten Fettsäuren Stearinsäure (7), Palmitinsäure (8) und Myristinsäure (9) als endogene RXR-Liganden mit einer mäßigen Aktivität beschrieben.⁴¹ Darüber hinaus hat eine Studie der Plasma-Lipidkonzentration in jungen gesunden Kanadiern festgestellt, dass 8 die meist vorkommende Fettsäure im menschlichen Körper ist. Während 0,2 mM als höchster DHA-Plasmaspiegel gemessen worden ist, beträgt die Konzentration von 8 bis zu 4 mM im Körper.^{187,188}

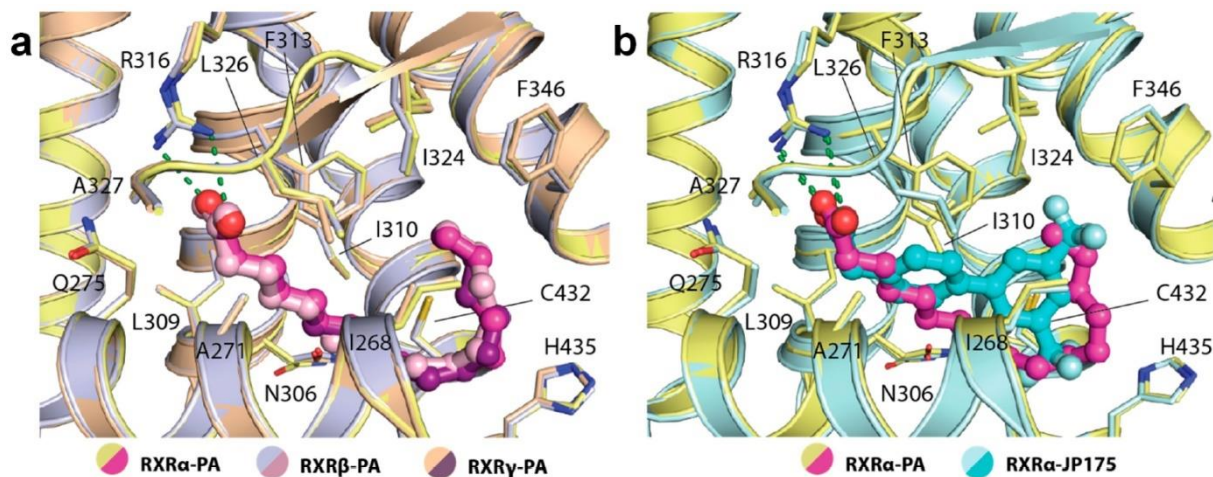


Abbildung 10: Bindungsmodus von Palmitinsäure (8) in den RXR-Subtypen. (a) Detaillierte Interaktionen zwischen 8 und den RXR-Subtypen zeigen einen einheitlichen Bindungsmodus in allen drei Subtypen (Nummerierung der Aminosäure-Reste am Beispiel von RXR α). (b) Struktureller Vergleich zwischen 8 und JP175, einem niedermolekularen RXR α -Agonisten zeigt einen ähnlichen Bindungsmodus.⁴¹

Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass die endogene RXR-Aktivierung vielmehr ein Zusammenspiel zwischen weniger potenten aber reichlich vorkommenden gesättigten Fettsäuren und mehr potenten aber wenig vorkommenden ungesättigten Fettsäuren sein könnte.⁴¹

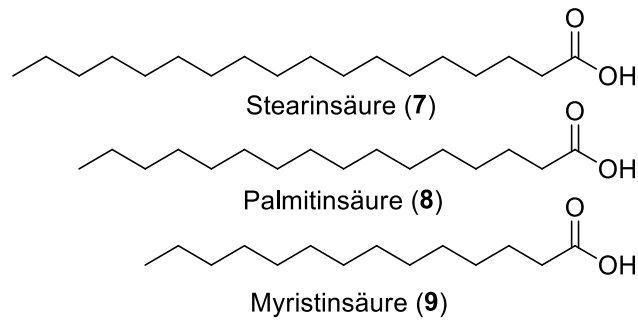


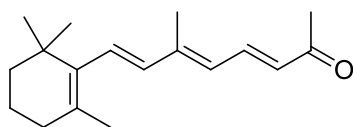
Abbildung 11: Molekülstruktur der potenziell endogenen RXR-Liganden Stearinsäure (7), Palmitinsäure (8) und Myristinsäure (9).

Carotinoid-Metaboliten

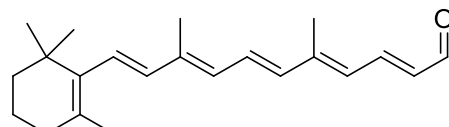
Carotinoide sind fettlösliche C40-Isoprenoid-Pigmente, die von Pflanzen oder Mikroorganismen produziert werden und in Tieren als Vorstufen für eine Reihe bioaktiver Metaboliten, die allgemein als Apocarotinoide (Spaltprodukte von Carotinoiden) bezeichnet werden. Carotinoide werden in Carotine und Xanthophylle unterteilt. Carotine sind Pigmente darstellende sekundäre Pflanzenstoffe, die teils als akzessorisches Pigment bei der Photosynthese mitwirken. Es handelt sich um Tetraterpene, deren Enden als Jonon-Ringe vorliegen können.^{189,190} Das *all-trans*- β -Carotin-Derivat β -apo-13-Carotinon (**10**) hat kürzlich in Modellsystemen gezeigt, dass es die Verfügbarkeit von RXR α zur Bildung transkriptionell aktiver Dimere durch Stabilisierung des tetrameren, inaktiven Zustands beeinträchtigt.¹⁹¹ Seine Bindung an RXR α ist mit einem K_i von 8 nM in einem 9CRA kompetitiven Verdrängungsversuch nachgewiesen worden, wobei *in-silico*-Liganden-Docking-Analysen mit RXR α -LBD unterschiedliche Bindungsmodi vorgeschlagen haben. Neben RXR ist **10** auch als kompetitiver Inhibitor von RARs mit einem K_i von 4 nM beschrieben worden.¹⁹² Bei äquimolarer Konzentration reduziert es reduziert die ATRA-RAR-vermittelte Aktivität um etwa 70 %. Die β -Apo-13-Carotinon (**10**) Konzentration von 3-5 nM in Humanplasma kann zu einer aktiven synergistischen Unterdrückung der RAR/RXR Signalübertragung durch gleichzeitige direkte Transkriptionshemmung der RARs und tetramerische Sequestrierung von RXR α führen. Eine solche Aktivität von **10** könnte zwar potenziell schädlich sein, sie ist aber für die endogene Carotinoid-Signalübertragung unter physiologischen Bedingungen nicht relevant, da **10** in Säugetieren nicht produziert werden kann, sondern durch thermischen Abbau und Oxidation von β -Carotin während der Lebensmittelverarbeitung entsteht und ansonsten nur in wenigen frischen Früchten vorkommt.¹⁹³ Eine andere Studie, bei der sich Probanden einem chronischen Verzehr von β -Carotin-angereicherter Nahrung unterzogen haben, hat viel niedrigere (1 nM) Konzentrationen von β -apo-13-Carotinon im Plasma nachgewiesen.¹⁹⁴ Auch β -apo-14'-Carotinal (**11**) ist als potenzieller Inhibitor von RXR α sowie von ausgewählten heterodimeren Partnern (PPAR α , PPAR β/δ , LXR α und LXR β , aber nicht RARs) beschrieben worden. Dieses Apocarotinoid ist in verschiedenen Melonen zu finden, aber sein Nachweis in

menschlichem Plasma ist bisher nicht konsistent gewesen.¹⁹³ Es liegt also nahe, dass diese Apo-Carotinoide physiologisch unbedeutend sind, obwohl sie in *in-vitro*-Systemen die Transkription von Ap2/FABP4 (Adipozytenprotein 2, auch *fatty acid binding protein 4* genannt, ein Transportprotein für Fettsäuren in Adipozyten) und Adiponectin in 3T3-L1 kultivierten Adipozyten unterdrückt haben.¹⁹⁵ In diesem Zusammenhang und auf der Grundlage des derzeitigen Wissensstands könnten Apo-Carotinsäuren und Apo-Carotinale von besonderem Interesse sein, wobei es mehrere Unterschiede in der Aufnahme und im Stoffwechsel von Carotinoiden zwischen Maus und Menschen gibt.¹⁹⁶ Während sich viele Studien auf Mäuse als Modell konzentriert haben, ist nur eine begrenzte Anzahl von Apo-Carotinoiden unter physiologischen Bedingungen und nach Ernährungseingriffen beim Menschen identifiziert worden.^{192,193,197}

Ein klares Bild der funktionellen Kaskade ausgehend von der Nahrung als Quelle von Carotinoiden, den relevanten Konzentrationen solcher Carotinoide und ihrer Metaboliten im Plasma und in Geweben, die in den Bereich der transkriptionellen RXR-Aktivierung fallen, fehlt weitestgehend.



β -apo-13-Carotinon (**10**)



β -apo-14'-Carotinal (**11**)

Abbildung 12: Vermutliche RXR-Antagonisten Apocarotinoide β -apo-13-Carotinon (**10**) und β -apo-14'-Carotinal (**11**).

1.5.2 Naturstoffe

RXR-Liganden finden sich auch unter Naturstoffen, die seit Jahrhunderten eine wichtige Quelle für Arzneimittel sind. Mehrere bioaktive Verbindungen, die aus traditionellen Heilpflanzen isoliert worden sind, sind als RXR-Liganden identifiziert worden.¹⁹⁸

Honokiol

Honokiol (**12**) ist der erste als RXR-Ligand beschriebene Naturstoff. Es handelt sich um ein Neolignan aus der Gattung *Magnolia* mit einer Vielzahl biologischer Wirkungen. Es ist als Aktivator von ABCA1 in Gliomzellen und von ABCA1, ABCG1 und Apolipoprotein E (ApoE) in THP-1 (eine humane Monozyten-Zelllinie)-Makrophagen und auch von ABCA1 und ApoE in neuronalen und Astrozyten-Primärkulturen mit $EC_{50} \sim 10 \mu\text{M}$ identifiziert worden.¹⁹⁹ Die Effekte kommen vor allem durch die Bindung von Honokiol an RXR β in RXR β -LXR zustande, denn einerseits potenziert Honokiol die Wirkung des pan-LXR-Agonisten T0901317 und andererseits ist nachgewiesen worden, dass PPAR nicht an diesen Effekten beteiligt ist. Im Gegensatz dazu hat Honokiol in denselben Zellen eine Glukose Aufnahme bei niedrigen Konzentrationen (1-

10 μM) induziert, was auf eine direkte Bindung und transkriptionelle Aktivierung von PPAR γ hindeutet.²⁰⁰ Außerdem ist es gezeigt worden, dass Honokiol die Transaktivierung des PPAR γ /RXR α -Heterodimers nicht aber die des RXR α /RXR α -Homodimers induziert.²⁰¹ Insgesamt hat Honokiol neuroprotektive, anti-neuroinflammatorische, antiproliferative und günstige metabolische Wirkungen.^{202,203} Die Co-Kristallstruktur der Honokiol-gebundenen RXR α -LBD hat gezeigt, dass die *p*-Allylphenoleinheit von **12** die L-förmigen Arme der LBD besetzt und eine der Phenol-Hydroxylgruppen eine Wasserstoffbrücke mit Asn306 in Helix H5 bildet. Neuere Studien mit *molecular modeling* und NMR-Spektroskopie haben ergeben, dass Honokiol sowohl die Ligandenbindetasche als auch die Bindungsfläche für Co-Aktivatoren binden kann.²⁰⁴ Basierend auf *molecular modeling* und NMR-spektroskopischen Untersuchungen von Honokiol-gebundenem RXR ist es durch rationales Design gelungen, die duale Bindungseigenschaft von Honokiol aufzuspalten und den Modulator **44**, der die Bindung des Co-Aktivators hemmt, zu erhalten.²⁰⁴

Neben Honokiol ist ein weiterer RXR-Ligand, Magnolol (**13**) aus derselben Gattung isoliert worden.²⁰⁵ Es bindet RXR und PPAR γ mit EC₅₀-Werten von 40 μM und 2 μM .²⁰⁶ Interessanterweise besitzen beide Naturstoffe keine saure Kopfgruppe wie die meisten RXR-Liganden.

Bigelovin

Bigelovin (**14**) ist ein aus den Blüten der *Inula hupehensis* bzw. *Inula helianthus-aquatica* isoliertes Sesquiterpenlacton, das in der Volksmedizin aufgrund antitumoraler Eigenschaften, welche auch durch Studien belegt sind,^{207,208} angewandt wird. Bigelovin (**14**) bindet spezifisch an RXR α in RXR α /PPAR γ aber nicht in RXR α /FXR Heterodimeren. Es unterdrückt sogar RXR-Homodimere und RXR α -LXR-Heterodimere an ihren jeweiligen *Response Elements* im Konzentrationsbereich von 1-10 μM .²⁰⁹ Kristallographische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich der RXR-LBD-Bindungsmechanismus von **14** deutlich von dem der anderen RXR-Liganden unterscheidet. Anstelle einer Interaktion mit der AF-2 der LBD, kommt die Bindung durch hydrophobe Wechselwirkungen mit den Helices 3, 5, 7 und 10 zustande.²¹⁰

Drupanin

Drupanin (**15**) stammt aus brasilianischer grüner Propolis, einer harzigen Mischung, die Honigbienen produzieren, indem sie Speichel und Bienenwachs mit zusätzlichen Exsudaten von *Baccharis dracunculifolia* mischen. Es ist ein dualer RXR/PPAR γ -Agonist (keine Bindung an RARs, LXRs, VDR). Dieses agonistische Profil ähnelt dem von Magnolol (**13**), mit der Ausnahme, dass **15** mit höherer Wirksamkeit an alle RXR-Subtypen (EC₅₀ = 2-7 μM) binden kann als an PPAR γ (EC₅₀ ~15 μM). Im Einklang mit der Aktivierung des RXR/PPAR γ Weges hat **15** die Ap2/FABP4-Expression erhöht und die Lipidakkumulation in differenzierten 3T3-L1-Zellen beschleunigt.²¹¹

Danthron und Rhein

Für die aus dem chinesischen Rhabarber *Rheum palmatum* isolierten Anthrachinone Danthron und Rhein ist eine RXR-antagonistische Aktivität beobachtet worden. In einem Gal4-RXR α Luciferase Transaktivierungsassay haben Danthron (**16**) und Rhein (**17**) 9-cis-Retinsäure (**1**) mit mäßiger Potenz (IC₅₀-Werte von 10 bzw. 70 μ M jeweils) durch Stabilisierung des RXR-Tetramers antagonisiert.^{212,213} Kristallografische Studien haben belegt, dass diese Naturstoffe durch direkte Wechselwirkung mit der RXR-LBD eine Konformationsänderung der H12-Helix induzieren, was zur Rekrutierung des SMRT (*silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor*) Co-Repressors führt. Dieser stabilisiert eine inaktive, tetramere Form des RXR und macht ihn unzugänglich für die Bildung von transkriptionell funktionalen Homo- oder Heterodimeren. Infolgedessen hemmen **16** und **17** die RXR-vermittelte Transaktivierung durch RXR-Homodimere, aber auch durch Heterodimere mit FXR, LXR oder PPAR γ . Zwar sind diese Naturstoffe als potenziell nützlich für die Behandlung von Diabetes aufgrund der Verbesserung der Insulintoleranz in Mausmodellen vorgeschlagen worden, aber die direkte Beteiligung von RXRs an diesen Aktivitäten ist nicht zweifelsfrei nachgewiesen worden.^{212–214} Andere Studien zum Wirkmechanismus von **16** und **17** sind zum Schluss gekommen, dass diese Naturstoffe RXR-Zielgene wie ABCA1 und ABCG1 induzieren, was der postulierten RXR-antagonistischen Aktivität widerspricht. Alternative Mechanismen, bei denen **16** den AMPK (Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase) Signalweg aktiviert²¹⁵ oder **17** Microbiota reguliert, wurden ebenfalls vorgeschlagen.²¹⁴

Valerensäure

In jüngerer Zeit haben Merk *et al.* Valerensäure (**18**) als einen funktionell selektiven RXR β -Agonisten entdeckt.²¹⁶ Es induzierte den ABCA1 und das ApoE im mikromolaren Bereich. In einem Gal4-basierten Reporter-Gen-Assay, der in HEK293T-Zellen durchgeführt worden ist, hat **18** einen besseren EC₅₀-Wert (5 μ M) und eine etwa 10-mal höhere Transaktivierung von RXR β im Vergleich zu RXR α (EC₅₀ = 27 μ M) und RXR γ (EC₅₀ = 43 μ M) gezeigt. Darüber hinaus ist keine Aktivierung von RARs, PPARs, LXRs, FXR, CAR, VDR und PXR beobachtet worden. Molekulare Modellierungsstudien haben angedeutet, dass **18** ähnliche Bindungsmodi in RXR α und RXR β wie klassische Rexinoide einnimmt. Dieser *First-in-Class*-Ligand mit RXR-Subtyp-Selektivität hat die weitere Entwicklung von synthetischen Liganden angeregt.^{216,217}

Phytopharmazeutisch handelt es sich bei **18** um ein Sesquiterpenoid aus den Wurzeln der *Valeriana officinalis* (Echter Baldrian), das seit Jahrhunderten Anwendung in der traditionellen Medizin zur Behandlung von Unruhe und Schlafstörungen findet. Es wird angenommen, dass die sedierenden Wirkungen von Baldrian mit **18** zusammenhängen, denn die Verbindung ist ein Subtyp-selektiver allosterischer GABA_A-Rezeptor-Modulator und ein inverser 5-HT_{5A}-Rezeptor-Agonist. Es handelt sich bei 5-HT_{5A} um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der in vielen Gehirnregionen von Säugetieren exprimiert wird und möglicherweise an der

circadianen Rhythmik beteiligt ist.²¹⁸ Es ist kürzlich berichtet worden, dass **18** antiproliferative Wirkungen in Glioblastomzellen hat, wobei ein Zusammenhang mit der Bindung an 5-HT_{5A}-Rezeptoren postuliert wurde.²¹⁹ Über die funktionelle Bedeutung dieses Rezeptors ist bisher wenig bekannt. Der GABA_A-Rezeptor ist ein Liganden-gesteuerter Chloridkanal, der im Gehirn von Säugetieren vorkommt. Liganden, die zur Aktivierung der Rezeptoren beitragen, haben typischerweise anxiolytische, antikonvulsive, amnesische, sedierende, hypnotische, euphorisierende und muskelentspannende Eigenschaften. **18** bindet allosterisch an den GABA_A-Rezeptor mit einer EC₅₀ von 5-20 µM ohne die Benzodiazepin-Bindungsstelle zu beeinflussen.²²⁰

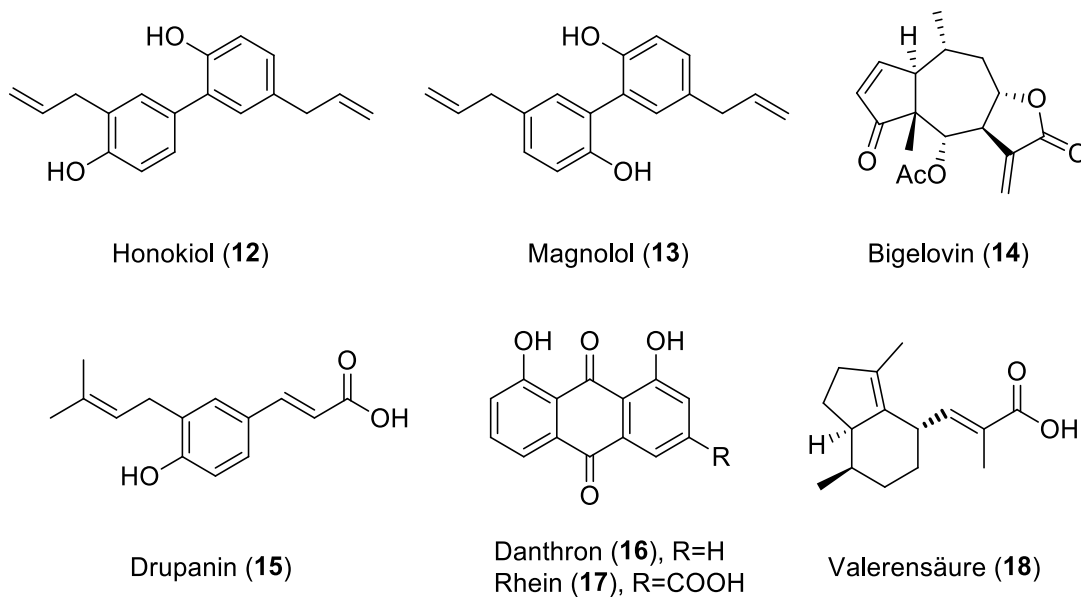


Abbildung 13: Molekülstruktur der natürlichen RXR-Liganden Honokiol (**12**), Magnolol (**13**), Bigelovin (**14**), Drupanin (**15**), Danthron (**16**), Rhein (**17**) und Valerensäure (**18**).

1.5.3 Synthetische Liganden

Die Entwicklung der ersten synthetischen RXR-Liganden beruhte weitgehend auf der Struktur bekannter endogener Liganden, insbesondere auf 9CRA und Daten über Ligand-LBD-Wechselwirkungen, die durch virtuelles Screening von Bibliotheken potentieller Liganden, gefolgt von der Bestimmung der Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) und manchmal sogar der Kristallstruktur erhoben wurden.

1.5.3.1 9-cis-Retinsäure-Derivate

Rationale designte synthetische Liganden, die sich an 9CRA anlehnen, werden als klassische synthetische Rexinoide genannt und enthalten in der Regel drei funktionelle Gruppen: eine Carbonsäure, ein Linker-Fragment und einen hydrophoben carbo- oder heterocyclischen Ring. Die Carbonsäure oder der hydrophile Kopf ist essenziell für die Bildung einer Salzbrücke mit Arg316, um den gebundenen Liganden zu stabilisieren. Die Linker-Region ermöglicht eine

permanente oder induzierte Skelettverdrehung, um eine Anpassung an die L-Form der RXR-LBD zu gewährleisten, während der hydrophobe Teil lipophile Wechselwirkungen mit der LBD eingeht. Synthetische RXR-Liganden können je nach chemischer Natur der Linker-Region in fünf Gruppen unterteilt werden: polyenische Carbonsäuren einschließlich *9-cis*-geschlossener Verbindungen, Arylringe, die durch einen trigonalen oder tetraedrigen Kohlenstoff verbunden sind, Biphenylringe mit *ortho*-Substituenten, Diarylamine und vollständig kondensierte Ringe, wie beispielsweise Dibenzodiazepine.¹⁶¹ Der Vergleich dieser Strukturen weist auf die hohe Anpassungsfähigkeit der LBD hin, was auch durch die Liganden-gebundenen Kristallstrukturen unterstützt wird.⁴²

Im Einklang mit den oben genannten strukturellen Eigenschaften enthalten RXR-Antagonisten, die aus 9CRA abgeleitet sind in der Regel bestimmte Substituenten in der zentralen Linker-Region (**Abbildung 14**), die je nach ihrer Gesamtgröße die hydrophoben Wechselwirkungen, die die Agonisten-Konformation von H12 stabilisieren, ganz oder teilweise unterbinden.²²¹ Zudem wird der funktionelle Übergang von Agonisten zu partiellen Agonisten/Antagonisten innerhalb von Retinoiden durch Veränderungen der Länge oder des sterischen Anspruchs bestimmter Substituenten beobachtet.

Im Folgenden werden ausgewählte 9CRA-Derivate, insbesondere im Hinblick auf ihre strukturelle Vielfalt und die Art der Bindung an RXR beschrieben.

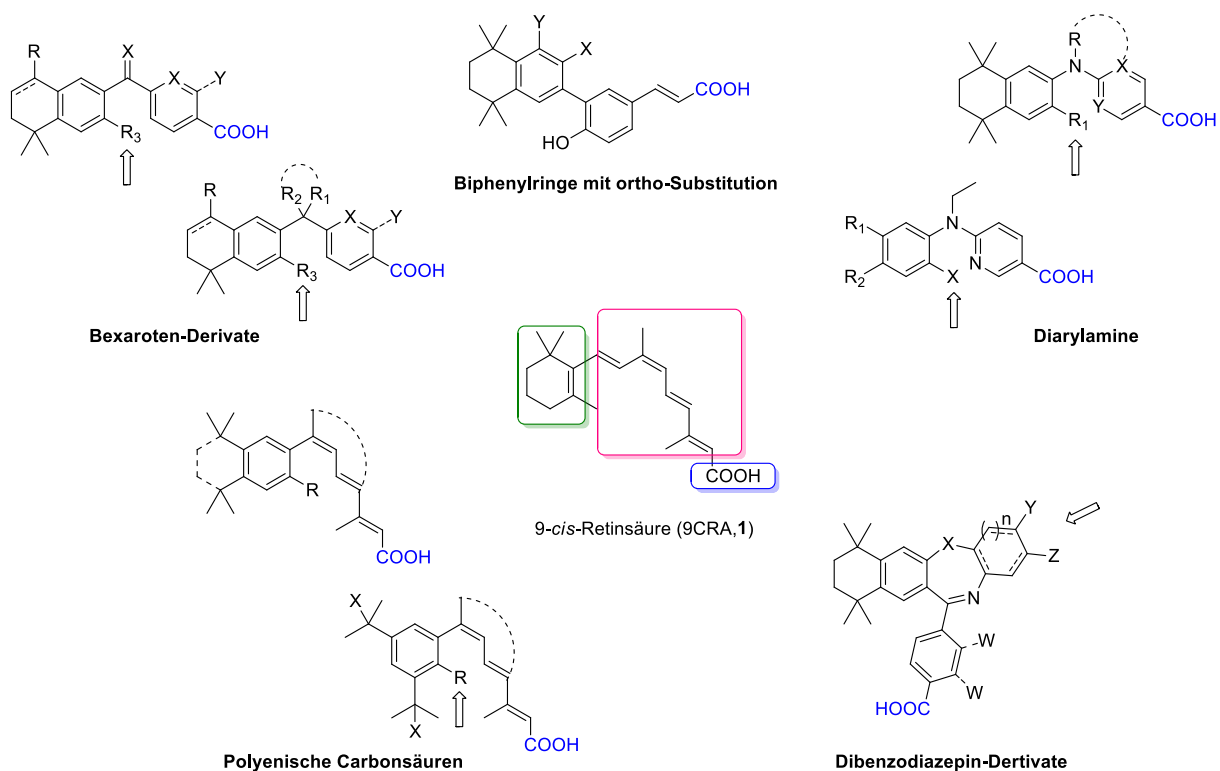


Abbildung 14: Strukturen der rational entworfenen Retinoid-Klassen als Kombination von Bausteinen mit hydrophoben Eigenschaften (grün), Linkern (pink) und polaren Motiven (blau). Antagonistische Eigenschaften werden an den mit Pfeilen markierten Positionen eingeführt.¹⁶²

Bexaroten-Derivate

LGD1069 (Bexaroten, Targretin®, **19**, **Abbildung 15**) bindet RXR mit hoher Affinität (K_d-Werte von 14±3; 21±4; 29±7 nM für RXRα, β, und γ) und zeigt eine geringe Bindungsaffinität für RAR (K_d >1000 nM).¹¹⁷⁻¹¹⁹ Es ist für die Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL) zugelassen und ist wie die anderen RXR-Agonisten mit unerwünschten Wirkungen wie Hypothyreose aufgrund des Antagonismus des TR-Rezeptors¹²⁰ sowie Hyperlipidämie und Hauttoxizität als Folge des RAR-Agonismus belastet.⁷⁷

Das Struktur analogon **20** hat sich als noch stärker RXR-spezifisch (K_d von 3 nM für RXR-Subtypen; K_d>1000 nM für RARs) mit einer etwas höheren Bindungsaffinität als **19** erwiesen. **20** ergab eine 50-%ige maximale Aktivierung bei einer Konzentration, die mindestens 10-mal niedriger war als die von 9CRA.¹¹⁷ **20** hat durch die Aktivierung von RXR-Homodimeren eine Reihe von Zielgenen während der Differenzierung von Monozyten zu dendritischen Zellen oder während der Osteoklastendifferenzierung induziert.²²² Außerdem aktiviert **20** stark die LXR/RXR-¹¹⁵ und die PPARγ/RXR-Heterodimere.^{114,116} Die Oxim-Derivate **21** und **22** haben eine stärkere RXR-Aktivität und eine höhere Induktion von Adipogenese als **19** gezeigt und neben RXR auch RXR/PPARγ-Heterodimere aktiviert.

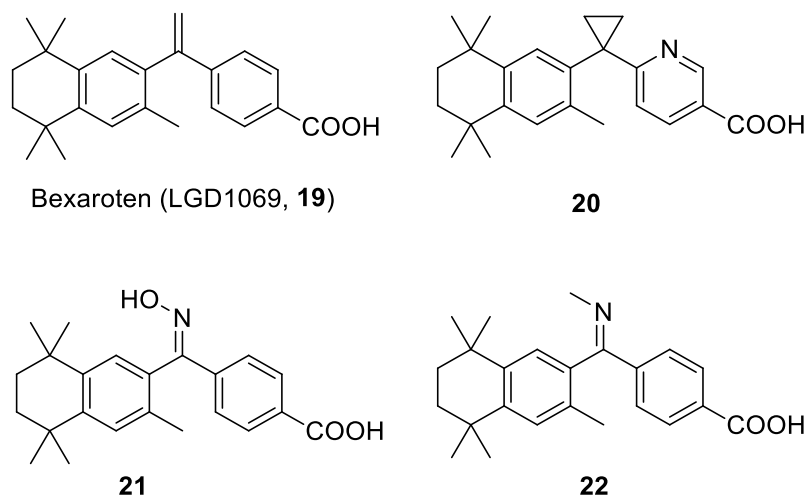


Abbildung 15: Bexaroten (**19**) und ausgewählte Bexaroten-Derivate **20-22** abgeleitet von 9CRA (**1**). **20** ist auch unter dem Namen LG268 bekannt.

Polyenische Carbonsäuren

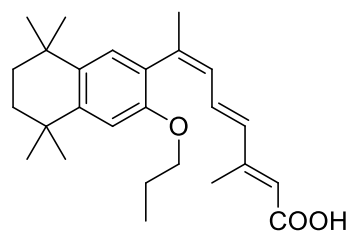
Diese Gruppe von Rexinoiden enthält einen Teil der azyklischen Polyenkette der 9CRA (**1**). Die Verbindung LG100754 (**23**) ist ein Agonist für PPARα/RXR-Heterodimere und kompetitiver RXR-Antagonist in RXR-Homodimeren. Sie aktiviert jedoch nicht LXR/RXR-, FXR/RXR- oder Nur77/RXR-Heterodimere.²²³ Sie hemmt die Transaktivierung von RXR in niedrigen Konzentrationen (IC₅₀ = 20 nM) und antagonisiert auch die Transaktivierung von RXR-

Homodimeren durch die Agonisten **20** oder **1**. Darüber hinaus hatte die Bindung von **23** an RXR α keinen Einfluss auf die Bindung des SRC-1 NR2-Peptids an die apo-Form von RAR α . Kristallographische Studien haben bestätigt, dass die Bindung von **23** zu einer Stabilisierung von Helix H12 in einer ungefalteten Position führt, die typisch für apo-RXR ist.²²⁴

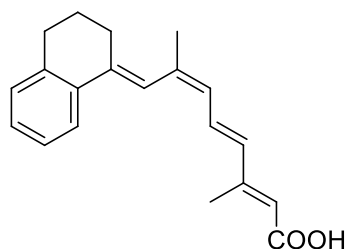
Der Agonist 9cUAB30 (**24**)^{225,226} hat eine Induktion der Apoptose, eine Verringerung der Proliferation und Prävention von Brustkrebs in Nagetiermodellen, ähnlich wie **1** gezeigt. Klinische Versuche des *National Cancer Institute* der vereinigten Staaten von Amerika mit **24** als chemopräventivem Mittel gegen Krebs haben keine signifikante Toxizität gezeigt,²²⁷ obwohl in Tierversuchen bei hohen Dosen Hepatomegalie beobachtet worden ist.²²⁸

Die Verbindung IRX4204 (**25**), auch bekannt als AGN194204 ist der stärkste und spezifischste RXR-Agonist, über den es berichtet worden ist. Die EC₅₀-Werte bewegen sich zwischen 0,08 nM (RXR γ) und 0,8 nM (RXR β). Es zeigte auch eine starke hypoglykämische Wirkung in Mausmodellen mit genetischem Defekt in der Leptin-Signalübertragung.²²⁹ Kürzlich ist die Verwendung von **25** aber auch **19** und **20** in Kombination mit dem Schilddrüsenhormon Thyroxin (T4) als Patent angemeldet worden. Diese Kombinationen werden für die Therapie einer Vielzahl von Krankheiten beansprucht. Da RXR-Agonisten bekanntermaßen eine Hypothyreose verursachen, könnte die Kombination von RXR-Aktivatoren mit einem Schilddrüsenhormon dazu dienen dieser Nebenwirkung entgegenzuwirken. Zudem hat die Kombination von **25** und T3 eine höhere Aktivität als die Einzelsubstanzen gezeigt. Zu den Indikationen dieser neuartigen Kombination sollen unter anderem Muskelatrophien, Krebs, Multiple Sklerose oder ZNS-Erkrankungen wie Parkinson- und Alzheimer-Krankheit gehören.¹⁴⁷

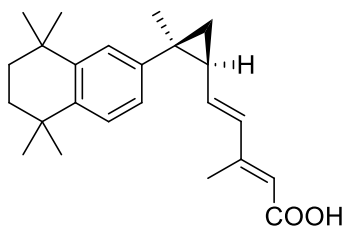
Das Difluor-Derivat LG101506 (**26**) ist als selektiver PPAR/RXR-Heterodimer Modulator identifiziert worden,¹¹² der RXR mit hoher Affinität bindet (Ki-Werte von 3,0 \pm 0,8; 9,0 \pm 1,7 und 11,0 \pm 3,6 nM für RXR α , β , und γ). Es ist auch als partieller RXR-Homodimer-Agonist charakterisiert worden. **26** aktiviert selektiv PPAR γ /RXR und PPAR α /RXR,^{112,230} aber nicht RAR α /RXR, LXR α /RXR, LXR β /RXR oder FXR α /RXR-Heterodimere. Eine Senkung des Glukosespiegels ist bei täglicher Verabreichung von 30 mg/kg Körpergewicht **26** an *db/db*-Mäuse beobachtet worden. Präklinische Studien haben außerdem gezeigt, dass **26** positive Auswirkungen auf den Stoffwechsel bei Nagetieren hat, ohne unerwünschte Hypertriglyceridämie, Hypothyreose oder Gewichtszunahme hervorzurufen.²³¹



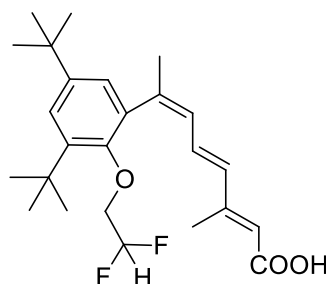
LG100754, IRX4204 (**23**)



9cUAB30 (**24**)



AGN194204 (**25**)

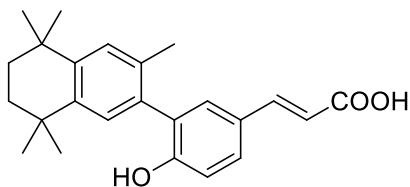


LG101506 (**26**)

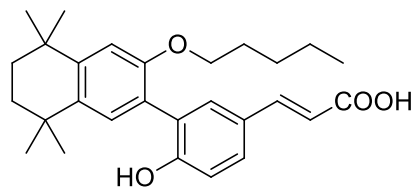
Abbildung 16: Aus 9CRA (**1**) abgeleitete Polyensäuren.

ortho-Substituierte Biphenylringe

Sterisch gehinderte Verbindungen wie CD3254 (**27**) sind als selektive RXR-Agonisten charakterisiert worden.²³² Der Einbau von O-Alkyl-Substituenten hat zum Antagonisten UVI3003 (**29**) geführt,²³³ der aber keine stabilisierende Wirkung auf den tetrameren inaktiven Zustand des RXR gezeigt hat.²³⁴ Hingegen wirken Analoga mit kürzeren Alkoxy-Seitenketten als partielle Agonisten, denn sie binden die RXR α -LBD in zwei verschiedenen Konformationen, was zur Bildung von RXR α -Tetrameren führt, die aus aktivierten (H12 in gefalteter Konformation) und unterdrückten (H12 in geöffneter Konformation) Formen von RXR α bestehen. Diese Bindung ist durch Co-Kristallstrukturen von RXR α -LBD und dem Co-Aktivator Peptid TIF2 NR2 bestätigt worden.^{232,233}



CD3254 (**27**)



UVI3003 (**28**)

Abbildung 17: Von 9CRA (**1**) abgeleitete *ortho*-Substituierte Biphenyle.

Diarylamine

Mit Bexaroten verwandte Diarylamine weisen eine Reihe besonderer Rexinoid-Funktionen auf, darunter die differentielle Modulation von RXR-Heterodimeren.^{235,236}

Die Verbindung NEt-4IB (**29**) hat in einem Luziferase-Reporter-Gen-Assay eine 50-60%ige Aktivität bei allen RXR-Subtypen ($EC_{50} = 169 \text{ nM}$) gezeigt²³⁷ und ist als partieller RXR-Agonist charakterisiert worden, da er sowohl Co-Aktivatoren als auch Co-Repressoren rekrutiert. Die orale Verabreichung von **29** an Mäuse hat zu antidiabetischen Wirkungen geführt, ohne die unerwünschten Nebenwirkungen von Vollagonisten hervorzurufen.²³⁸

Der Agonist CBt-PMN (**30**)^{238,239} ist ein repräsentatives Mitglied einer Klasse von Liganden mit eingeschränkter Konformationsflexibilität. *In vitro* hat **30** selektiv die RXR α -PPAR γ und RXR α -LXR α -Heterodimere als partieller Agonist ($EC_{50} = 143 \text{ nM}$, $E_{max} = 75 \%$) aktiviert, während *in vivo* ($EC_{50} = 15 \text{ nM}$, $E_{max} = 67\%$) positive Wirkungen (starke Glukosesenkung, Verbesserung der Insulinsekretion und Glukosetoleranz) in Mäusen mit Typ-2-Diabetes beobachtet worden sind.²³⁹ Interessanterweise haben Co-Kristallstrukturen gezeigt, dass **30** die RXR α -LBD in zwei verschiedenen Konformationen binden kann, was zur Bildung von RXR α -Tetrameren führt, die aus aktivierten (H12 in gefalteter Konformation) und unterdrückten (H12 in geöffneter Konformation) Formen von RXR α bestehen, was die partialagonistische Aktivität erklärt.²⁴⁰

Für das Diarylamin **31** sind zahlreiche Effekte beobachtet worden, die unter anderem für die Behandlung von Alzheimer-Krankheit, Krebs und Neuroinflammation von Bedeutung sein können. Bei *in vivo* Versuchen in ernährungsinduzierten fettleibigen Mäusen hat **31** die Muskelausdauer, den Nüchternblutzucker und die orale Glukosetoleranz sowie das Körpergewicht und Nüchtern-Triglycerid-Spiegel erhöht. Bei adipösen Mäusen hat **31** das Gesamtcholesterin und LDL-c gesenkt. Darüber hinaus hat **31** bei db/db (*diabetic*)-Mäusen einen steilen und dosisabhängigen Rückgang der HbA1c-Werte bewirkt und den postprandialen Blutzuckerspiegel sowie das Nicht-HDL-c verringert.¹¹¹

Die Verbindung XCT0135908 (**32**) ist nach einem virtuellen Screening entdeckt worden und aktivierte selektiv Nurr1-RXR-Heterodimere in CV-1-Zellen des Afrikanischen Grünen Affen. Selektive Nurr1/RXR-Liganden wie dieser sind von großem Interesse für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.²⁴¹

Kürzlich ist aus dem Diarylamin-Derivat WY14,643 (**33**) ein wirksamer und selektiver RXR-Modulator abgeleitet worden. **33** ist seit langem als PPAR-Agonist bekannt, hat aber auch eine RXR agonistische Aktivität auf alle drei Subtypen. **33** ist im Vergleich zu Bexaroten (**19**) bezüglich der Löslichkeit, Lipophilie und Zytotoxizität überlegen. Aus diesen Gründen wurde **33** umfassend zu **34** optimiert, einem potenten und selektiven RXR-Modulator mit geringer Toxizität und deutlich besserer Löslichkeit.^{110,242}

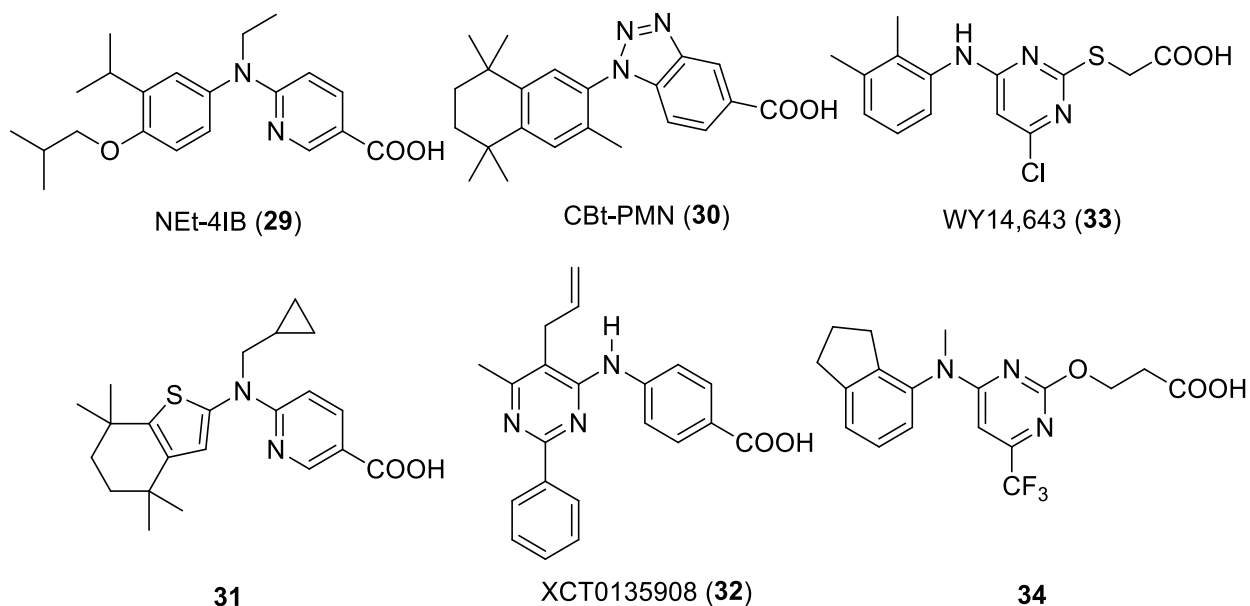


Abbildung 18: Molekülstruktur ausgewählter Diarylamine.

Dibenzodiazepine

Dibenzodiazepin-Derivate stellen die wichtigste Klasse von RXR-Antagonisten dar. HX600 (35) hat eine duale Funktion bei der Regulierung von RXR-Aktivitäten. Während es bei niedrigen Dosen als RXR-Synergist wirkt, antagonisiert es RXR-RAR bei hohen Konzentrationen.²⁴³ Obwohl es sich um einen schwachen RXR-Agonisten handelt, ist 35 in der Lage, über einen allosterischen Effekt selektiv NGFI-B-RXR- und Nurr1-RXR-Heterodimere zu aktivieren.⁷⁸ Durch Modifikationen des Gerüsts sind RXR-Antagonisten wie das Nitroderivat HX531 (36) entstanden.²⁴⁴ Es hemmt sowohl die RXR-Transaktivierung als auch die HL-60-Zelldifferenzierung, die durch RAR-RXR-Heterodimere vermittelt werden als auch die durch einen RAR-Agonisten induzierte Transaktivierung von RARs.²⁴⁵ Es antagonisiert aber nicht das PPAR α /RXR-Heterodimer.²⁴⁶

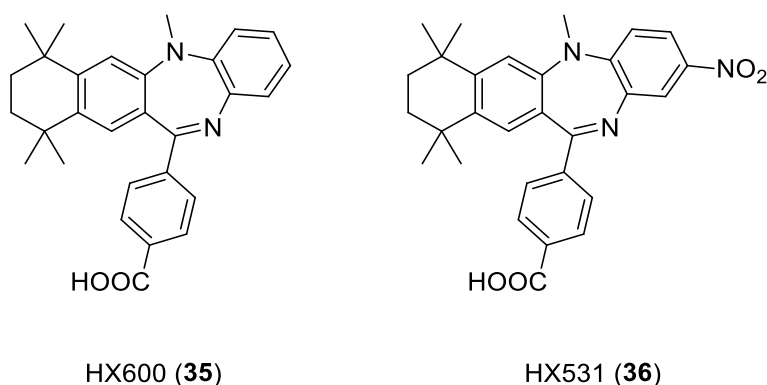


Abbildung 19: Dibenzodiazepine HX600 (35) und HX531 (36) als RXR-Antagonisten.

Andere kürzlich entdeckte Chemotypen

Kürzlich sind strukturell neue Liganden aus computergestützten Screenings hervorgegangen,^{247,248} welche die strukturelle Vielfalt der bekannten RXR-Liganden erhöhen und neue Arten von Liganden-LBD-Interaktionen offenbaren. In diesem Zusammenhang haben Merk *et al.* bei der Durchsuchung einer Datenbank aus 3,38 Millionen im Handel erhältlichen Verbindungen die agonistische Aktivität von strukturell neuartigen RXR-Liganden entdeckt, wie z. B. die Verbindung **37** (**Abbildung 20**), die mikromolare Potenz und eine moderate RXR β - und RXR γ -Selektivität aufweist.²⁴⁹ Diese ist anschließend von Pollinger *et al* in systematischen SAR (Struktur-Wirkungs-Beziehung)-Studien zu unter anderem **37-40** optimiert worden. Diese strukturellen Modifikationen haben nicht nur zu einer höheren RXR-Potenz, sondern auch zu einer Subtyp- und Heterodimer-Präferenz geführt. Um dies zu veranschaulichen, sind die EC₅₀-Werte von **37-40** in **Tabelle 2** zusammengefasst.²⁵⁰

Tabelle 2: Vergleich der EC₅₀-Werte der Verbindungen 37-40.²⁵⁰

	RXR α	RXR β	RXR γ
	EC ₅₀ [μ M](fach-aktiv)		
37	11,8 \pm 7 (5,7 \pm 0,4)	11,7 \pm 0,1 (71 \pm 1)	14,1 \pm 0,1 (58 \pm 1)
38	Inaktiv bei 10 μ M	6,6 \pm 0,8 (38 \pm 7)	Inaktiv bei 10 μ M
39	3,1 \pm 0,1 (50 \pm 2)	3,7 \pm 0,2 (122 \pm 4)	12,5 \pm 0,4 (25 \pm 1)
40	0,21 \pm 0,01 (24,7 \pm 0,2)	0,29 \pm 0,01 (62,1 \pm 0,3)	1,00 \pm 0,04 (14,1 \pm 0,3)

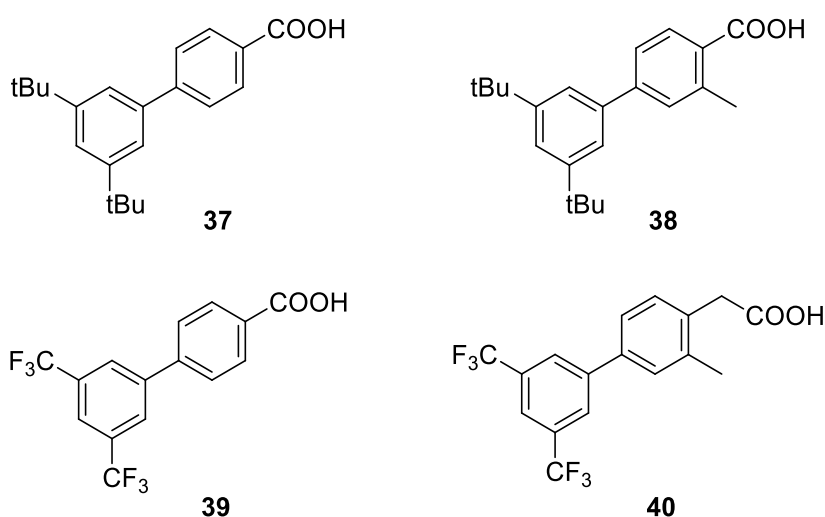


Abbildung 20: Ein neuartiger Biphenyl-basierter Chemotyp von Retinoid-X-Rezeptor-Liganden ermöglicht Subtyp- und Heterodimer-Präferenzen .

Ähnlich haben Schierle *et al.* eine Sammlung aus zugelassenen Fettsäuremimetika an Kernrezeptoren in einem Gal4-basierten Reporter-gen-Assay getestet und eine schwache Modulation von RXR durch Oxaprozin (**41**; **Abbildung 21**; RXR α , EC₅₀ = 16 μ M, 23%

Aktivierung; RXR β , EC₅₀ = 25 μ M, 43% Aktivierung; RXR γ , EC₅₀ = 40 μ M, 9% Aktivierung), einem nicht-steroidalen Antirheumatikum festgestellt.²⁵¹ Im Vergleich zu Bexaroten (**19**) bietet **41** bessere Wasserlöslichkeit (**41**: 13,3 mg/L; **19**: 0.3 mg/L), Pharmakokinetik und klinische Sicherheit, was **41** für die Entwicklung potenter RXR Aktivatoren mit verbesserten Eigenschaften geeignet macht. Basierend auf dem SOSA (*selective optimization of side-activities*, Selektive Optimierung von Nebeneffekten)-Ansatz ist es den Autoren gelungen, durch SAR-Studien unter anderem die Verbindung **42** als Agonisten zu entwickeln, wobei die RXR-Aktivität, Lipophilie und pharmakokinetischen Eigenschaften denen von **19** überlegen sind. **42** ist RXR-spezifisch, da es keine Aktivität auf andere Kernrezeptoren wie RAR, PPAR γ , LXR, FXR und CAR gezeigt hat. Darüber hinaus konnte keine Cyclooxygenasehemmung bei **42** festgestellt werden, was die Eliminierung der ursprünglichen COX-hemmende Aktivität von **41** und das SOSA-Konzept belegt. Des weiteren weist **42** ein günstiges pharmakokinetisches Profil verbunden mit einer Halbwertszeit von mehr als drei Stunden und keiner Akkumulation in der Leber auf. Darüber hinaus haben die Autoren die Aktivität von **42** auf die RXR-regulierte Genexpression in der menschlichen Hepatozyten-Zelllinie HepG2 getestet. Dabei hat 1 μ M von **42** eine mRNA-Induktion von ABCA1 sowie des Transkriptionsfaktors SREBP1c (*sterol regulatory element-binding protein 1c*) gezeigt. In Mäusen hat eine einmalige orale Dosis von 10 mg/kg von **42** die hepatische Expression von ABCA1, ApoE und SREBP1c induziert, was die RXR-Aktivierung durch **42** *in vivo* bestätigte.

Tabelle 3: Daten zur *in vitro*-Aktivität sowie zu physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Bexaroten (**19**) und dem neuen RXR-Agonisten **42**.²⁵¹

	19	42
EC ₅₀ [μ M] (RXR α / β / γ)	0,03/0,02/0,03	0,25/0,35/1,6
Relative Effizienz	100/100/100%	26/26/28%
Zytotoxizität	IC ₅₀ ~20 μ M	IC ₅₀ >100 μ M
Wasserlöslichkeit	0,3 mg/L	21 \pm 1 mg/L
Lipophilie	6,9	5,3
Halbwertszeit	1,2–1,8 h	>3 h
C _{max}	0.6–1.2 μ g/mL	33 μ g/mL

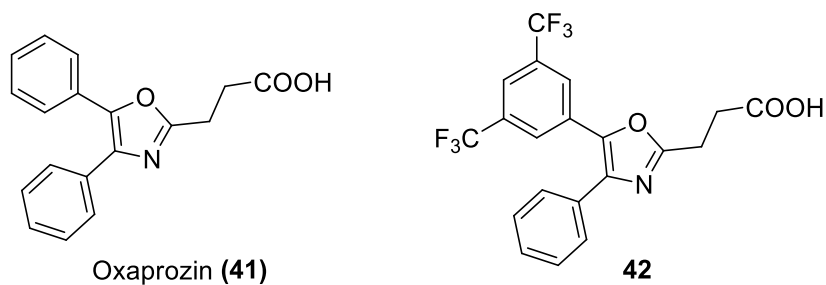


Abbildung 21: Der NSAR Oxaprozin (**41**) und der durch den SOSA-Ansatz entwickelte RXR-Agonist **42** von Schierle *et al.*²⁵¹

Neben natürlichen Substanzen und zugelassenen Arzneimitteln als RXR-Liganden ist die Verbindung **43** als selektiver RXR α -Agonist bei dem *Screening* einer Bibliothek aus 5.000 Substanzen entdeckt worden. Sie induzierte die Apoptose von MCF-7-Brustkrebszellen und hemmte die Proliferation von HL-60-Zellen.²⁰¹ Die strukturelle Grundlage der Interaktion mit RXR ist jedoch noch unklar trotz umfassender SAR-Studien, die nach dem Docking der Leitstruktur durchgeführt worden sind.²⁵²

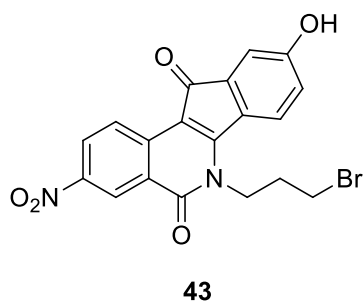


Abbildung 22: RXR-Ligand **43** mit unbekanntem Aktivierungsmechanismus.

Nicht klassische RXR-Modulatoren

Der nicht klassische RXR-Modulator **45** ist repräsentativ für einen neuen RXR-Chemotypen, der weder die RARs noch PPAR γ aktiviert. Docking-Experimente haben die Stabilisierung des Komplexes durch die Bildung einer Salzbrücke zwischen der Carbonsäure von **45** und Arg316, Wechselwirkungen der Indolringe mit Cys269 und Cys432 sowie Interaktionen von den N-Methylgruppen mit hydrophoben Resten der RXR-LBD angedeutet.²⁵³

Ein virtuelles *Screening* unter Verwendung der Co-aktivator-Bindungsstelle der Kristallstruktur des RXR α -CD3254-CoA-Peptids hat zur Entdeckung des neuen Antagonisten **46** geführt, der eine gewisse Selektivität für RXR α gegenüber anderen NRs sowie für die RXR-Heterodimere aufweist.²⁵⁴ **46** hat die Akt-abhängige Aktivierung von RXR in mehreren Krebszelllinien in Abwesenheit oder Anwesenheit von TNF α (Tumornekrosefaktor α) gehemmt.²⁵⁴ Neuere Studien haben belegt, dass **46** an die Co-Aktivator-Bindungsstelle von RXR bindet und somit einen neuen Typ von RXR-Modulator darstellt.²⁵⁵

Sulindac-Analoga mit erhöhter Affinität für tRXR α (*truncated* RXR α , gekürzter RXR α) wie K-8012 (**47**) sind ebenfalls entwickelt worden.²⁵⁶ K-8012 zeigt eine verbesserte Aktivität bei der Hemmung des tRXR α -vermittelten PI3K (Phosphatidylinositol 3'-Kinase) /Akt Signalweges. Es ist als Antagonist von RXR α in Co-Transfektionstests charakterisiert worden und in zellbasierten Assays wirksamer als Sulindac bei der Induktion von Apoptose und der Hemmung der Bindung von tRXR α an die regulatorische Untereinheit p85 α von PI3K gewesen. **46** bindet wie einige bereits erwähnte RXR-Antagonisten wie **10**, **16**, **17** und **30** nicht an die Ligandbindetasche, sondern an eine hydrophobe Fläche in der LBD-Nähe und stabilisiert die tetramerische, inaktive Form von RXR.²⁵⁷

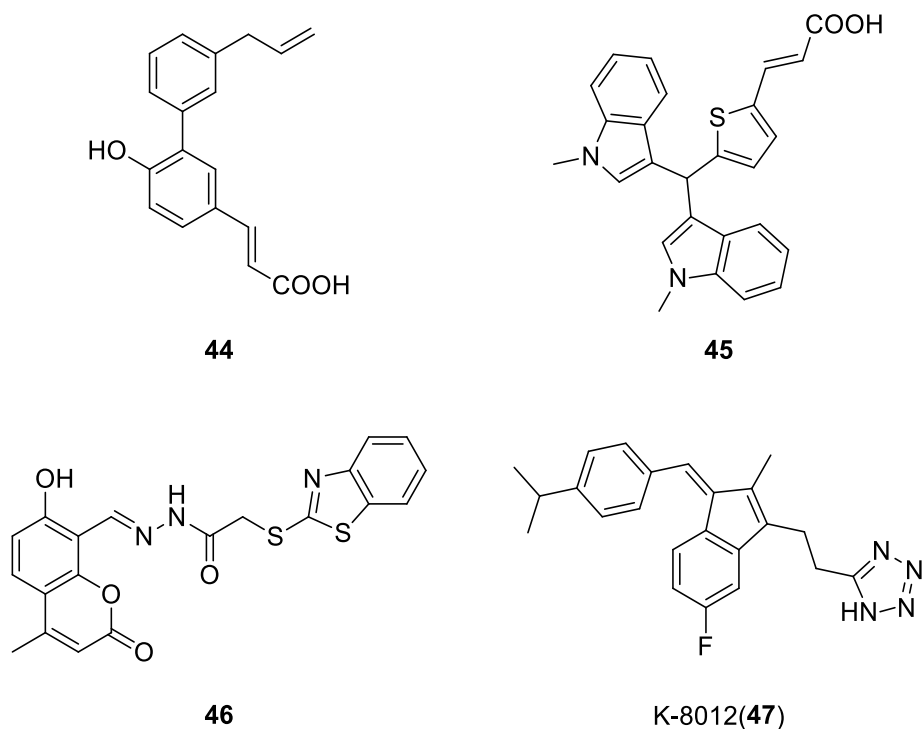


Abbildung 23: Nicht-Klassische RXR-Modulatoren **44-47**.

1.5.4 Herausforderungen bekannter RXR-Liganden

Seit den 1990er Jahren haben zahlreiche *in vitro* und *in vivo* Experimente sowie verschiedene klinische Studien zu den pharmakologischen Wirkungen der RXR-Modulation sehr vielversprechende Effekte von RXR-Agonisten bei verschiedenen Pathologien nachgewiesen. Trotz dieser Ergebnisse ist bislang nur der RXR-Agonist Bexaroten (**19**) als Arzneistoff zugelassen. Dies ist zum Teil auf die mit Bexaroten und anderen RXR-Agonisten beobachteten unerwünschten Wirkungen wie Hypothyreose aufgrund des Antagonismus des TR-Rezeptors sowie Hyperlipidämie und Hauttoxizität als Folge des RAR-Agonismus zurückzuführen.^{120,258} Dazu kommt, dass die RXR-Agonisten oft unter schlechten physikochemischen Eigenschaften

und mangelnder Subtyp-Selektivität leiden, was ihr Nebenwirkungsprofil zusätzlich verschlechtert und ihre therapeutische Anwendung einschränkt. Während die Verbesserung der physikochemischen Eigenschaften von RXR-Modulatoren im Hinblick auf eine bessere Löslichkeit und verringerte Lipophilie in letzter Zeit erreicht wurde, sind bisher nur geringe Fortschritte bei der Verbesserung der Subtypen-Selektivität erzielt worden.¹¹¹ Um ihre Wirkung gezielter zu entfalten und weniger unerwünschte Wirkungen hervorzurufen, bedürfen RXR-Modulatoren nicht nur einer Selektivität für RXR, sondern auch einer Subtypen-Präferenz, denn die RXR-Subtypen können unterschiedliche Effekte in unterschiedlichen Geweben vermitteln. Dabei ist die Subtypen-Präferenz trotz der strukturellen Ähnlichkeit der RXR-Subtypen α , β und γ nicht wie ursprünglich angenommen unerreichbar. Dem Naturprodukt Valerensäure (**18**) ist eine ausgeprägte Präferenz für den RXR β -Subtypen nachgewiesen worden.²⁴⁹ SAR-Studien auf der Basis unterschiedlicher Chemotypen^{242,250,251} haben ebenfalls gezeigt, dass die Entwicklung von RXR-Liganden mit Subtypen-Präferenz möglich ist. Diese Beobachtungen und synthetische Fortschritte haben die Möglichkeit der Entwicklung Subtypen-selektiver RXR-Liganden offenbart.

2. Zielsetzung

Wie in **Kapitel 1** dargelegt, besteht ein Bedarf an RXR-Liganden, die selektiv oder wenigstens präferenziell nur einzelne RXR-Subtypen modulieren. Auf der Basis der in früheren Arbeiten entwickelten RXR-Agonisten **39**,²⁵⁰ **48**,²⁵⁰ und **49-50**²⁵⁹ sollten in dieser Arbeit Strukturmodifikationen identifiziert werden, die zu einer RXR-Subtypenpräferenz beitragen. Sowohl **48** als auch **49** zeigten bereits eine Präferenz für die RXR α und RXR β -Subtypen gegenüber RXR γ , während die Verbindungen **39** und **50** eine geringere Präferenz aufwiesen. Ausgehend von der höheren Subtyp-Präferenz von **49** gegenüber **50**, wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Änderung der Ausrichtung des Dihydroinden-Motivs von der 5- zur 4-Verknüpfung begünstigt werden könnte. Dies wurde auch durch die Struktur des funktionell selektiven RXR β -Agonisten Valerensäure (**18**), der ein ähnliches 4-verknüpftes Hexahydroinden-System aufweist, unterstützt. Zudem wurden der bevorzugte 2-Methyl-Substituent von **48** und die 7-Methyl-Gruppe in **18** als vielversprechende potenzielle Modifikationen angesehen, um eine Subtyp-Präferenz zu erzielen. Auf der Grundlage dieser Hypothesen sollte ein neuer RXR-Agonist-Chemotyp (**A**) entwickelt und durch SAR-Studien zu RXR-Subtyp-präferentiellen Liganden optimiert werden.

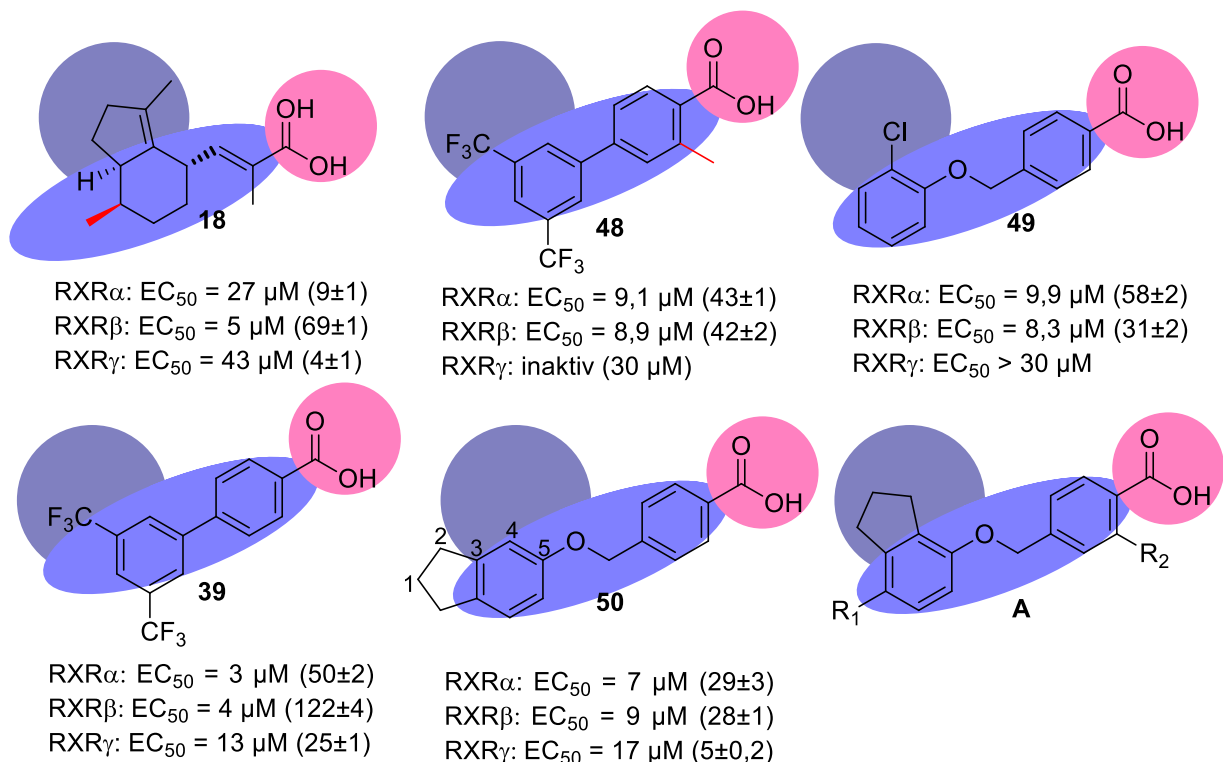


Abbildung 24: Vergleich der RXR-Aktivität der Verbindungen **18**, **39** und **48-50** von denen der Chemotyp **A** abgeleitet wurde.

Auf der Grundlage des Chemotyps **A** sollte außerdem die Rolle der Acrylsäure-Struktur, die sich sowohl im endogenen Liganden 9CRA (**1**) als auch im RXR-aktivierenden Naturstoff Valerensäure (**18**) wiederfindet, in Bezug auf die RXR-Aktivität und die Subtypen-Selektivität

untersucht werden, weil die sterische Umgebung und die Ausrichtung der Carboxylsäure-Struktur eines RXR-Liganden innerhalb der LBD eine wichtige Rolle bei der Bindung spielen und daher möglicherweise entscheidend zur Subtypen-Präferenz beitragen können. Dabei sollten insbesondere das α -Methyl-Motiv von **18** und die β -Methyl-Substitution von **1** in den SAR-Studien hinsichtlich der RXR-Subtyp-Präferenz erprobt werden. Die in den SAR-Studien gewonnenen Erkenntnisse sollten abschließend auf andere RXR-Ligand-Chemotypen übertragen werden.

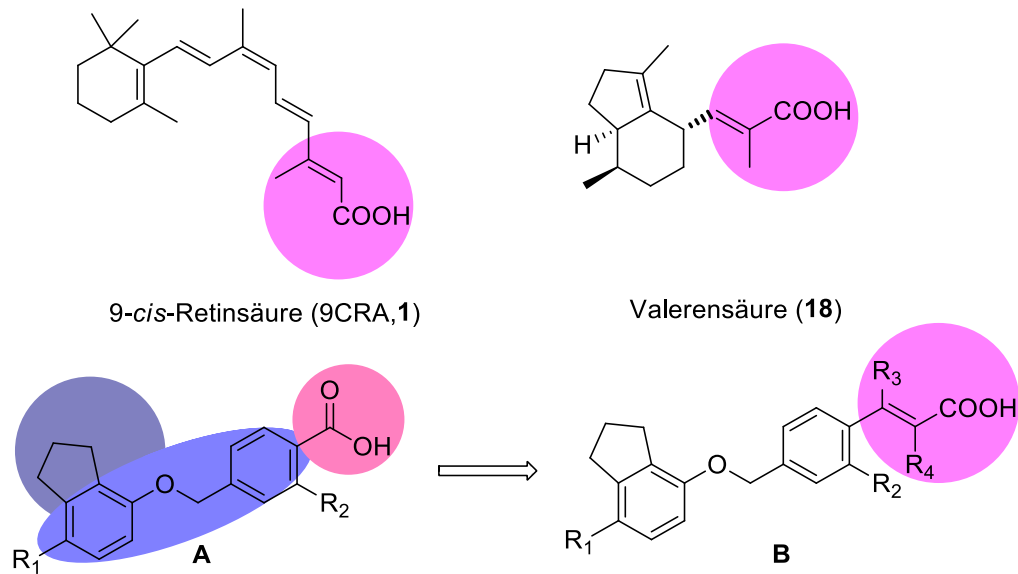


Abbildung 25: Fusion der α - und β -Methylacrylsäure-Teilstruktur von **18** bzw. **1** mit dem Chemotyp **A** zu Chemotyp **B**, welcher zu RXR-Subtyp-präferentiellen Liganden optimiert werden soll.

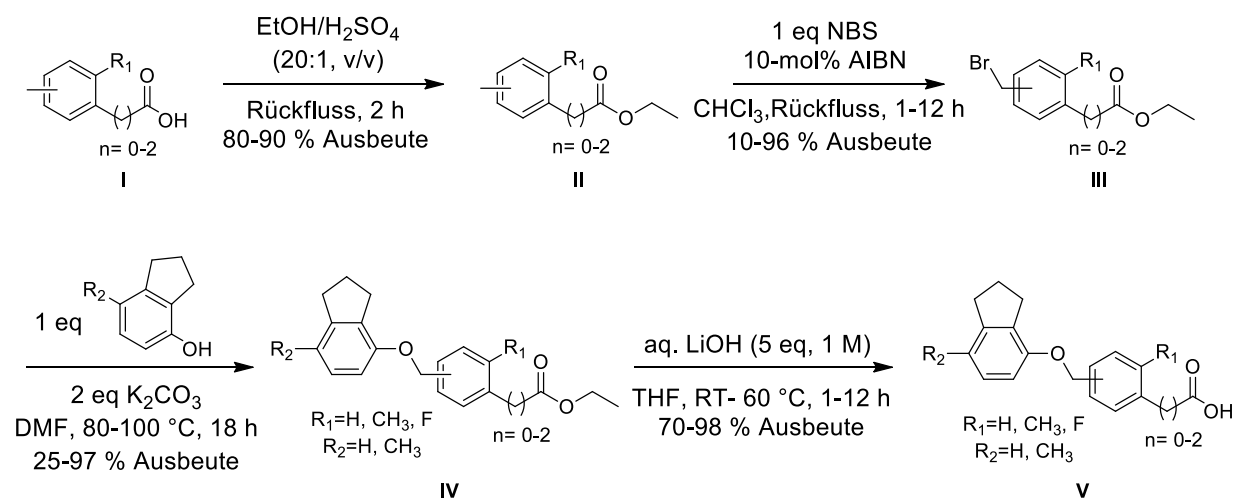
3. Ergebnisse und Diskussion

Die Synthese der im Folgenden dargestellten Derivate erfolgte mittels nasschemischer Synthesemethoden, die im **Kapitel 5** ausführlich beschrieben werden. Die Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) der dargestellten Derivate wurden mithilfe von *in vitro*-Reportergen-Assays, die ebenfalls im **Kapitel 5** näher erläutert werden, ermittelt. Die Ergebnisse der Indanyloxymethylbenzoesäure- und Indanylaminomethylbenzoesäure-Derivate wurden im *Journal of Medicinal Chemistry*²⁶⁰ bereits publiziert.

3.1 Synthese der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate

Es wurden insgesamt dreiundzwanzig Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate (**86-108**) synthetisiert. Die allgemeine Syntheseroute dieser Derivate ist im **Schema 1** zusammengefasst.

Ausgehend von Methylbenzoesäure, Methylphenyllessigsäure oder Methylphenylpropansäure, welche in *ortho*-Position methyliert sein können, wurden zunächst die entsprechenden Ethylester gebildet. Diese wurden in einer radikalischen Reaktion mittels NBS (N-Bromsuccinimid) und AIBN (Azobis(isobutyronitril)) in der Benzyl-Position bromiert und in einer anschließenden Williamson'schen Ethersynthese mit 2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-ol (**63**) oder 7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-ol (**64**) zu den entsprechenden Ethern umgesetzt. Die Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate wurden in einer abschließenden Esterhydrolysereaktion mittels Lithiumhydroxid erhalten.

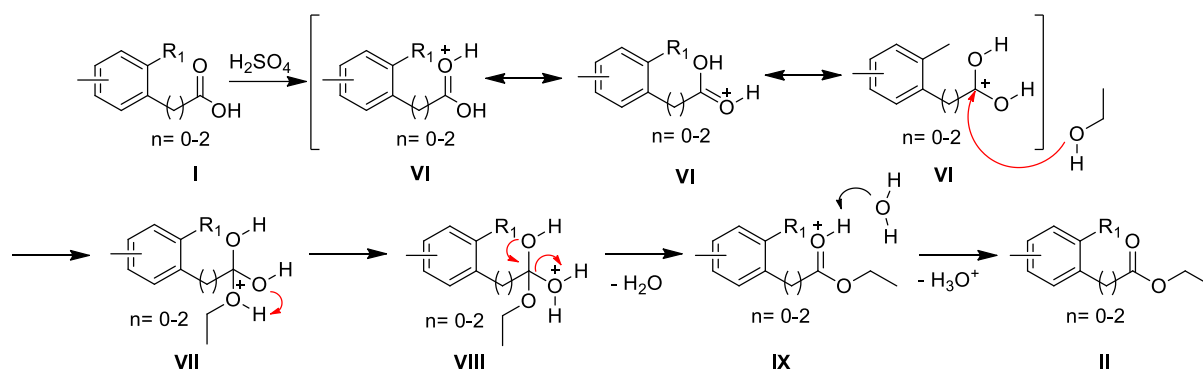


Schema 1: Allgemeine Syntheseroute der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate.

Es handelt sich bei der dargestellten Esterbildung um eine säurekatalysierte Veresterung. Dabei wird zunächst die Methylbenzoesäure, Methylphenyllessigsäure oder Methylphenylpropansäure (I) durch Schwefelsäure am Carbonylsauerstoff protoniert, wodurch die Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffs erhöht wird, indem sich das Carbenium-Oxonium-

Ion (VI) bildet. Anschließend greift der Sauerstoff des Ethanol das Carbenium-Oxonium-Ion (VI) in einer nukleophilen Reaktion an, was zur Bildung des Oxonium-Ions (VII) führt. In einer intramolekularen Protonenwanderung lagert sich VII in das Oxonium-Ion (VIII) um. Durch die Abspaltung eines Wassermoleküls bildet sich ein neues Oxonium-Ion (IX), welches zum gewünschten Carbonsäureethylester deprotoniert wird (**Schema 2**).

Die Überführung der freien Carbonsäuregruppe in einen Carbonsäureester ist notwendig und schützt die Säuregruppe vor unerwünschten nukleophilen Nebenreaktionen, die während der Ethersynthese stattfinden können. Unter den Reaktionsbedingungen der Ethersynthese würde die Carbonsäuregruppe durch das in der Reaktionslösung vorhandene Kaliumcarbonat deprotoniert werden und anschließend eine nukleophile Substitution mit weiteren Brom-Derivaten eingehen.

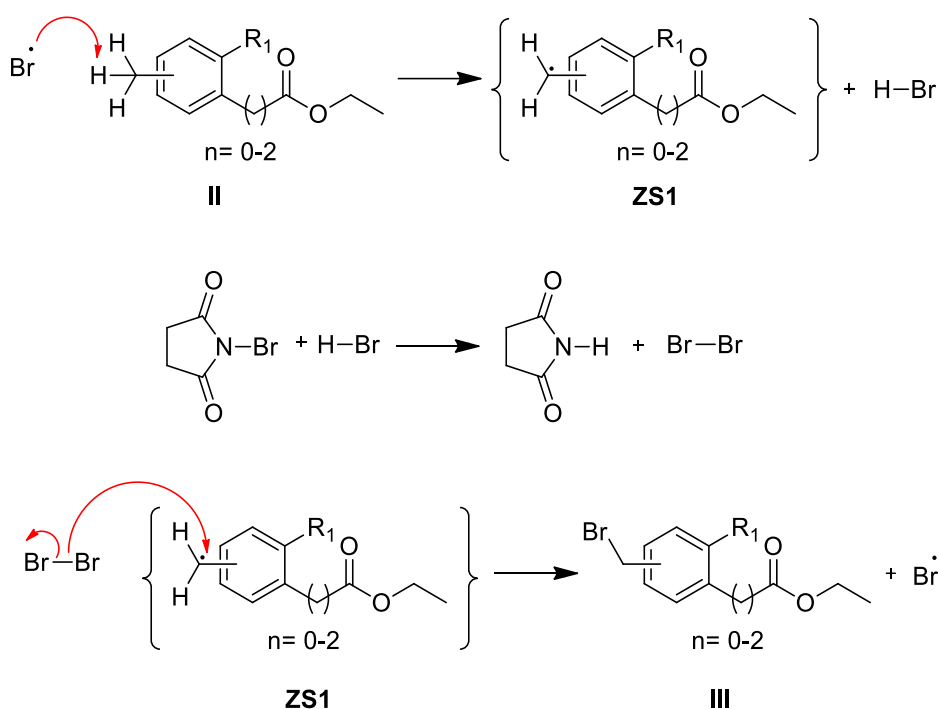


Schema 2: Reaktionsmechanismus der Veresterung.

Die auf die Esterbildung folgende radikalische Bromierung mit N-Bromsuccinimid und Azobis(isobutyronitril), auch bekannt als Wohl-Ziegler-Reaktion ermöglicht eine gezielte Bromierung der Benzyl-Position. Dabei wird das für die Bromierung benötigte Brom in einer geringen Konzentration *in situ* gebildet, was eine Additionsreaktion von Brom an das π -Elektronensystem verhindert. Das in NBS als Verunreinigung vorhandene molekulare Brom wird zu Beginn der radikalischen Reaktion durch AIBN in zwei Bromradikale gespalten. Ein Bromradikal spaltet ein Wasserstoffatom vom Benzyl-Kohlenstoff ab, was zur Bildung des Benzylradikals und von Bromwasserstoff führt. In einer Symproportionierungsreaktion von Bromwasserstoff mit NBS wird molekulares Brom erzeugt, welches mit dem Benzylradikal zu Benzylbromid III reagiert.

Während der Radikalbildung findet ein Übergang von sp^3 - zu sp^2 -Hybridisierung des Kohlenstoffatoms statt, wobei die Stabilisierung des sp^2 -hybridisierten Zustands für die Geschwindigkeit der radikalischen Reaktion entscheidend ist. Im Fall des Benzylradikals wird der sp^2 -hybridisierte Zustand durch die vollständige Überlappung des Atomorbitals $2p_z$ des Benzylkohlenstoffs mit dem benachbarten π -Elektronensystem, auch Konjugation genannt, stabilisiert. Darüber hinaus lässt der sterische Druck bei der Bildung des Radikals nach, denn

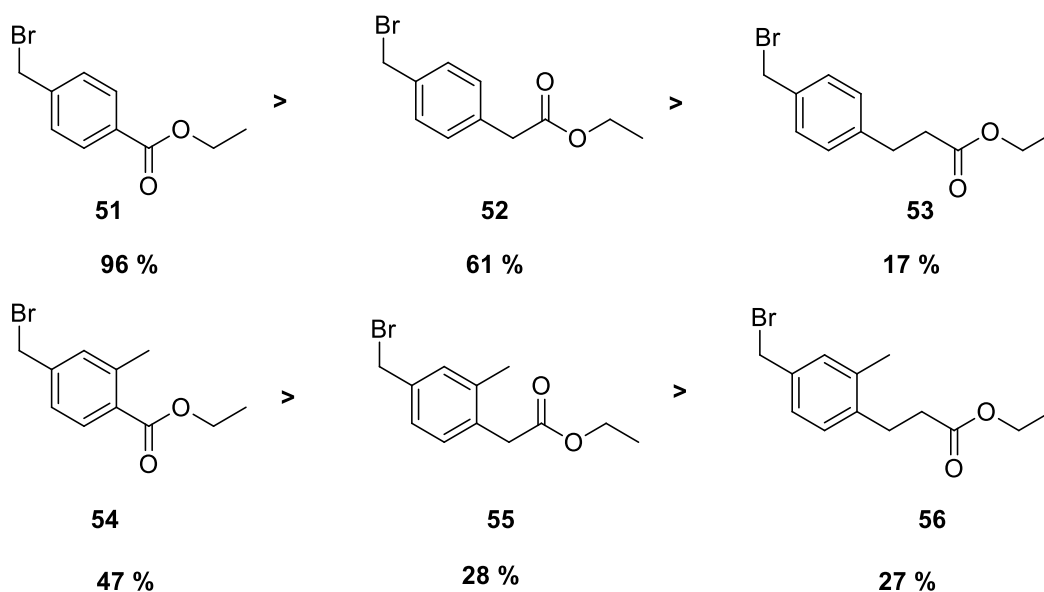
eine Methylgruppe steht aufgrund ihrer drei Wasserstoffatome unter einem höheren sterischen Druck als ein Methylradikal. Energetisch betrachtet, liegt das Radikal (**ZS1**) auf einem geringfügig höheren Energieniveau als das Edukt, während sich das Produkt auf einem noch geringeren Energieniveau als das Edukt befindet. Die Bildung des Benzylradikals verläuft also endotherm, während die Entstehung des Brom-Derivats eine exotherme Reaktion darstellt. Es handelt sich um eine exergonische Reaktion, wenn beide Reaktionen zusammen betrachtet werden. Das Nachlassen des sterischen Drucks bei der Bildung des Benzylradikals, die anschließende Stabilisierung des Benzylradikals durch Orbitalüberlappung und der Energiegewinn durch die Bildung des Produkts sind die treibenden Kräfte dieser homolytischen Reaktion.



Schema 3: Molekularer Mechanismus der radikalischen Bromierung.

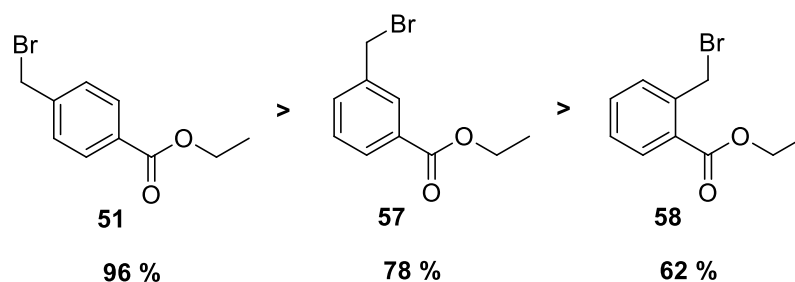
Ausgangssubstanzen wie *ortho*-, *meta*- oder *para*-Methylbenzoesäureethylester ergaben die höchsten Ausbeuten (90-96%), denn sie enthalten nur eine Benzyl-Position. Je mehr benzyliche Stellen vorhanden waren, umso geringer fielen die Ausbeuten aufgrund Mehrfachbromierungen aus. Ein ähnlicher Trend wurde bei den Edukten mit verlängerten Säureketten wie Methylphenyllessigsäureethylester und Methylphenylpropansäureethylester beobachtet. Bei diesen Ausgangssubstanzen kann die Radikalbildung am α -Kohlenstoffatom zur Carbonylgruppe durch die stabilisierende Wirkung der Carbonylgruppe auf das Radikal begünstigt werden. Allerdings überwiegt die Stabilisierung der Benzyl-Position durch das π -Elektronensystem die Stabilisierung der α -Position zum Carbonylkohlenstoff durch die Carbonylgruppe.

Im **Schema 4** sind die Brom-Derivate nach Ausbeute geordnet. Das Derivat **52** enthält im Vergleich zu **51** zusätzlich eine Benzylposition mit aciden Wasserstoffatomen. Der Ersatz eines Wasserstoffatoms durch Brom in dieser Position führte zu einer deutlich geringeren Ausbeute als beim Derivat **51**. Im Vergleich zu **52** enthält **53** neben der zusätzlichen Benzylposition noch eine acide Methylengruppe, was sich in der deutlich geringeren Ausbeute im Vergleich zu **52** widerspiegelte. Zwischen den Produkten **55** und **56** gibt es kaum einen Unterschied in der Ausbeute aufgrund der sterischen Hinderung der Bromierung der *ortho*-Methylgruppe und des α -Kohlenstoffatoms zur Carbonylgruppe nachvollziehbar ist.



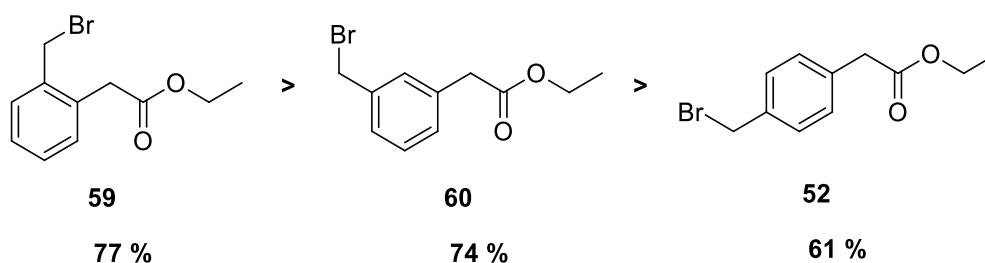
Schema 4: Vergleich der Ausbeuten der *ortho*-Brommethyl-Derivaten erreicht.

Neben den Effekten der Säurekettenlänge und der Methylgruppe in *ortho*-Position hatte auch die *ortho*-, *meta*- oder *para*-Stellung der Benzylradikale eine Auswirkung auf die Ausbeute. Je weiter das Benzylradikal von der Carbonylgruppe entfernt ist, desto höher war die Ausbeute bei den Brommethylbenzoesäureestern. Dies kann auf die elektronischen Effekte und die sterische Hinderung des Angriffs des voluminösen Bromatoms auf das Benzylradikal durch den Säure-Sauerstoff zurückzuführen sein. Das folgende **Schema 5** fasst diese Unterschiede zusammen.



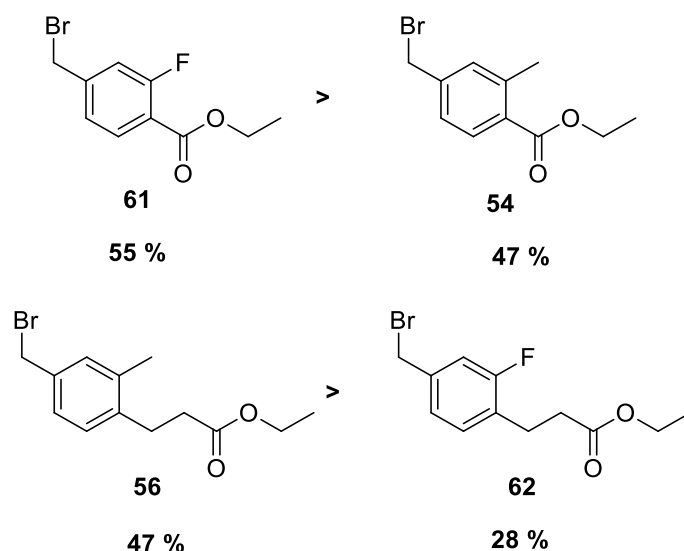
Schema 5: Vergleich der Ausbeuten der *ortho*-, *meta*- und *para*-Brommethylbenzoesäure-Derivate.

Bei den Brommethylphenylelessigsäure-Derivaten wurde ein entgegengesetzter Trend beobachtet (**Schema 6**). Aufgrund der steigenden sterischen Hinderung des radikalischen Angriffs eines Bromradikals auf den α -Kohlenstoffatom zum Carbonylkohlenstoff durch das Bromatom, steigt die Ausbeute von *para*- zu *ortho*-Stellung bei den Brommethylphenylelessigsäure-Derivaten.



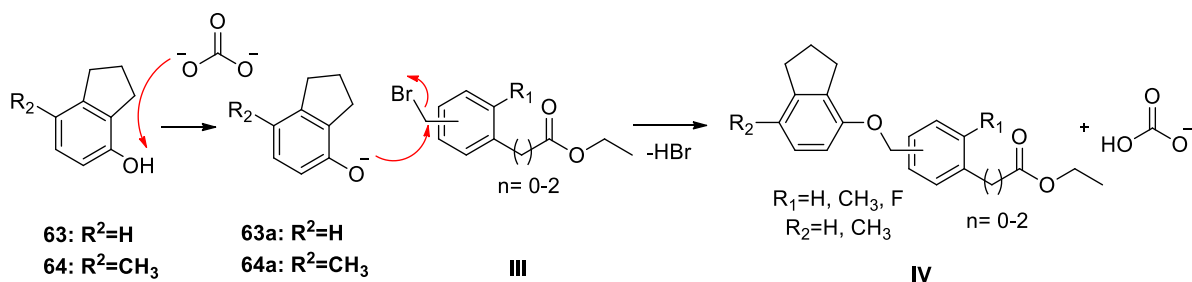
Schema 6: Vergleich der Ausbeuten der *ortho*-, *meta*- und *para*-Brommethylphenylelessigsäure-Derivate.

Neben den oben genannten Faktoren, die sich auf die Bromierung auswirken, wurde auch ein Halogen-Effekt festgestellt (**Schema 7**). Die Substitution der *ortho*-Methylgruppe durch ein Fluoratom führte bei den Methylbenzoesäureestern zur einer leicht erhöhten Ausbeute. Der Grund liegt darin, dass die unerwünschte Bromierung der *ortho*-Methylgruppe beim Fluor-Derivat entfällt. Hingegen wurde ein gegenteiliger Effekt des Fluoratoms auf die Brommethylphenylpropansäure-Derivate beobachtet. Hier spielte offensichtlich die sterische Hinderung des radikalischen Angriffs auf den α -Kohlenstoff zum Carbonylkohlenstoff durch ein Bromradikal eine größere Rolle. Einerseits ist die Bromierung der *ortho*-Methylgruppe und des α -Kohlenstoffs zum Carbonylkohlenstoff sterisch ungünstig. Andererseits ist das Fluoratom kleiner als die Methylgruppe, was die Bromierung des α -Kohlenstoffs zum Carbonylkohlenstoff begünstigt. Außerdem könnte der negative induktive Effekt des Fluoratoms das Benzylradikal zusätzlich destabilisieren, was die Ausbeute vermindern kann. Im folgenden **Schema 7** sind die Ausbeuten der *ortho*-Fluor-Derivate mit den *ortho*-Methyl-Derivaten verglichen.



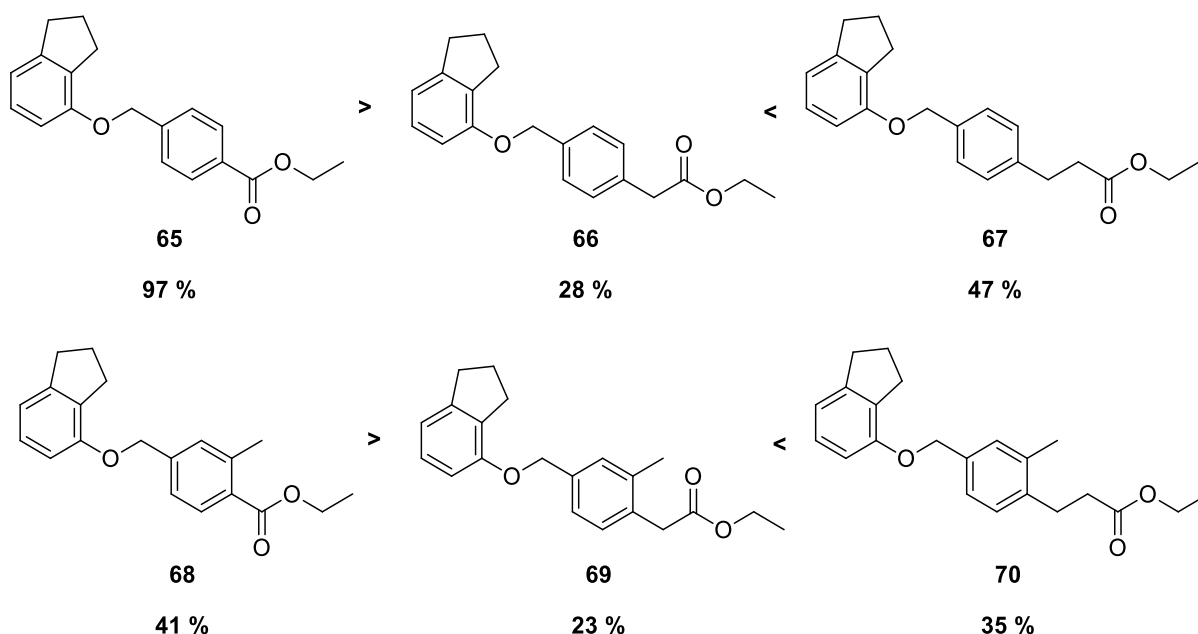
Schema 7: Vergleich der Ausbeuten der Fluorbrom-Derivate mit den Brommethyl-Derivaten.

Die Bildung der Ether-Derivate **IV** erfolgte über die Williamson'sche Ethersynthese. Als Ausgangssubstanzen wurden die Bromderivate **III** und 2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-ol (**63**) oder 7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-ol (**64**) verwendet. Mechanistisch betrachtet, handelt es sich um eine bimolekulare nukleophile Substitution mit Bromid-Ion als Abgangsgruppe, denn die Benzylposition der Bromderivate **III** ist eine C-H-acide Stelle aufgrund der elektronenziehenden Effekte des gebundenen Bromatoms. Die Alkohole **63** und **64** stellen jeweils die angreifenden Nucleophilen dar, wobei ihre Nucleophilie zunächst durch Deprotonierung zu den entsprechenden Alkoholaten erhöht werden musste. Das folgende **Schema 8** stellt den Mechanismus der Ethersynthese dar.



Schema 8: Mechanismus der Ethersynthese.

Die Ausbeuten der Williamson'schen Ethersynthese rangierten zwischen 23% und 97% (**Schema 9**).



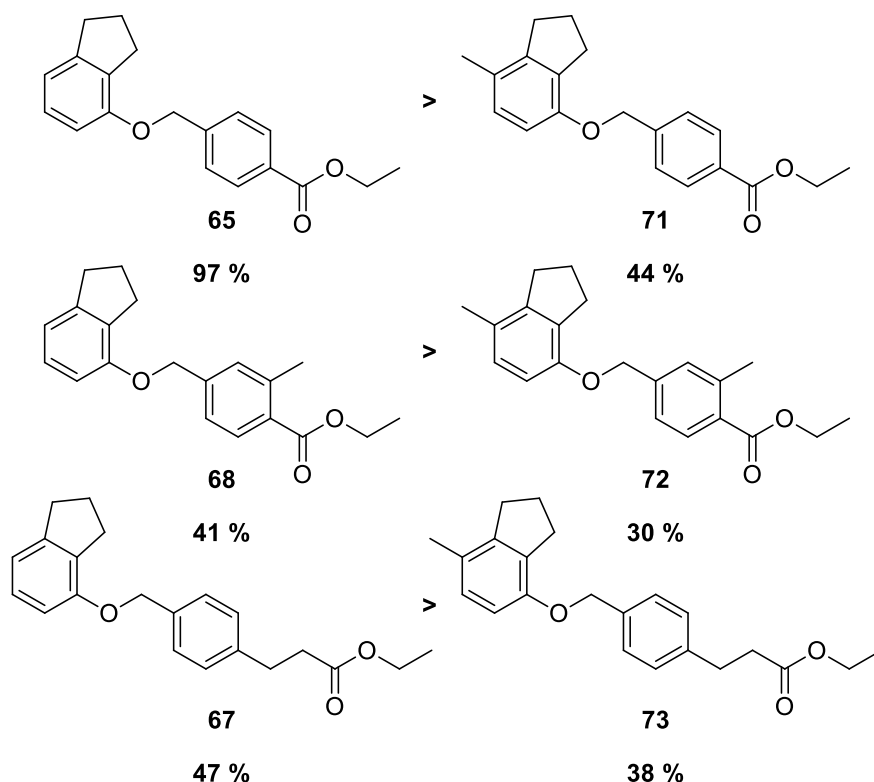
Schema 9: Vergleich der Ausbeuten der *ortho*-unsubstituierten und *ortho*-Methyl substituierten Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate in Hinblick auf die Säurekettenlänge.

Die Synthese des Indanyloxymethylbenzoesäureethylesters **65** ergab die höchste Ausbeute, während die Ausbeute des *ortho*-Methyl substituierten Indanyloxyphenylethylsäureethylesters **69** die geringste war.

Beim Vergleich der *ortho*-unsubstituierten Derivate **65** und **66** sowie der *ortho*-Methyl substituierten Verbindungen **68** und **69** stellt man eine drastische Verringerung der Ausbeute fest. In der Tat besitzen die Verbindungen **66** und **69** eine C-H-acide Stelle (α -Kohlenstoffatom) zwischen dem Carbonylkohlenstoff und dem Benzolring. Diese könnte deprotoniert werden und als Nukleophil um die bimolekulare nukleophile Substitution mit dem Alkoholat **63a** konkurrieren, was die deutlich geringere Ausbeute erklären könnte. Möglicherweise spielt auch der positive induktive Effekt des α -Kohlenstoffatoms eine Rolle, denn dadurch ist der Aromat elektronenreicher, was die Elektrophilie des Benzylkohlenstoffs verringern könnte. Hingegen fielen die Ausbeuten der Verbindungen **67** und **70** im Vergleich zu **66** bzw. **69** größer aus, denn aufgrund der Säurekettenerweiterung wurde die C-H-acide Eigenschaft des α -Kohlenstoffs durch den positiven induktiven Effekt des β -Kohlenstoffatoms gemindert. Derselbe positive induktive Effekt könnte sich negativ auf die Elektrophilie des Benzylkohlenstoffs auswirken, was sich insgesamt in der geringeren Ausbeute widerspiegelt.

Die *ortho*-Methyl substituierten Verbindungen **68-70** weisen im Vergleich zu den *ortho*-unsubstituierten Estern **65-67** geringere Ausbeuten auf. Dies könnte auf den positiven induktiven Effekt der zusätzlichen Methylgruppe in der *ortho*-Position bei **68-70** zurückzuführen sein.

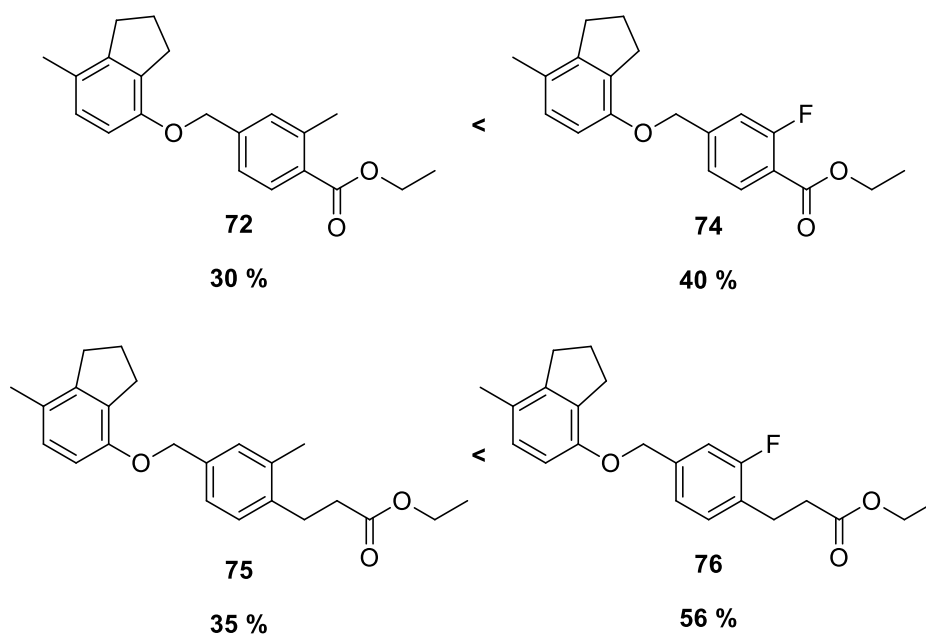
Die oben dargestellten Trends wurden auch bei den 7-Methyl substituierten Indanyloxymethylbenzoesäureestern beobachtet, wobei die Ausbeuten hier geringer ausgefallen sind.



Schema 10: Vergleich der Ausbeuten der unsubstituierten Indanyloxymethylbenzoesäureester mit den 7-Methyl substituierten Indanyloxymethylbenzoesäureestern.

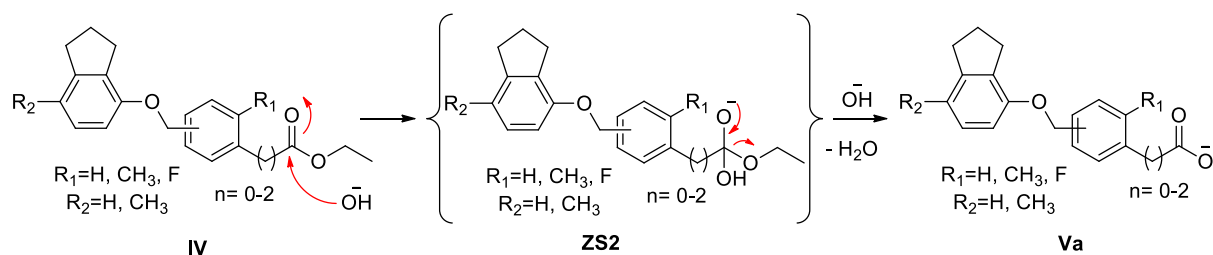
Diese Verschlechterung der Ausbeute könnte dadurch erklärt werden, dass die Methylgruppe in Position 7 des 7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-4-olat (**64a**) zur Erhöhung der Elektronendichte am Aromaten führt, was die Deprotonierung der Hydroxygruppe möglicherweise erschwert.

Im Vergleich zu den *ortho*-Methyl substituierten Ester-Derivaten, ergaben die *ortho*-Fluor-Derivaten höhere Ausbeuten. Das Fluoratom ist kleiner als die Methylgruppe und hindert möglicherweise weniger den nukleophilen Angriff der Alkoholate **63a** bzw. **64a** auf das entsprechende Bromderivat. Darüber hinaus könnte der negative induktive Effekt des Fluoratoms eine positive Auswirkung auf die Elektrophilie des Benzylkohlenstoffs haben, was den nukleophilen Angriff von **63a** bzw. **64a** begünstigt. Das folgende Schema 11 fasst diesen Vergleich zusammen.



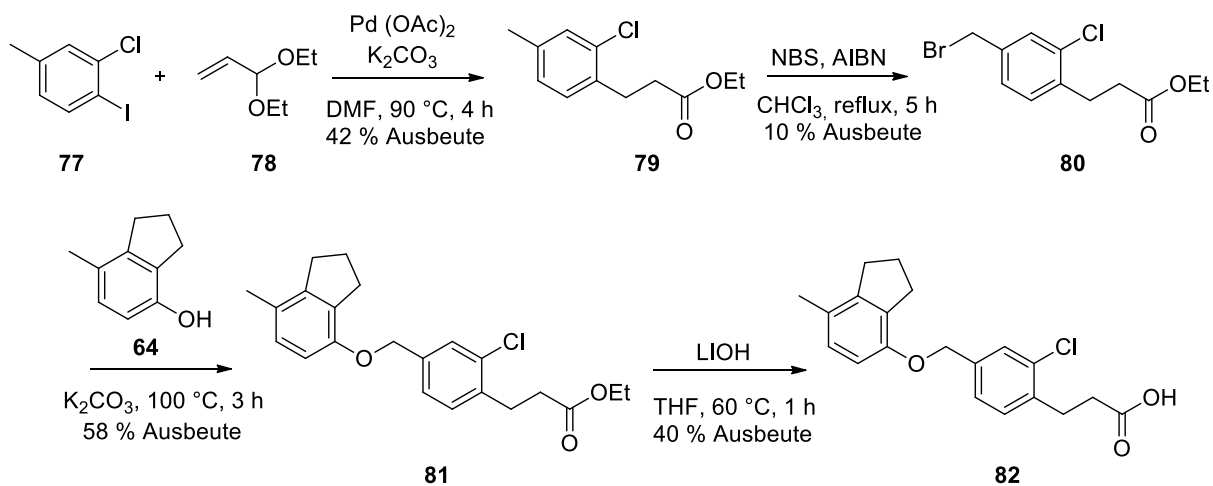
Schema 11: Gegenüberstellung der Ausbeuten der *ortho*-Fluor-Esterderivaten und der *ortho*-Methyl-Esterderivaten.

Die Hydrolyse der dargestellten Ester stellte den letzten Schritt der Synthese der Indanyloxymethylbenzoesäureester dar. Dabei handelte es sich um eine basische Esterhydrolyse mit Lithiumhydroxyd, die nach dem Mechanismus einer bimolekularen nukleophilen Substitution mit einer tetraedrischen Zwischenstufe (**ZS2**) abläuft. Am Ende der Reaktion lagen die Produkte **Va** deprotoniert in der wässrigen Reaktionslösung vor und wurden durch eine saure Aufarbeitung in die Endsubstanzen **V** überführt. Die Esterhydrolyse ergab sehr gute Ausbeuten, die zwischen 70% und 98% rangierten, wobei die Reaktionszeit durch Temperaturerhöhung bis auf 60 °C verkürzt werden konnte. Das folgende Schema 12 zeigt den Reaktionsmechanismus der Lithiumhydroxid-katalysierten Esterspaltung.



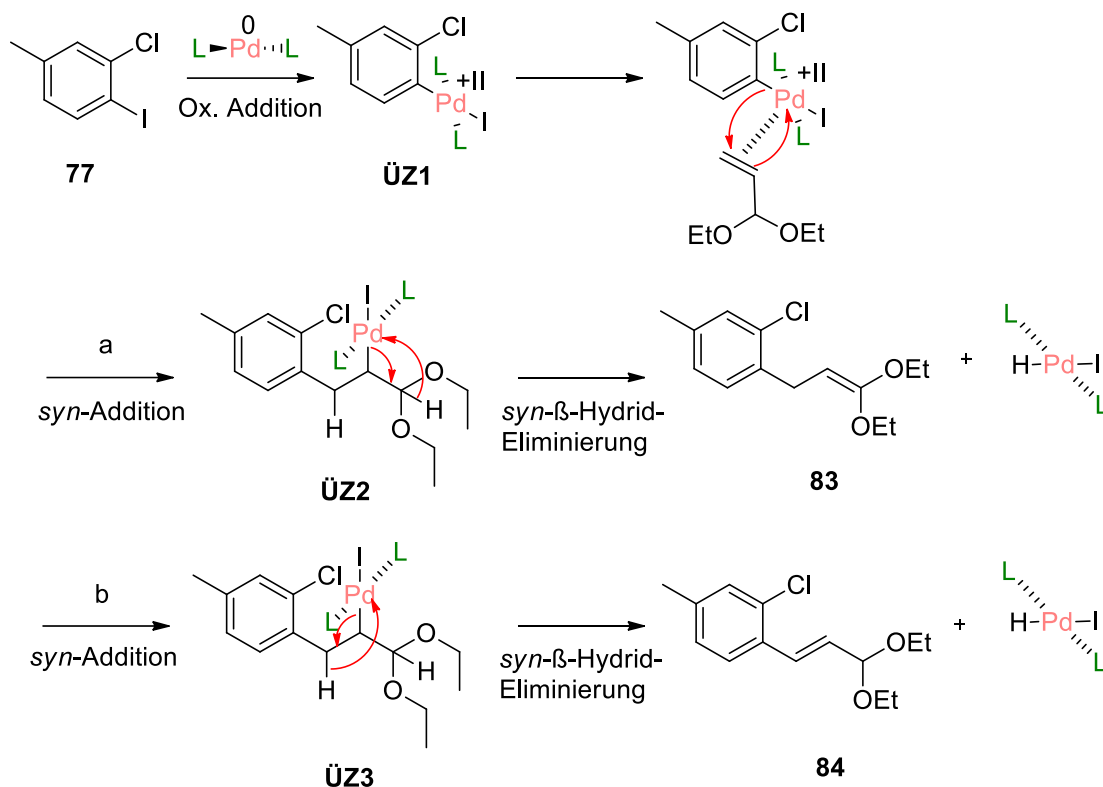
Schema 12: Reaktionsmechanismus der Basen-katalysierten Esterspaltung.

Neben den *ortho*-Methyl- und *ortho*-Fluor-Indanyloxymethylbenzoesäureestern wurde auch ein *ortho*-Chlor-Indanyloxymethylbenzoesäureester-Derivat **82** synthetisiert, um seine RXR-Aktivität mit der des Fluor-Derivats **103** zu vergleichen. Die Darstellung dieses Chlor-Derivates unterschied sich im ersten Syntheseschritt von der im **Schema 1** beschriebenen allgemeinen Syntheseroute.



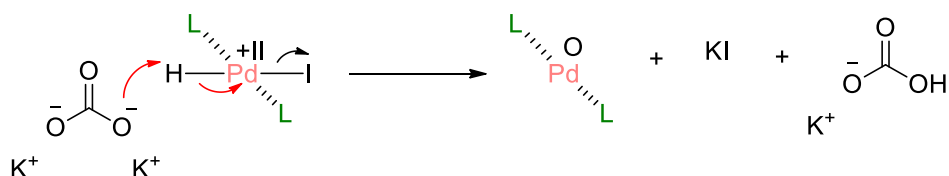
Schema 13: Syntheseroute von 3-(2-Chloro-4-(((7-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)propanoic acid (**82**).

Die Palladium-katalysierte Reaktion des Halogenaromaten **77** mit dem Acroleindiethylacetal **78** ergab eine Mischung aus dem Phenylpropansäureethylester-Derivat **79** und einem Zimtsäurealdehyd-Derivat **85** als Nebenprodukt. Diese Kreuzkupplungsreaktion, auch Heck-Reaktion genannt, verläuft über eine oxidative Addition des Palladiums an den Halogenaromaten **77**, bei der sich das Palladium in der Oxidationsstufe II befindet, gefolgt von einer *syn*-Addition des Acroleindiethylacetals **78** und einer *syn*- β -Hydrid-Eliminierung. Der letzte Schritt bestimmt, ob die Phenylpropansäureethylester-Vorstufe **83** oder das Zimtsäure-Derivat **84** gebildet wird bzw. in welchem Verhältnis sie gebildet werden und zwar je nachdem welches β -Hydrid eliminiert wurde. Im Folgenden **Schema 14** wird der dieser Heck-Reaktion zugrunde liegende Reaktionsmechanismus näher erläutert. Aus Gründen der übersichtlichen Darstellung wird $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als PdL_2 abgekürzt.



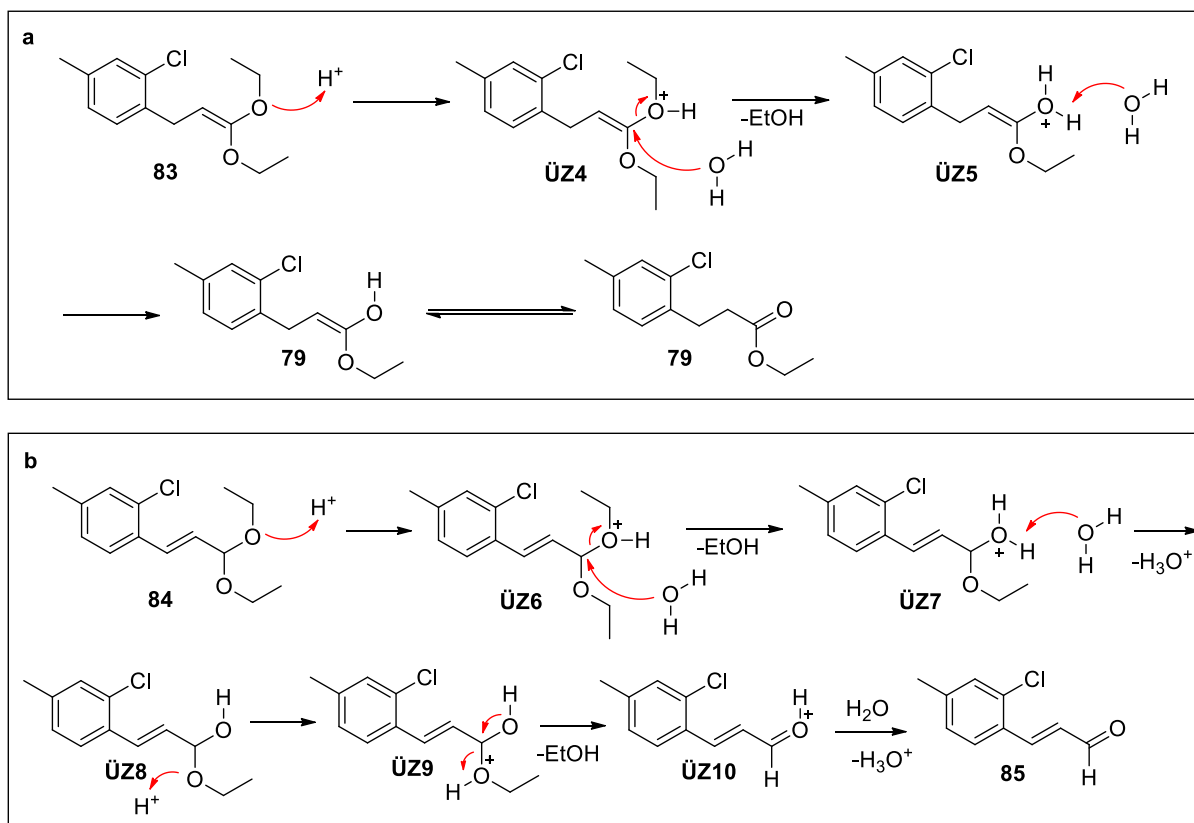
Schema 14: Reaktionsmechanismus der Palladium-katalysierten Addition des Acroleindiethylacetals **78** an den Halogenaromaten **77**.

Die in der Reaktionslösung vorhandene Base Kaliumcarbonat diene der Rückgewinnung des Palladiums nach folgendem **Schema 15**.



Schema 15: Rückgewinnung des Katalysators PdL₂ durch Kaliumcarbonat.

Die Überführung der Zwischenstufe **83** sowie des Nebenprodukts **84** in die entsprechenden Phenylpropansäureethylester **79** und Zimtsäurealdehyd-Derivat **85** erfolgte durch eine saure Hydrolyse. Besteht eine Doppelbindung zwischen dem Acetalkohlenstoff und dem α-Kohlenstoff bleibt die Hydrolyse des Vollacetals auf einer En-Halbacetal-ähnlichen Stufe stehen, die zum gewünschten Carbonsäureester **79** mesomerisiert. Ist der Acetalkohlenstoff nicht in der Bildung einer Doppelbindung einbezogen, kann die vollständige Hydrolyse des Vollacetals zum Aldehyd **85** vollzogen werden. Folglich bestimmt die Stellung der Doppelbindung, ob ein Carbonsäureester wie **79** oder ein Zimtaldehyd wie **85** gebildet wird. Der Carbonsäureester **79** wurde mit einer Ausbeute von 42 % erhalten, was darauf hinweist, dass die Bildung des Carbonsäureesters und des Zimtaldehyds gleichermaßen bevorzugt wird. Im folgendem **Schema 16** ist der Reaktionsmechanismus dargestellt.



Schema 16: Säure-katalysierte Hydrolyse von **83** (a) und **84** (b).

3.2 Design und *in vitro* Charakterisierung der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate

Auf der Grundlage der in **Kapitel 2** dargestellten Hypothesen wurde ein neuer RXR-Agonist-Chemotyp (**A**) entwickelt und durch SAR (*Structure Activity Relationship*, Struktur-Wirkungs-Beziehung)-Studien zu RXR-Subtyp-präferentiellen Liganden optimiert.

3.2.1 *In vitro* Charakterisierung der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate

Die RXR-Modulatoren **86-108** (**Tabellen 4-9**) wurden in einheitlichen Gal4-Hybrid-Reporter-Gen-Assays auf ihre Aktivität auf die drei RXR-Subtypen untersucht. Bei diesen Assays wurden chimäre Rezeptoren eingesetzt, die aus der LBD von humanem RXR α , RXR β oder RXR γ bestehen und mit der DNA-Bindungsdomäne des Hefeproteins Gal4 fusioniert wurden. Eine auf Gal4 reagierende *firefly*-Luciferase diente als Reporter-Gen und eine konstitutiv exprimierte Renilla-Luciferase wurde zur Normalisierung der Transfektionseffizienz und zur Überwachung der Toxizität der Testverbindungen verwendet.

3.2.2 SAR der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate

Der einfachste Vertreter dieses entworfenen Chemotyps **A** ist die Verbindung **86**. *In vitro* aktivierte **86** alle drei RXR-Subtypen im einstelligen mikromolarem Bereich. Zudem zeigte **86** eine etwa 5-fache Präferenz für RXR α und RXR β gegenüber RXR γ , was die im **Kapitel 2** dargestellte Design-Hypothese bestätigte. Im Vergleich zum klassischen Retinoid Bexaroten (**19**) zeichnete sich **86** zusätzlich durch eine niedrige Lipophilie aus (alogP^{261} 3,80 (**86**) vs. 6,69 (**19**)) und wurde daher als Leitstruktur ausgewählt.

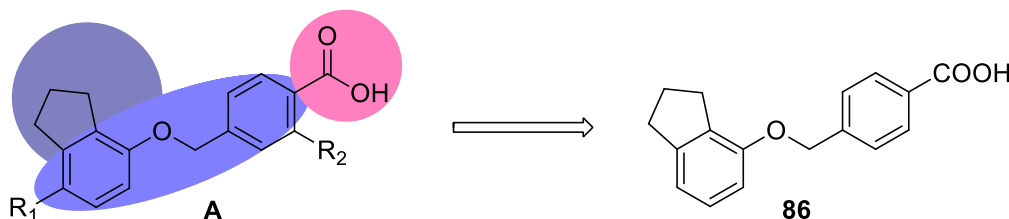
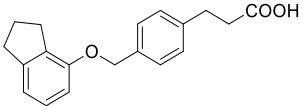


Abbildung 26: Optimierung des Chemotyps **A** zur Leitstruktur **86**.

Die systematische Variation der Geometrie des Benzoesäure-Motivs in **86** führte zum *meta*-Analogon **87** und zum *ortho*-Benzoesäure-Derivat **88**. Das *meta*-Analogon **87** war an RXR γ inaktiv und an RXR β um den Faktor 2 stärker wirksam als an RXR α . Demgegenüber zeigte das *ortho*-Benzoesäure-Derivat **88** keine Aktivität an RXRs. Die Kettenverlängerung von *para*-Benzoesäure (**86**) zu *para*-Phenyllessigsäure (**89**) und *para*-Phenylpropansäureanalogon (**90**) wurde in Bezug auf die RXR-Aktivierung bevorzugt. Außerdem behielten **89** und **90** die leichte RXR α / β -Präferenz bei. Darüber hinaus zeigte die *para*-Phenylpropansäure (**90**) eine funktionelle Präferenz für den RXR α -Subtyp, denn es aktivierte RXR α doppelt so effizient wie RXR β und RXR γ .

Tabelle 4: Einfluss der Geometrie der Benzoesäure (**87,88**) und der Kettenverlängerung (**89,90**) auf die Aktivität an RXR. Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporter-Gen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (**19**) bei 1 μM . Alle EC_{50} -Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte \pm Standardfehler, $n \geq 3$.

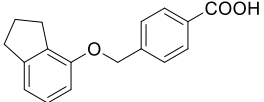
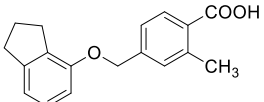
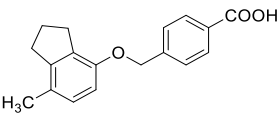
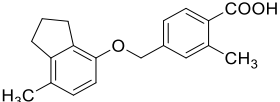
Substanz	Struktur	EC_{50} (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
86		1,2 \pm 0,5 μM (51 \pm 5%)	1,5 \pm 0,4 μM (33 \pm 2%)	8 \pm 2 μM (59 \pm 6%)
87		7 \pm 2 μM (68 \pm 9%)	3,5 \pm 0,4 μM (98 \pm 4%)	> 100 μM
88		inaktiv (100 μM)	inaktiv (100 μM)	inaktiv (100 μM)
89		1,1 \pm 0,2 μM (65 \pm 6%)	1,5 \pm 0,5 μM (97 \pm 14%)	4 \pm 1 μM (57 \pm 5%)

90		0,6±0,3 (108±11%)	1,7±0,7 (48±7%)	2,6±0,8 (40±4%)
----	---	----------------------	--------------------	--------------------

Basierend auf der vielversprechenden RXR α - und RXR α / β -Präferenz von **86**, **89** und **90** und dem bevorzugten 2-Methyl-Substituenten in **48** sowie der 7-Methyl-Gruppe in **18** als Subtyp-Präferenz treibende strukturelle Eigenschaften, wurden die Auswirkungen einer strategischen Methylierung in *ortho*-Position zur sauren Seitenkette und in Position 7 des Dihydroinden-Motivs untersucht (**Tabelle 5**). Wie bereits in **Kapitel 1** dargelegt, bilden RXR-Agonisten in der Regel eine ionische Wechselwirkung zwischen ihrer Carbonsäurestruktur und Arg316 (RXR α) als stärkstem Kontakt, der die Ausrichtung und Position der Ligandenbindung entscheidend bestimmt.^{41,110} Folglich bestimmt die Länge der sich zwischen der Carbonsäure und dem Hauptgerüst des Moleküls befindlichen Kohlenstoffkette die Bindungsstelle der Methylsubstituenten am Hauptgerüst. Aus diesem Grund musste die Auswirkungen der Methylierung für jede Länge der Carbonsäure-Seitenkette des Chemotyps **A** einzeln untersucht werden.

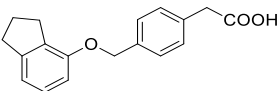
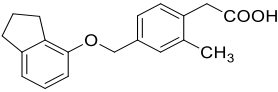
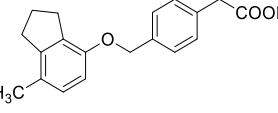
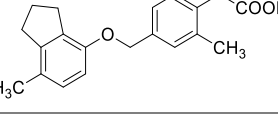
Während die Methylierung des Benzoesäurederivates **86** in *ortho*-Position (**91**) trotz der Verstärkung der RXR α -Präferenz mit einem deutlichen Verlust an Wirksamkeit einherging, führte die Methylierung seines 1,2-Dihydroindens in Position 7 (**92**) zu einer leichten Erhöhung der Agonistenaktivität auf allen RXRs, ohne das Präferenzprofil zu beeinflussen. Hingegen verursachte die Fusion beider Methylsubstitutionen in **93** einen vollständigen Verlust der RXR-Agonistenaktivität.

Tabelle 5: Strategische Methylierung von **86**. Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporteragen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (**19**) bei 1 μ M. Die EC₅₀-Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte \pm Standardfehler, n \geq 3.

Substanz	Struktur	EC ₅₀ (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
86		1,2±0,5 μ M (51±5%)	1,5±0,4 μ M (33±2%)	8±2 μ M (59±6%)
91		23±3 μ M (31±2%)	> 100 μ M	> 100 μ M
92		1,0±0,4 μ M (67±13%)	2,0±0,2 μ M (65±3%)	5±2 μ M (46±6%)
93		inaktiv (30 μ M) tox. (100 μ M)	inaktiv (30 μ M) tox. (100 μ M)	inaktiv (30 μ M) tox. (100 μ M)

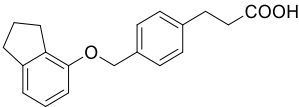
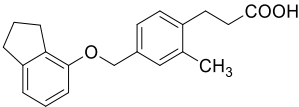
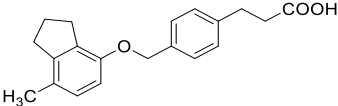
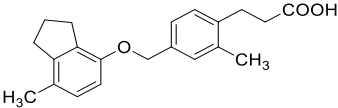
Die Methylierung des Phenyllessigsäurederivates **89** in *ortho*-Position zur sauren Seitenkette (**94**) verringerte die Potenz deutlich, während ein Methylsubstituent am 1,2-Dihydroinden (**95**) einen leichten Verlust an Potenz und Aktivität verursachte. Wie bei dem Benzoesäure-Analogon **93** führte die Doppelmethylierung des Phenyllessigsäure-Derivates (**96**) zu einer Aufhebung der Aktivität auf allen RXRs.

Tabelle 6: Strategische Methylierung von **89**. Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporter-Gen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (**19**) bei 1 μM . Die EC_{50} -Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte \pm Standardfehler, $n \geq 3$.

Substanz	Struktur	EC_{50} (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
89		1,1 \pm 0,2 μM (65 \pm 6%)	1,5 \pm 0,5 μM (97 \pm 14%)	4 \pm 1 μM (57 \pm 5%)
94		43 \pm 14 μM (27 \pm 4%)	43 \pm 17 μM (10 \pm 1%)	> 100 μM
95		2,4 \pm 0,9 μM (46 \pm 9%)	2,5 \pm 0,2 μM (39 \pm 1%)	5 \pm 2 μM (38 \pm 6%)
96		> 100 μM < 10% akt.	> 100 μM < 10% akt.	> 100 μM < 10% akt.

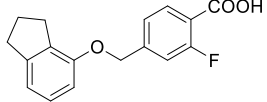
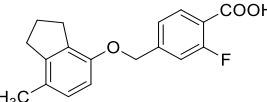
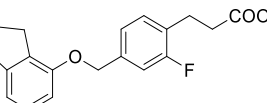
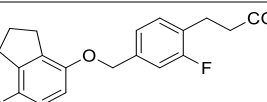
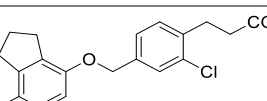
Im Gegensatz zu den Benzoesäure- und Phenyllessigsäure-Analoga behielt das *ortho*-Methylphenylpropansäure-Derivat **97** die Potenz und die leichte RXR α -Präferenz des unsubstituierten Analogons **90** trotz eines Rückgangs der Aktivierungseffizienz bei. Die Methylierung von **90** in der Position 7 des 1,2-Dihydroindens (**98**) ergab ein ähnliches RXR α -begünstigendes Profil. Die Kombination beider Methylsubstituenten in **99** verstärkte die Wirksamkeit auf RXR α weiter, während der RXR β - und RXR γ -Agonismus abnahmen. Somit wirkte **99** als bevorzugter RXR α -Agonist mit EC_{50} -Werten von 0,36 μM (RXR α); 2,1 μM (RXR β) und 2,8 μM (RXR γ), was einer 6-fachen Präferenz für den RXR α -Subtyp entsprach. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass in RXR β und RXR γ eine höhere sterische Einschränkung besteht, die beiden Methylsubstituenten von **99** zu binden als in RXR α .

Tabelle 7: Strategische Methylierung von **90** führte zum RXR α -präferentiellen Liganden **99**. Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reportergen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (**19**) bei 1 μ M. Die EC₅₀-Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte \pm Standardfehler, n \geq 3.

Substanz	Struktur	EC ₅₀ (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
90		0,6 \pm 0,3 (108 \pm 11%)	1,7 \pm 0,7 (48 \pm 7%)	2,6 \pm 0,8 (40 \pm 4%)
97		0,5 \pm 0,1 μ M (27 \pm 2%)	1,2 \pm 0,3 μ M (26 \pm 4%)	3,2 \pm 0,5 μ M (39 \pm 3%)
98		0,74 \pm 0,07 μ M (39 \pm 1%)	1,1 \pm 0,4 μ M (37 \pm 5%)	2,5 \pm 0,3 μ M (34 \pm 2%)
99		0,36 \pm 0,08 μ M (37 \pm 3%)	2,1 \pm 0,6 μ M (40 \pm 5%)	2,8 \pm 0,4 μ M (77 \pm 3%)

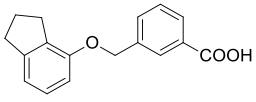
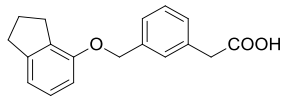
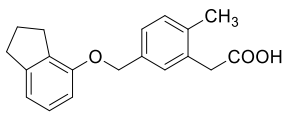
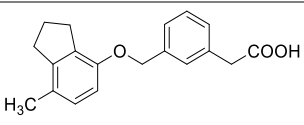
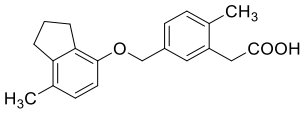
Da bereits ein kleiner Methylsubstituent in *ortho*-Position an der sauren Seitenkette von **86**, **89** und **90** tiefgreifende Auswirkungen auf den RXR-Agonismus hatte und insbesondere die Potenz auf die RXR β - und RXR γ -Subtypen verringerte, wurde untersucht, ob ein kleinerer Fluorsubstituent besser verträglich wäre (**Tabelle 8**). Ein *ortho*-Fluor-Substituent am Benzoessäurederivat (**100**) zeigte in der Tat eine Aktivität an allen Subtypen, während das entsprechende Methylanalogon **91** an RXR β und RXR γ inaktiv war. Außerdem zeigte **100** eine leichte funktionelle Präferenz für RXR γ , indem es eine stärkere Aktivierung von RXR γ (44 % maximale relative Aktivierung) als von RXR α (29 %) und RXR β (27 %) bewirkte. Dieser Trend wurde auch in Gegenwart des 7-Methyl-Substituenten am 1,2-Dihydroinden (**101**) beibehalten, allerdings mit verminderter Potenz. Die Kombination des *ortho*-Fluorsubstituenten mit der Phenylpropansäurekette (**102**) verringerte die Aktivierungseffizienz auf allen RXRs im Vergleich zum Methylanalogon **97** und schien nicht begünstigt zu sein. Eine zusätzliche Einführung des 1,2-Dihydroinden-7-Methyl-Substituenten (**103**) verstärkte jedoch die RXR γ -Präferenz deutlich. **103** aktivierte RXR α und RXR β bei Konzentrationen unter 100 μ M nicht, zeigte aber einen EC₅₀-Wert von 14 μ M für RXR γ -Agonismus, was einer mindestens 7-fachen RXR γ -Präferenz entspricht. Die Beobachtung, dass das Fluorderivat **103** eine deutlich höhere Potenz auf RXR γ aufweist, während das entsprechende Methylanalogon **99** RXR α bevorzugt, deutet auf die Beteiligung elektronischer Effekte bei der Vermittlung der Präferenz für RXR γ hin. Das entsprechende Chloranalogon **104** zeigte einen Verlust der Subtyp-Präferenz und wirkte als schwacher Pan-RXR-Agonist, was auf eine wichtige Rolle des Fluors in dieser Position hinweist.

Tabelle 8: Die Einführung eines Fluoratoms in *ortho*-Position der Phenylpropansäurekette in Kombination mit einem Methylsubstituenten in Position 7 des 1,2-Dihydroindens führte zum RXR- β -präferentiellen Agonisten **103**. Die Aktivität an RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reportergeren-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (**19**) bei 1 μ M. Die EC₅₀-Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte \pm Standardfehler, n \geq 3.

Substanz	Struktur	EC ₅₀ (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
100		0,8 \pm 0,2 μ M (29 \pm 1%)	1,2 \pm 0,2 μ M (27 \pm 2%)	5 \pm 1 μ M (44 \pm 5%)
101		1,6 \pm 0,2 μ M (28 \pm 1%)	2,9 \pm 0,6 μ M (18 \pm 1%)	11 \pm 3 μ M (36 \pm 5%)
102		2,2 \pm 0,8 μ M (18 \pm 2%)	2,8 \pm 0,6 μ M (15 \pm 1%)	11 \pm 3 μ M (31 \pm 6%)
103		> 100 μ M	> 100 μ M	14 \pm 2 μ M (28 \pm 2%)
104		7 \pm 1 μ M (18 \pm 3%)	8,0 \pm 0,6 μ M (16 \pm 1%)	10,6 \pm 0,5 μ M (11 \pm 1%)

Während die Reihe der 1,4-disubstituierten Phenylpropansäure-Derivate eine bevorzugte Aktivierung von RXR α (**99**) und RXR γ (**103**) ermöglichte, hatte die vorläufige Bewertung der günstigen Geometrie und des Substitutionsmusters (**Tabelle 4**) einen niedrigeren EC₅₀-Wert und eine höhere maximale Aktivierung der 1,3-disubstituierten Benzoesäure **87** auf RXR β im Vergleich zu den anderen Subtypen ergeben. Auf der Grundlage dieser potenziellen Präferenz für den RXR β -Subtyp wurde die SAR von **87** mit der gleichen Strategie wie für die 1,4-disubstituierten Analoga untersucht (**Tabelle 9**). Die Kettenverlängerung von Benzoesäure (**87**) zu Phenylessigsäure (**105**) steigerte die RXR β -Präferenz bemerkenswert. **105** wies einen EC₅₀-Wert von 12 μ M für die RXR β -Aktivierung auf, zeigte aber nur einen sehr schwachen (<10%) RXR α -Agonismus und aktivierte RXR γ in Konzentrationen bis zu 100 μ M nicht, was mindestens einer mehr als 8-fachen Präferenz für RXR β entspricht. Eine weitere Modifizierung von **105** durch einfache (**106**, **107**) oder doppelte Methylierung (**108**) war nicht produktiv.

Tabelle 9: SAR der *meta*-Phenyllessigsäure führte zum RXR β -präferentiellen Agonisten **105**. Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporter-Gen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (**19**) bei 1 μ M. Die EC₅₀-Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte \pm Standardfehler, n \geq 3.

Substanz	Struktur	EC ₅₀ (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
87		7 \pm 2 μ M (68 \pm 9%)	3,5 \pm 0,4 μ M (98 \pm 4%)	> 100 μ M
105		< 10% akt.	12 \pm 5 μ M (52 \pm 9%)	> 100 μ M
106		toxisch > 10 μ M	toxisch > 10 μ M	toxisch > 10 μ M
107		< 10% akt.	< 10% akt.	inaktiv (100 μ M)
108		toxisch > 10 μ M	toxisch > 10 μ M	toxisch > 10 μ M

Um die RXR-Agonisten **99**, **103** und **105** als potenzielle chemische Hilfsmittel zu profilieren, wurde ihre Selektivität gegenüber verwandten Kernrezeptoren (**Abbildung 27a**) und ihre physikochemischen Eigenschaften (**Abbildung 27b**) getestet. Bei den für die Subtypenselektive RXR-Aktivierung geeigneten Konzentrationen konnte keinen Agonismus von **99** und **103** auf THR, RAR, PPAR, VDR, LXR und FXR festgestellt werden. Der bevorzugte RXR β -Agonist **105** aktivierte die PPAR-Rezeptoren nur schwach. Im Vergleich zum Referenz-RXR-Agonisten Bexaroten (**19**) war die vorhergesagte Lipophilie (AlogP)²⁶¹ von **99**, **103** und **105** verringert und die vorhergesagte Löslichkeit (AlogS)²⁶¹ erhöht. Alle drei neuen RXR-Liganden wiesen somit akzeptable Eigenschaften auf, die den weit verbreiteten Referenz-Agonisten Bexaroten (**19**) übertrafen und ihre Eignung als chemische Werkzeuge untermauerten.

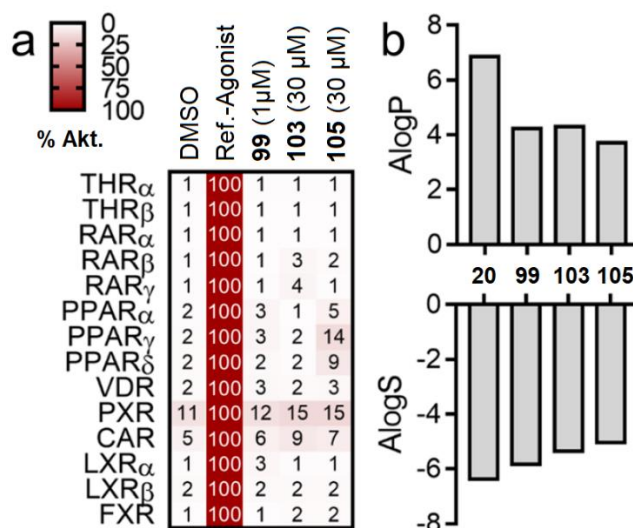


Abbildung 27: Profiling von **99**, **103** und **105** als chemische Tools. (a) **99** und **103** waren selektiv gegenüber verwandten Kernrezeptoren, **105** zeigte einen schwachen PPAR-Agonismus. Die *Heatmap* zeigt die mittlere relative Aktivierung im Vergleich zum jeweiligen Referenz-Agonisten, n=3. (b) Vorhergesagte Lipophilie (AlogP) und Löslichkeit (AlogS) von **99**, **103** und **105** (berechnet mit der *ALOGPS-Ressource*).²⁶¹ Referenz-RXR-Agonist Bexaroten (**19**) zum Vergleich. Die Abbildung wurde aus eigener Publikation²⁶⁰ entnommen und entsprechend angepasst.

Um die Subtypen-Präferenz der Verbindungen **99**, **103** und **105** über die *in vitro* Studien hinaus zu bestätigen, wurden sie in einem Isothermen Titrationskalorimetrie (ITC) Experiment untersucht. In Übereinstimmung mit seinem zellulären RXR-Aktivierungsprofil zeigte **99** eine Bindung an die RXR α -LBD mit hoher Affinität (Dissoziationskonstante (Kd) 0,2 μ M), während die Interaktion mit RXR β (Kd 3 μ M) und RXR γ (Kd 3 μ M) wesentlich schwächer war (**Tabelle 10**). Bei **103** war die Bindung an RXR α und RXR β zu schwach, um durch ITC beobachtet zu werden, aber die Affinität zu RXR γ wurde mit einem Kd-Wert von 6 μ M nachgewiesen, was auch mit den Ergebnissen des zellulären Assays im Einklang stand. **105** zeigte eine mäßige Affinität zu RXR β (Kd 4 μ M) mit ungünstiger endothermer Bindung und keiner nachweisbaren Interaktion mit RXR α und RXR γ .

Tabelle 10: Im ITC Experiment ermittelte Bindungsaffinitäten von **99**, **103** und **105** zu RXR α -, RXR β - und RXR γ -LBD. Das ITC Experiment wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Daniel Merk durchgeführt.

Substanz	Kd(RXR α)	Kd(RXR β)	Kd(RXR γ)
99	0,2 μ M	3 μ M	3 μ M
103	keine Bindung	keine Bindung	6 μ M
105	keine Bindung	4 μ M	keine Bindung

3.3 Molekulares Docking der RXR-Subtyp-präferentiellen Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate

Um die Subtyp-präferentiellen Profile von **99**, **103** und **105** auf molekularer Ebene zu erklären, wurde ihre Interaktion mit den RXR-LBDs durch Docking modelliert. Die Docking Arbeiten wurden durch Laura Isigkeit durchgeführt.²⁶⁰ Die Co-Kristallstrukturen der RXR-LBDs im Komplex mit Palmitinsäure (pdb: RXR α - 7A77, RXR β - 7A78, RXR γ - 7A79)⁴¹ dienten als Vorlagen, um ein einheitliches Set von RXR-Strukturen mit identischem Liganden zu nutzen und somit eine Verzerrung durch unterschiedliche im Kristall gebundene Liganden zu vermeiden. Um einen geeigneten Docking-Algorithmus auszuwählen und den Ansatz zu validieren, wurde der Referenz-Agonist Bexaroten (**19**) an die RXR α -LBD dieses Sets unter Verwendung der Software *Molecular Operating Environment* (MOE)²⁶², *PLANTS*²⁶³ oder *AutoDock Vina*²⁶⁴ gedockt (**Abbildung 29**). Der Vergleich mit dem kristallisierten Bindungsmodus von **19** (pdb 4K6l)²⁶⁵ ergab die geringste Abweichung (*root-mean-square deviation*, RMSD; 0,70) für *AutoDock Vina*, welches dann ausgewählt wurde, um die Bindung von **99**, **103** und **105** rechnerisch zu analysieren.

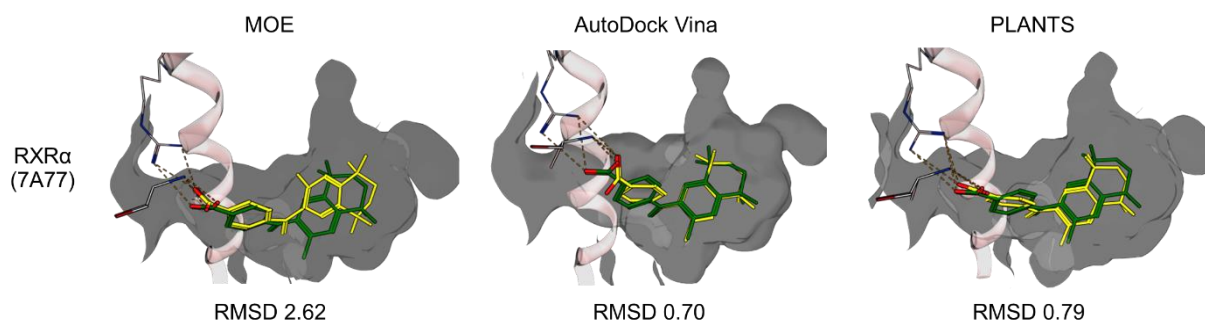


Abbildung 28: Vergleich der Docking-Softwares MOE,²⁶² AutoDock Vina²⁶⁴ und PLANTS²⁶³ für die Anwendung auf RXR-Liganden. Bexaroten (**19**, grün) wurde an die LBD von RXR α (pdb 7A77) aus einem Set einheitlicher Kristallstrukturen für RXR α (pdb 7A77), RXR β (pdb 7A78) und RXR γ (pdb 7A79) gedockt, die ursprünglich mit Palmitinsäure co-kristallisiert wurde.⁴¹ Ein Vergleich mit dem an Bexaroten (**19**) gebundenen RXR α -Komplex (pdb 4K6l, gelb) ergab, dass die *AutoDock-Vina*-Vorhersage dem kristallisierten Bindungsmodus am besten ähnelt; RMSD 0,70. Diese Software schien daher am besten geeignet, um die Bindung von **99**, **103** und **105** an RXRs zu untersuchen. Die Docking-Experimente wurden durch Laura Isigkeit durchgeführt.

Das molekulare Docking ergab typische RXR-Agonisten-Bindungsmodi von **99**, **103** und **105** in RXR α , RXR β und RXR γ (**Abbildungen 30** und **31**) bestehend aus ionischen Wechselwirkungen der Carbonsäure mit dem Arginin der LBD (RXR α : Arg316; RXR β :Arg387; RXR γ : Arg317) und einer Wasserstoffbrückenbindung zum Proteinerückgrat (RXR α : Ala327; RXR β : Ala398; RXR γ : Ala328). Neben diesen polaren Kontakten wurde die Bindung von **99**, **103** und **105** durch hydrophobe Wechselwirkungen mit den sehr lipophilen RXR-Ligandenbindungsstellen vermittelt. Obwohl keine wesentlichen Unterschiede in der Bindung von **99**, **103** und **105** an die drei Subtypen festgestellt werden konnten, waren einige

potenzielle Beiträge zur Bevorzugung der Subtypen **99** (RXR α) und **103** (RXR γ) zu beobachten.

Für den RXR α -präferentiellen Liganden **99** wick die vorhergesagte Interaktion mit RXR α von den RXR β - und RXR γ -Subtypen in der gebundenen Konformation von **99** und der Orientierung in der Bindungsstelle ab (**Abbildung 29a, 29b** und **30**). Dem Docking zufolge band **99** an RXR α (potenzielle Energie 106 kcal/mol) in einer Konformation mit niedrigerer Energie im Vergleich zu den vorhergesagten RXR β - (202 kcal/mol) und RXR γ -Bindungsposen (149 kcal/mol). Darüber hinaus besetzte der RXR α -Bindungsmodus die Tasche vorteilhaft und stimmte gut mit der typischen L-förmigen Bindung von Bexaroten (**19**) überein, während für RXR β und RXR γ erhebliche Abweichungen von diesem Retinoid-Bindungsmodus zu beobachten waren. Die günstige RXR α -Bindungskonformation platzierte das Benzylether-Motiv in einer Region mit geeignetem Interaktionspotenzial in der Nähe von Cys269 und Ala272.

Das Docking des RXR γ -präferentiellen Liganden **103** ergab ähnliche vorhergesagte Bindungsmodi und Konformationen für alle RXR-Subtypen. Es wurde jedoch ein zusätzlicher Kontakt mit Leu327 von RXR γ beobachtet, der bei den anderen Subtypen nicht vorhanden war (**Abbildung 29c**). Bei näherer Betrachtung zeigte sich außerdem eine umgekehrte Position von Ile325 und ein deutlich erhöhtes Interaktionspotenzial für Fluor in diesem Bereich von RXR γ (**Abbildung 29c**, roter Pfeil, dunkelgrüne Oberfläche) im Vergleich zu RXR α (hellgrüne Oberfläche).

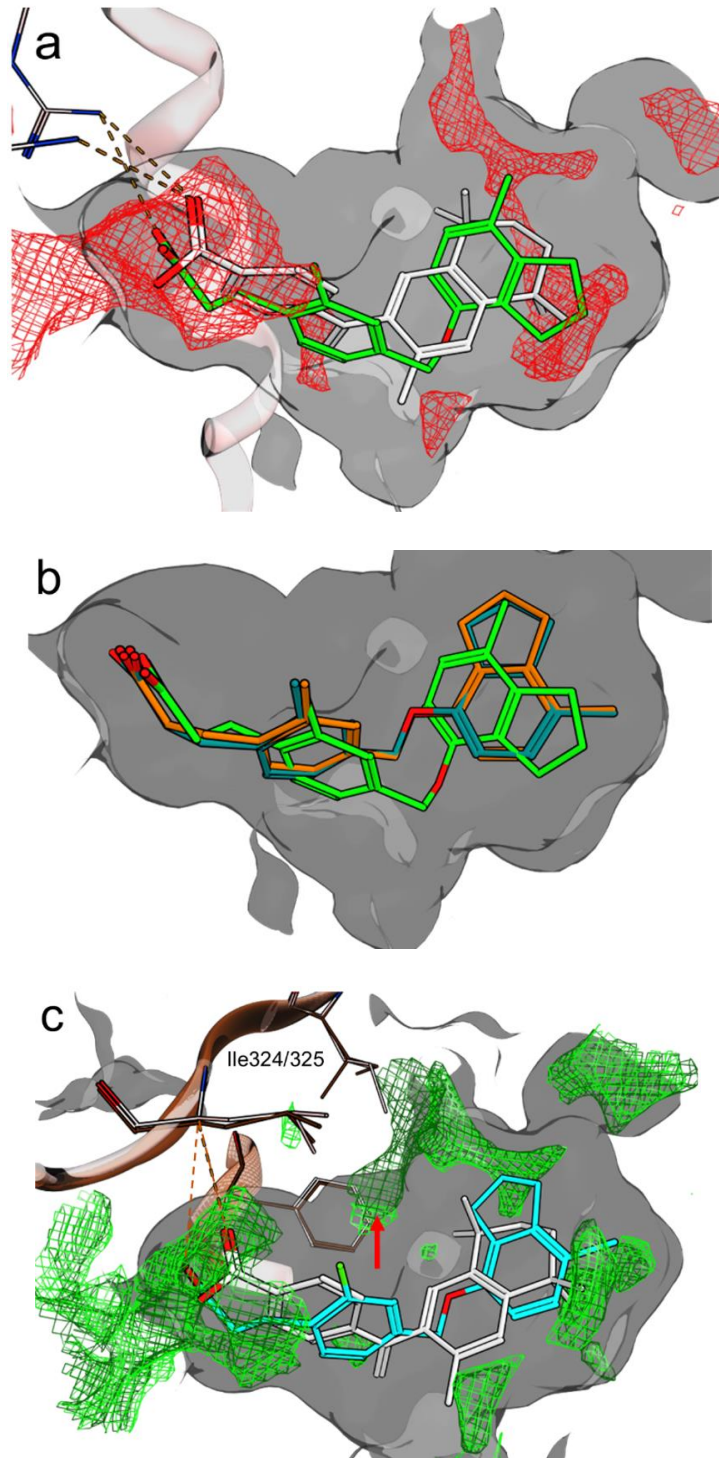


Abbildung 29: Vorauesagte Bindungsmodi von **99** (a), **103** (b) und **105** (c) an die drei RXR-Subtyp-LBDs (pdb RXR α - 7A77, RXR β - 7A78, RXR γ - 7A79).⁴¹ Das Docking wurde mit Auto-Dock Vina²⁶⁴ durchgeführt. (a) Vorhergesagte Wechselwirkung von **99** mit RXR α . Bexaroten (**19**, grau) zum Vergleich. Die rote Fläche zeigt das Wechselwirkungspotential für das Benzylether-Motiv. (b) Überlagerung der Bindungskonformationen von **99** für RXR α (grün),RXR β (dunkelgrün) und RXR γ (orange). (c) Vorhersage des Bindungsmodus von **103** in RXR γ -LBD (braun), die ein erhöhtes Wechselwirkungspotenzial für Fluor (roter Pfeil) und eine umgekehrte Ausrichtung von Ile325 anzeigt. Die Oberflächen zeigen das Wechselwirkungspotenzial von Fluor in RXR α (hellgrün) und RXR γ (dunkelgrün). Die Docking Experimente wurden durch Laura Isigkeit durchgeführt.²⁶⁰

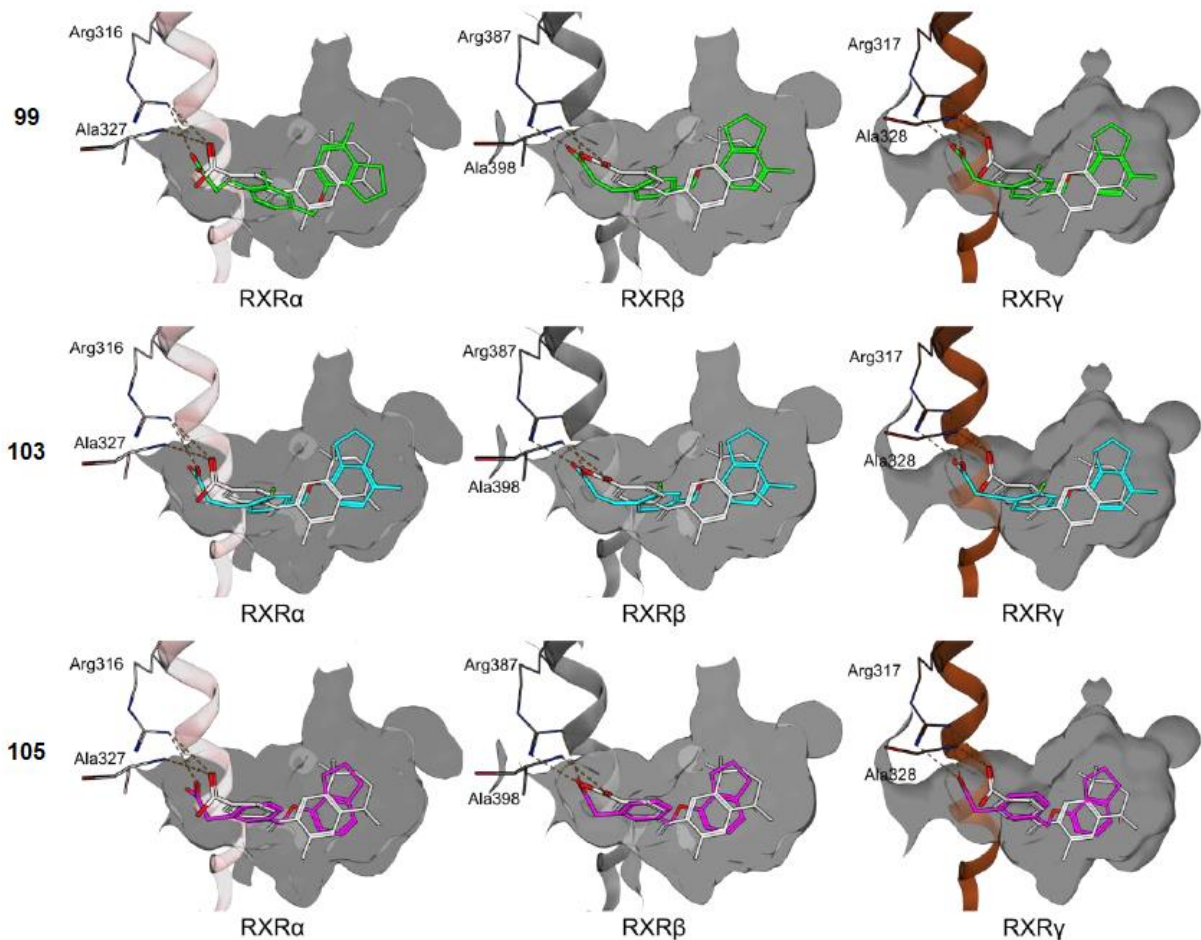


Abbildung 30: Vorausgesagte Bindungsmodi von **99**, **103** und **105** in RXR α (pdb 7A77), RXR β (pdb 7A78) und RXR γ (pdb 7A79). Angedockte Bindungsmodi von Bexaroten (**19**, grau) zum Vergleich. Das Docking wurde mit AutoDock Vina²⁶⁴ durchgeführt. Die Docking Experimente wurden durch Laura Isigkeit durchgeführt.²⁶⁰

3.4 Biologische Effekte der RXR-Subtyp-präferentiellen Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate

Um das Potenzial von **99**, **103** und **105** als Subtyp-präferentielle RXR-Agonisten zu bewerten, wurden ihre unterschiedlichen biologischen Wirkungen in einem Differenzierungsexperiment untersucht. Aus humanen Adipozyten gewonnene Stammzellen (ASC; ASC52telo, hTERT) können in Adipozyten differenziert werden,^{266,267} ein Prozess, der entscheidend von der PPAR γ /RXR-Heterodimer-Aktivität abhängt.²⁶⁸ Die Behandlung von ASC (adipose-derived stem cells) mit dem PPAR γ -Agonisten Pioglitazon führte zu einer ausgeprägten Differenzierung zu Adipozyten, wie durch Ölrot O-Färbung festgestellt wurde (**Abbildung 31**).

Die RXR-Agonisten **99**, **103** und **105** allein (in ihren ausgewählten Subtypen-selektiven Konzentrationen, **Abbildung 31**) reichten nicht aus, um eine Adipogenese auszulösen. Die gleichzeitige Behandlung mit den RXR-Agonisten und 2 μ M Pioglitazon, in dessen Gegenwart der schwache PPAR-Agonismus von **105** nicht relevant ist, ergab ein ausgeprägtes Differenzierungsprofil. Der RXR α -Agonist **99** verstärkte die Wirkung des PPAR γ -Agonisten,

was auf eine synergistische Heterodimer-Aktivierung hindeutet, während **105** (RXR β) und **103** (RXR γ) keine Wirkung hatten, was darauf hindeutet, dass RXR α der wichtigste Heterodimer-Partner von PPAR γ während der Adipogenese ist. Diese Beobachtung deckt sich mit der Gewebeverteilung der RXR-Subtypen (laut proteinatlas.org)²⁶⁹ mit einer hohen RXR α -, aber niedrigen RXR β - und RXR γ -Expression im Fettgewebe. Das phänotypische Differenzierungsexperiment unterstrich daher das Potenzial von **99**, **103** und **105** als Subtyp-präferentielle RXR-Agonisten *in vitro* Experimenten zu dienen.

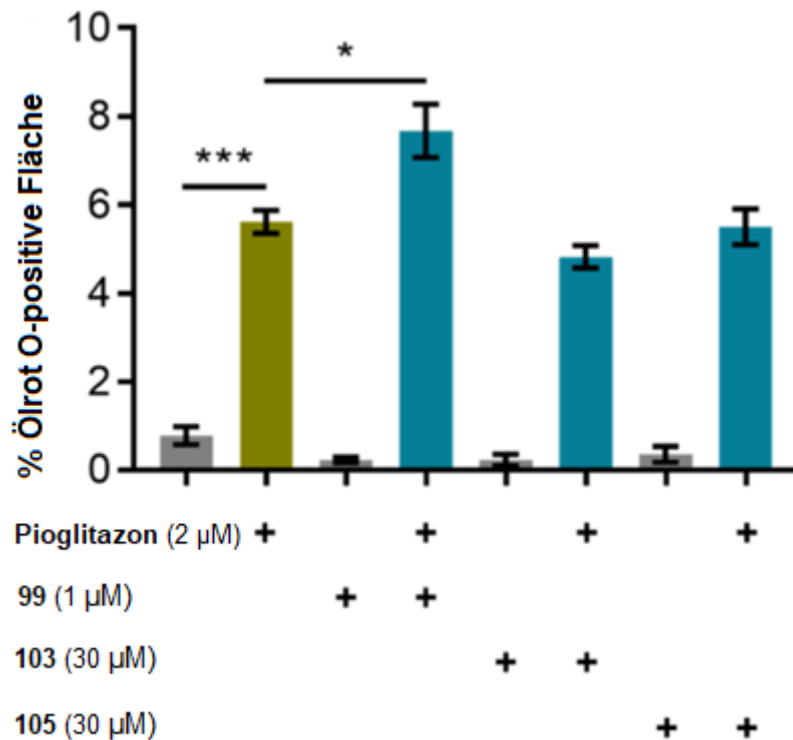


Abbildung 31: Die Subtyp-präferentiellen RXR-Agonisten **99**, **103** und **105** förderten die ASC-Differenzierung auf unterschiedliche Weise. Der RXR α -Agonist **99** potenzierte die differenzierungsfördernde Wirkung des PPAR γ -Agonisten Pioglitazon, während der RXR β -Agonist **105** und der RXR γ -Agonist **103** keine Wirkung zeigten. Die gezeigten Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen, n=4; * p<0,05, *** p<0,001 (ANOVA mit Bonferroni-Korrektur). Dieses Experiment wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Daniel Merk durchgeführt.²⁶⁰

3.5 Zusammenfassung der Potentiale der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate

Durch die Verschmelzung von Strukturelementen der RXR-Agonisten **39** und **49**, die eine Präferenz für zwei der drei RXR-Subtypen aufwiesen, ist es gelungen, einen neuen RXR-Agonist-Chemotyp zu entwerfen, der durch strategische Methylierung zur Präferenz für jeden der Subtypen optimiert werden konnte. Aus der SAR-Auswertung ergaben sich **99** (6-fache RXR α -Präferenz), **103** (\geq 7-fache RXR γ -Präferenz) und **105** (\geq 8-fache RXR β -Präferenz) als Subtyp-präferentielle RXR-Agonisten. Jeder dieser Liganden aktivierte bei einer bestimmten Konzentration (**99**: RXR α -Aktivierung bei 1 µM; **103**: RXR γ -Aktivierung bei 30 µM; **105**: RXR β -

Aktivierung bei 30 μM) nur einen einzigen RXR-Subtyp und ermöglichte so eine Subtypen-selektive RXR-Kontrolle *in vitro*.

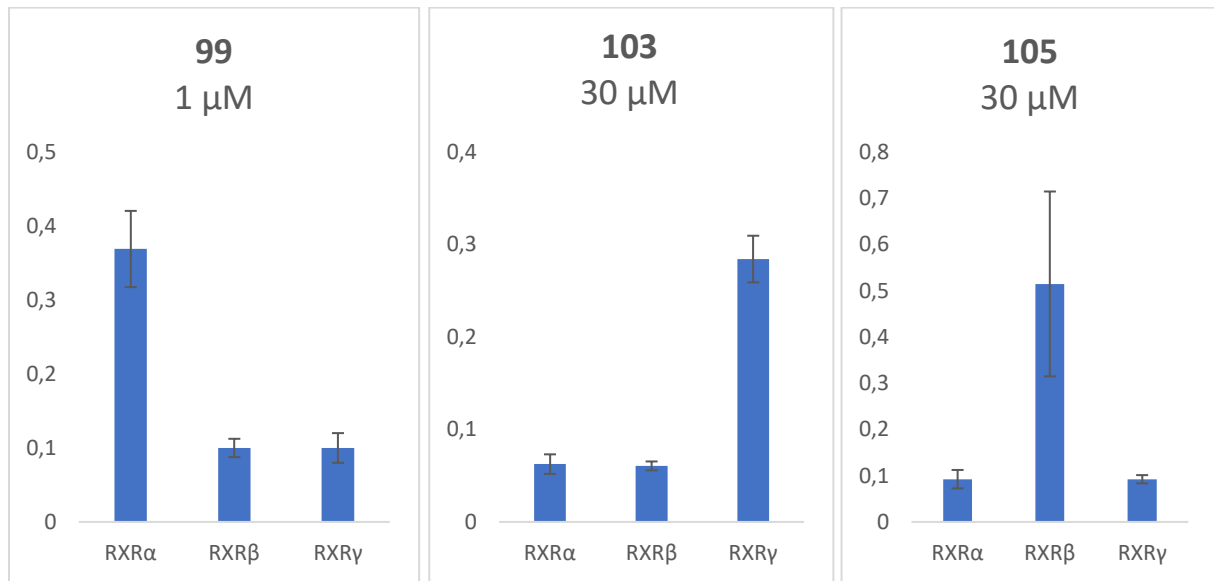
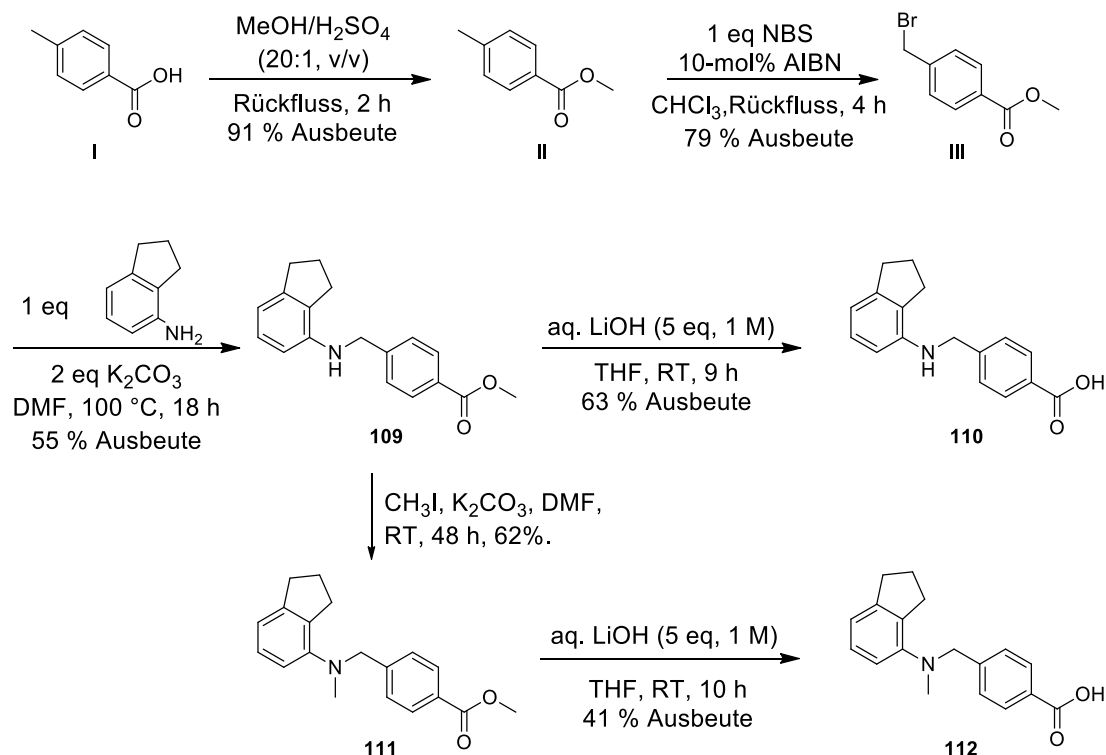


Abbildung 32: RXR-Subtypen-präferentielle Liganden **99** (RXR α -Aktivierung bei 1 μM), **103** (RXR γ -Aktivierung bei 30 μM) und **105** (RXR β -Aktivierung bei 30 μM). Die gezeigten Werte sind die Mittelwerte \pm Standardabweichungen der relativen RXR-Aktivierung bei der angegebenen Konzentration im Vergleich zu 1 μM Bexaroten (**19**); $n \geq 4$.

Obwohl **99**, **103** und **105** keine vollständige Subtyp-Selektivität aufweisen, zeigen sie die Möglichkeit, eine Präferenz für einen einzelnen Subtyp für alle drei RXR-Subtypen zu erreichen. ITC bestätigte ihre bevorzugte Bindung an die Subtypen in einer orthogonalen, zellfreien Umgebung. **99** und **103** sind ausreichend wirksam und selektiv, um als frühe Subtyp-selektive RXR-Agonisten-Tools zu dienen. Die Eigenschaften von **105** sind durch seinen schwachen PPAR-Agonismus etwas eingeschränkt, daher sollte stattdessen die RXR β -präferentielle Valerensäure (**18**) Anwendung finden, bis potentere Liganden für RXR β verfügbar sind. Eine retrospektive rechnerische Auswertung deutete auf eine andere RXR α -gebundene Konformation und Orientierung von **99** hin, die besser mit der Pose von Bexaroten (**19**) im Vergleich zu RXR β und RXR γ als Faktor der Subtyp-Präferenz übereinstimmte. Für **103** deutete die Modellierung darauf hin, dass stärkere Wechselwirkungen mit der Ile325/Leu327-Region von RXR γ als mit den anderen Subtypen die Selektivität bestimmen könnten. Zwar können diese Beobachtungen zu neuen Hypothesen für das Design von RXR-Liganden führen, aber es sind weitere strukturelle Untersuchungen erforderlich, um die molekularen Faktoren besser zu verstehen, die eine bevorzugte Aktivierung der RXR-Subtypen ermöglichen. In einem phänotypischen Differenzierungsexperiment zeigte sich das Potenzial der RXR-Agonisten, die biologische Rolle einzelner RXR-Subtypen im zellulären Umfeld zu identifizieren. Diese Ergebnisse unterstützten daher die Hypothese, dass eine Präferenz für einzelne RXR-Subtypen die Sicherheit und das therapeutische Potenzial der RXR-Modulation verbessern könnte.

3.6 Synthese der Indanylaminomethylbenzoesäure-Derivate

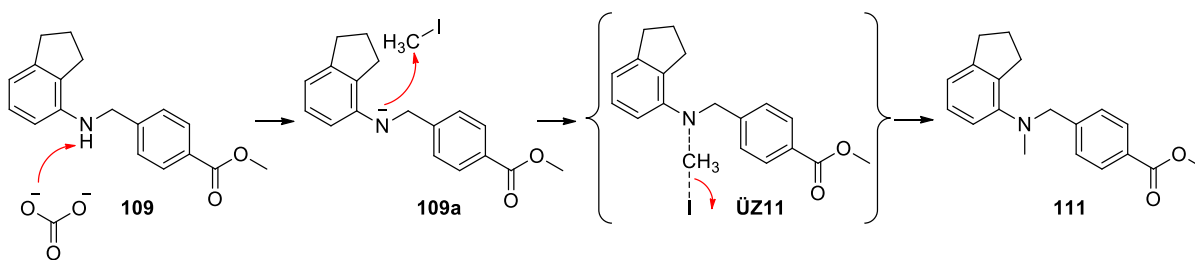
Ausgehend von Methylbenzoesäure und Methylphenyllessigsäure wurden zusätzlich zu den Benzylether-Derivaten **86-108** sekundäre und tertiäre Amine durch Ersatz des Ether-Sauerstoffs durch Stickstoff bzw. Methyl-Stickstoff entwickelt. Die hierfür angewandte Syntheseroute ist im folgenden **Schema 17** dargestellt.



Schema 17: Syntheseroute der Indanylaminomethylbenzoesäure-Derivate.

Die dieser Syntheseroute zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen wurden größtenteils im **Kapitel 3.1** ausführlich erläutert. Daher wird in diesem Kapitel nur der Reaktionsmechanismus der Methylierung von **109** zu **111** diskutiert.

Wie im folgenden **Schema 18** dargestellt, wird das sekundäre Amin zunächst durch die nicht nukleophile Base Kaliumcarbonat deprotoniert. Dadurch erhöht sich die Nukleophilie des Stickstoffs, der in der anschließenden bimolekularen nukleophilen Substitution den elektrophilen Kohlenstoff des Methyljodids angreift, was zum Übergangszustand **ÜZ11** führt. Durch den Austritt des Iodid-Ions aus **ÜZ11** bildet sich letztendlich das Methylierungsprodukt **111**.



Schema 18: Reaktionsmechanismus der Methylierungsreaktion von **109** zu **111**.

3.7 SAR der Indanylaminomethylbenzoesäure-Derivate

Der Ersatz des Ether-Motivs durch sekundäres Amin (**110**) und tertiäres Amin (**112**) ging mit einem leichten Potenzverlust auf allen RXR-Subtypen einher. In der folgenden **Tabelle 11** ist der EC_{50} -Wert des Ether-Derivats **86** den EC_{50} -Werten der Amine **110** und **112** gegenübergestellt.

Tabelle 11: Vergleich des EC_{50} -Wertes des Ether-Derivats **86** mit den EC_{50} -Werten der Amine **110** und **112**.

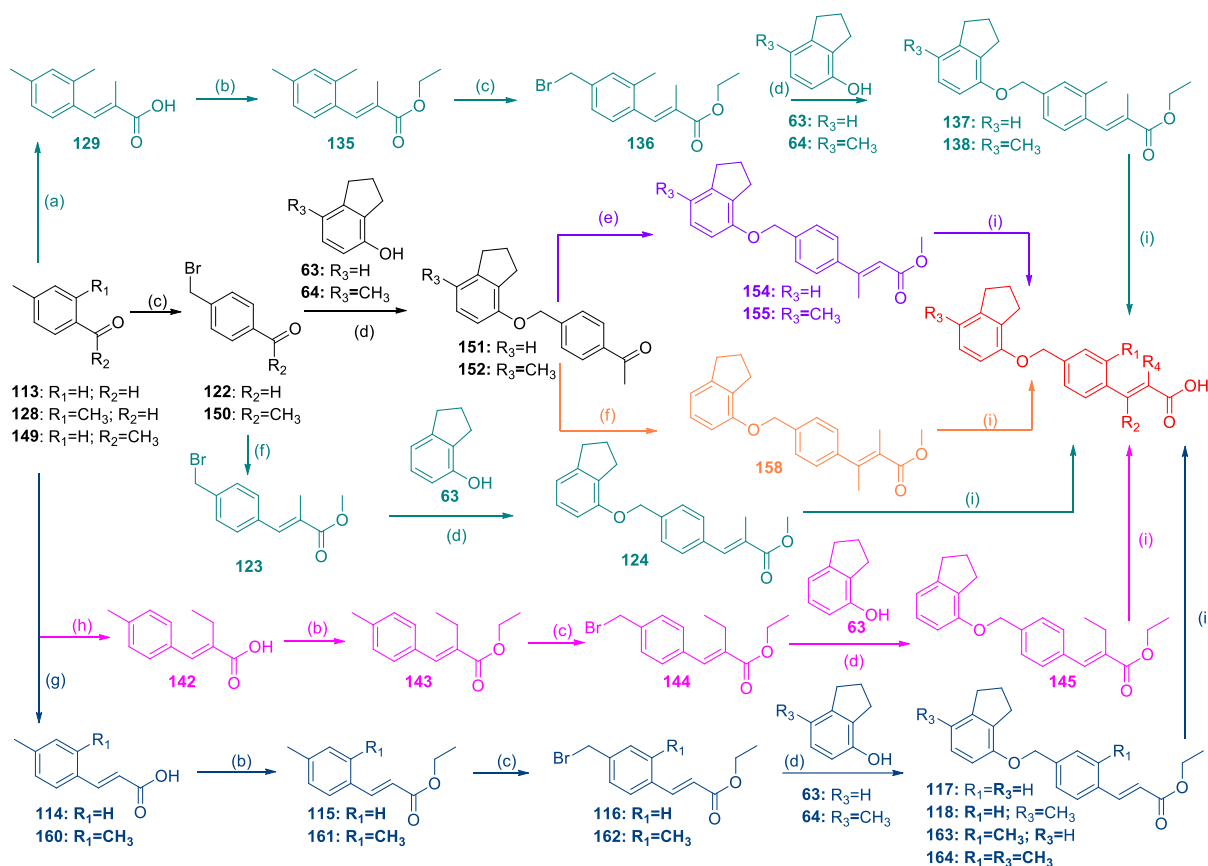
Substanz	Struktur	EC_{50} (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
86		1,2±0,5 μ M (51±5%)	1,5±0,4 μ M (33±2%)	8±2 μ M (59±6%)
110		3,1±0,3 μ M (38±2%)	4,0±0,8 μ M (24±2%)	13±3 μ M (70±7%)
112		4,1±0,6 μ M (48±3%)	5,2±0,7 μ M (30±2%)	14±4 μ M (28±4%)

Die SAR der Amine wurde aus zwei Gründen nicht weiter verfolgt. Zum einen waren die Amine **110** und **112** nicht potenter als das Ether-Analogon **86** wie in **Tabelle 11** gezeigt. Zum anderen könnten die Amine zu Anilin-Derivaten verstoffwechselt werden, welche potentiell toxisch sind.

3.8 Synthese der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate

Die Synthese der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Analoga erfolgte über die in **Schema 19** zusammengefassten Syntheserouten ausgehend von *p*-Methylbenzaldehyd oder *p*-Methylacetophenon, sowie über die in *ortho*-Position methylierten Analoga. Entscheidend für die jeweils gewählte Syntheseroute war, ob die Phenylacrylsäurekette substituiert werden

sollte und ob die Ausgangssubstanzen in *ortho*-Position methyliert waren.



Schema 19: Zusammenfassung der Syntheserouten der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate. (a) Propansäureanhydrid, K₂CO₃, DMF, 120°C, 48 h, 14%; (b) EtOH, H₂SO₄, Rückfluss, 2 h, 90-96%; (c) NBS, AIBN, CHCl₃, Rückfluss, 1-4 h, 25-74%; (d) K₂CO₃, DMF, 100°C, 2-5 h, 10-78%; (e) Methyl 2-(triphenylphosphoranylid)acetat, Toluol, Rückfluss, 4 h, 29%; (f) Methyl 2-(triphenylphosphoranylid)propanoat, Toluol, Rückfluss, 4-72 h, 13-22%; (g) Malonsäure, Pyridin, DMF, 90 °C, 5 h, 73-96%; (h) Butansäureanhydrid, K₂CO₃, DMF, 120°C, 96 h, 6%, (i) LiOH, H₂O/THF, RT-60°C, 4-24h, 52-91%.

Die im **Schema 19** gezeigten Syntheserouten führten zu insgesamt elf Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivaten (**119, 120, 125, 139, 140, 146, 156, 159, 165** und **166**) der in **Abbildung 33** dargestellten allgemeinen Strukturformel, die sich in der Acrylsäurepartialstruktur (unsubstituiert, α -Methyl-, α -Ethyl-, β -Methyl- und α,β -Dimethyl-substituiert) und den zuvor studierten Methylgruppen unterschieden.

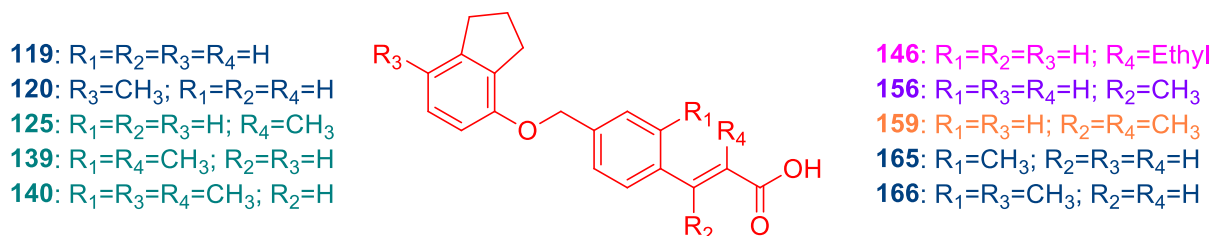
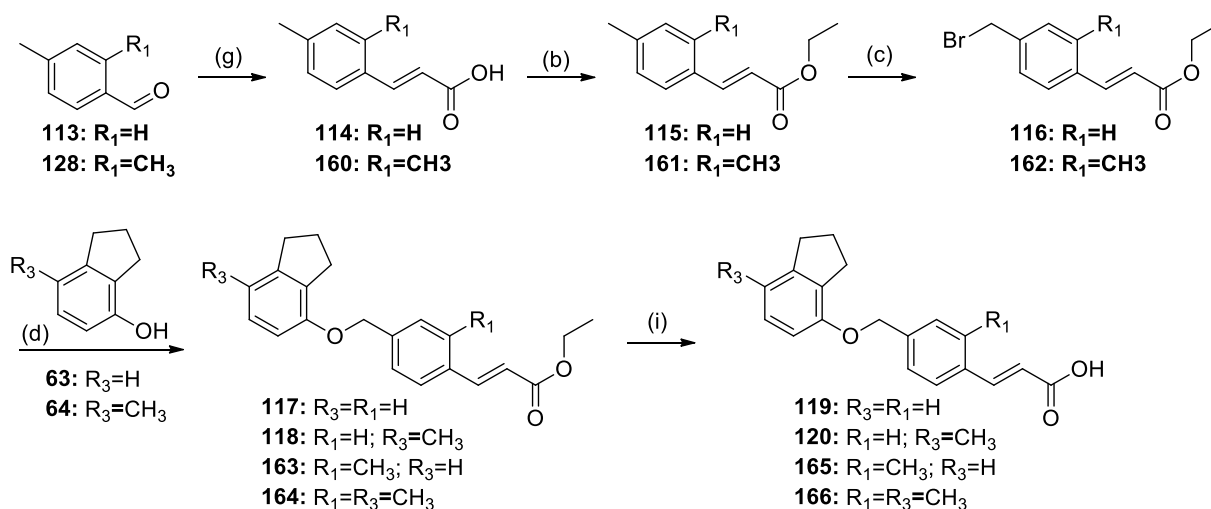


Abbildung 33: Allgemeine Strukturformel der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate.

Die Synthese der unsubstituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate (**119**, **120**, **165** und **166**) wurde ausgehend von *p*-Methylbenzaldehyd (**113**) bzw. 2,4-Dimethylbenzaldehyd (**128**) über die im **Schema 19** blau markierte Syntheseroute realisiert (**Schema 20**).

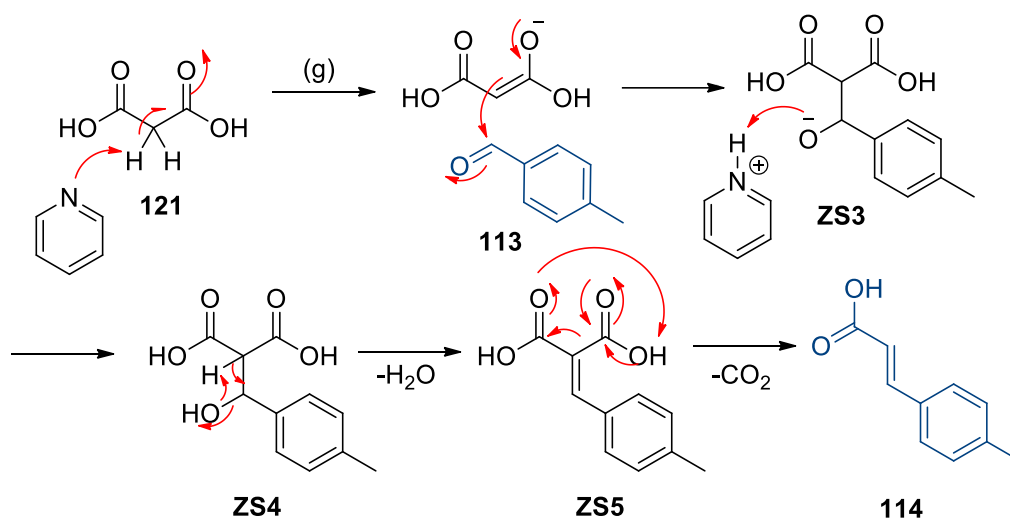


Schema 20: Syntheseroute der *ortho*-unsubstituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate **119**, **120**, **165** und **166**. (b) EtOH, H₂SO₄, Rückfluss, 2 h, **115**:90%, **161**:73%; (c) NBS, AIBN, CHCl₃, Rückfluss, 1,5 h. (d) K₂CO₃, DMF, 100 °C, 2 h. (g) Malonsäure, Pyridin, DMF, 90 °C, 5 h, 96%; (i) LiOH, H₂O/THF, RT, 12h.

Da die Rolle der *ortho*-Methylgruppe in den Reaktionsmechanismen der Veresterung, Bromierung und Ethersynthese bereits ausführlich im **Kapitel 3.1** diskutiert wurde, wird in diesem Kapitel nur auf seine Rolle bei der Umsetzung der Benzaldehyde **113** bzw. **128** zu den entsprechenden Acrylsäuren **114** bzw. **160** (**Schema 20**) eingegangen. Im ersten Schritt der im **Schema 20** dargestellten Syntheseroute erfolgte die Einführung der Acrylsäure-Teilstruktur durch die Reaktion des *p*-Methylbenzaldehyds **113** bzw. des 2,4-Dimethylbenzaldehyds (**128**) mit Malonsäure (**121**) zu den entsprechenden Acrylsäuren **114** bzw. **160**. Danach erfolgte die Veresterung zu den Verbindungen **115** bzw. **161**, welche zu **116** bzw. **162** bromiert wurden. Eine Williamson'sche Ethersynthese mit 2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-ol (**63**) oder 7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-ol (**64**) führte zu den entsprechenden Indanyloxymethylphenylacrylaten **117** oder **163** bzw. **118** oder **164**, welche zu den Acrylsäuren **119** oder **165** bzw. **120** oder **166** hydrolysiert wurden. Da die Reaktionsmechanismen der Veresterung, der Bromierung, der Ethersynthese, der basischen Esterhydrolyse sowie die Rolle der *ortho*-Methylgruppe in diesen Reaktionsmechanismen bereits in **Kapitel 3.1** ausführlich diskutiert wurden, werden in diesem Kapitel nur die Einführung der Acrylsäure-Teilstruktur sowie die Rolle der *ortho*-Methylgruppe bei der Ausbeute dieses Reaktionsschrittes erläutert.

Der Reaktionsmechanismus der Knoevenagel-Kondensation von *p*-Methylbenzaldehyd **113** mit Malonsäure (**121**) zu *p*-Methylphenylacrylsäure **114** ist in **Schema 21** dargestellt. Dabei spaltet zunächst der nukleophile Pyridin-Stickstoff das α -acide Wasserstoffatom von

Malonsäure (**121**) ab, wodurch ein Carbanion entsteht. Dieses greift den elektrophilen Kohlenstoff des 4-Methylbenzaldehyds (**113**) an, was zur Bildung der negativ geladenen Zwischenstufe 3 (**ZS3**) führt, welche anschließend durch das zuvor entstandene Pyridinium-Ion zur Zwischenstufe 4 (**ZS4**) protoniert wird. Darauf folgt eine intramolekulare Abspaltung des zweiten α -Protons durch die Hydroxygruppe im **ZS4** unter Abspaltung eines Wassermoleküls und Bildung der Acrylsäure-Doppelbindung (**ZS5**). Eine zweite intramolekulare Protonenwanderung in der Dicarbonsäure-Partialstruktur von **ZS5** führt über eine Decarboxylierung zur gewünschten Acrylsäure **114**. Der Vergleich der Ausbeuten von **114** (96%) und **160** (73%) zeigte, dass die *ortho*-Methylgruppe mildernd auf die Ausbeute wirkte. Dies könnte auf den positiven induktiven Effekt der Methylgruppe zurückzuführen sein, wodurch der Aromat von **128** elektronenreicher wird, was zur Destabilisierung der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs von **128** führt.

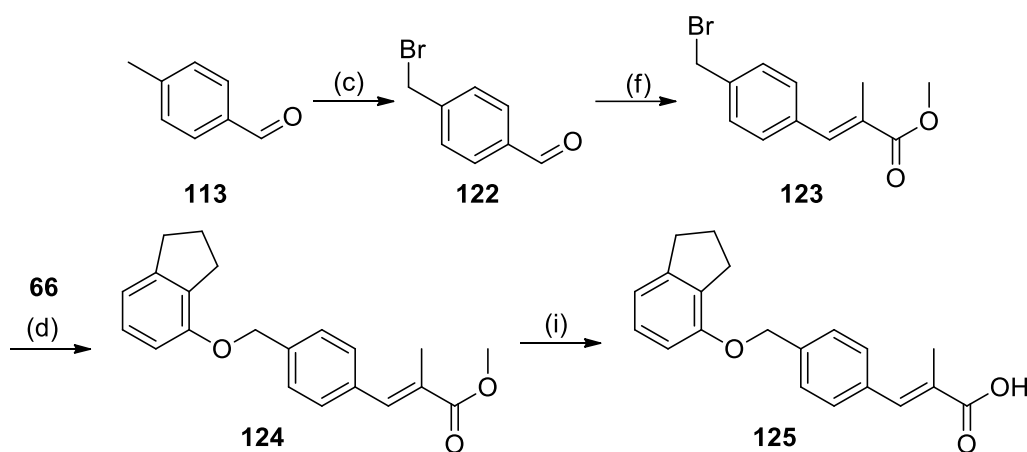


Schema 21: Reaktionsmechanismus der Einführung der Acrylsäure-Teilstruktur durch Knoevenagel-Kondensation. (g) Malonsäure, Pyridin, DMF, 90 °C, 5 h, **114**:96%.

Die Darstellung der α -Methyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate erfolgte über zwei Synthesewege, je nachdem, ob der *p*-Methylbenzaldehyd in *ortho*-Position methyliert war oder nicht. Während die Wittig-Reaktion von *p*-Methylbenzaldehyd mit Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (**126**) funktionierte, hinderte tatsächlich die *ortho*-Methylgruppe des *ortho,para*-Dimethylbenzaldehyds dieselbe Reaktion, deshalb die Synthese der *ortho*-substituierten Derivate über eine abweichende Syntheseroute erfolgen musste. Diese zwei Syntheserouten sind im **Schema 19** grün hervorgehoben.

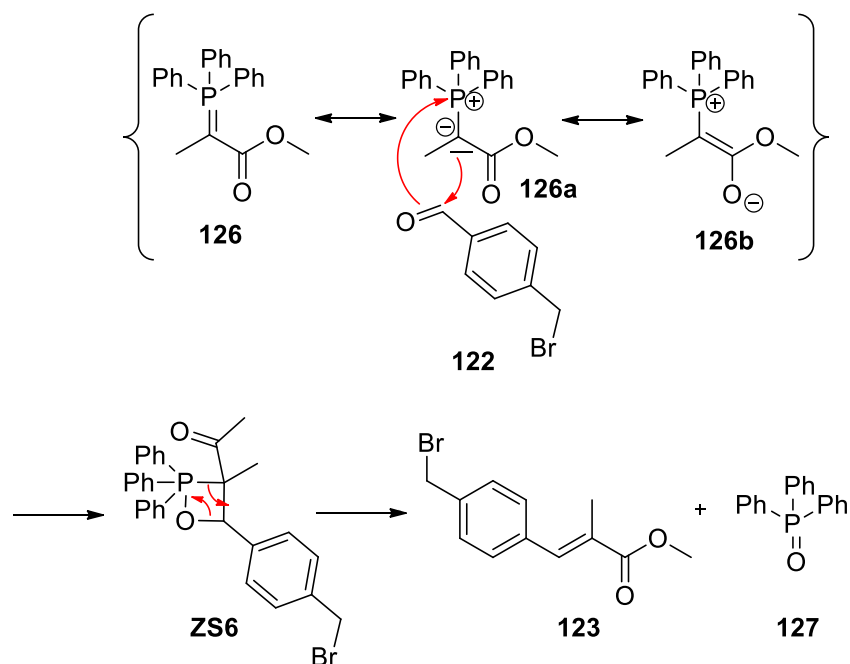
Die Synthese der α -Methyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate ausgehend vom *p*-Methylbenzaldehyd (**113**) wurde mit einer wie im **Schema 3** beschriebenen radikalischen Reaktion eingeleitet, wobei **113** zu 4-(Brommethyl)benzaldehyd **122** bromiert wurde. Danach wurde der Aldehyd **122** mit Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat

(**126**) in einer Wittig-Reaktion zu α -Methacrylsäureester **123** umgesetzt, welcher in einer anschließenden Williamson'schen Ethersynthese zum Ether **124** führte. Die basische Hydrolyse der Estergruppe in **124** ergab das gewünschte α -Methyl substituierte Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivat (*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-phenyl)-2-methylacrylsäure (**125**). Die Reaktionsmechanismen der radikalischen Bromierung, der Williamson'schen Ethersynthese sowie der basischen Esterhydrolyse wurden bereits im **Kapitel 3.1** diskutiert, deshalb wird an dieser Stelle nur der Reaktionsmechanismus von **122** zu **123** (**Schema 22**) erläutert.



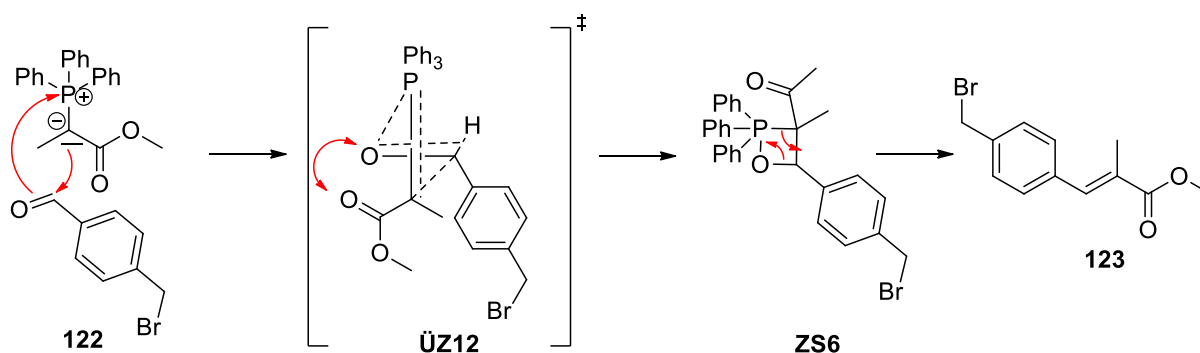
Schema 22: Syntheseroute von (*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-phenyl)-2-methylacrylsäure (**125**). (c) NBS, AIBN, $CHCl_3$, Rückfluss, 2 h, 80 %; (d) K_2CO_3 , DMF, $100^\circ C$, 5 h, 70%; (f) Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (**126**), Toluol, Rückfluss, 4 h, 22%; (i) LiOH, H_2O/THF , $60^\circ C$, 4h, 65%.

Die Umsetzung des Aldehyds **122** zum α -Methacrylsäureester **123** wurde mit Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (**126**) verwirklicht. In der kovalenten Bindung zwischen dem Kohlenstoff-Atom und dem Phosphor-Atom im Ylid **126** stellt Phosphor aufgrund der geringeren Elektronegativität gegenüber Kohlenstoff das positivere Ende dar. Das führt zu insgesamt drei mesomeren Grenzstrukturen, davon ein Phosponium-Carbanion-Zwitterion **126a**, welches den Carbonylkohlenstoff des Aldehyds **122** mit dem Carbanion-Ende in einer nukleophilen Reaktion angreift (**Schema 23**). Durch diesen nukleophilen Angriff kommt es zu einer [2+2]-Cycloaddition, einem cyclischen Oxaphosphetan **ZS6**, welches aufgrund der Ringspannung zum α -Methacrylsäureester **123** und Triphenylphosphanoxid (**127**) zerfällt. Neben der Ringspannung ist die Bildung des thermodynamisch stabileren Triphenylphosphanoxids (**127**) die maßgebliche Triebkraft dieser Reaktion. Tatsächlich ist die π -Bindung zwischen dem Phosphor-Atom und dem Sauerstoff-Atom in **127** stärker als die δ -Bindung zwischen dem Kohlenstoff-Atom und dem Phosphor-Atom im zwischenstufigen Oxaphosphetan **ZS6**.



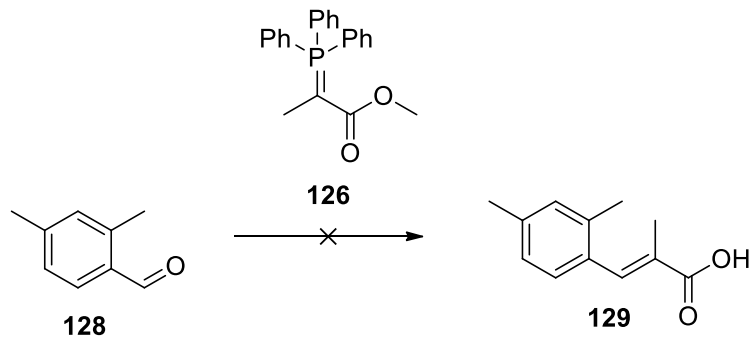
Schema 23: Reaktionsmechanismus der Bildung des α -Methacrylsäureesters **123** aus dem Aldehyd **122**.

Der gebildete α -Methacrylsäureester **123** besitzt aufgrund der Mesomeriestabilisierung des Ylids **126** durch die Carbonylgruppe die gewünschte *E*-Konfiguration. Der zur Zwischenstufe **ZS6** führende Übergangszustand **ÜZ12** durchläuft aufgrund der gegenseitigen Abstoßung der Carbonyl-Sauerstoffe eine Anordnung, welche die Kinetik der Reaktion zugunsten des thermodynamischen *E*-Produkts ändert. Das folgende **Schema 24** zeigt diese Anordnung im **ÜZ12**.



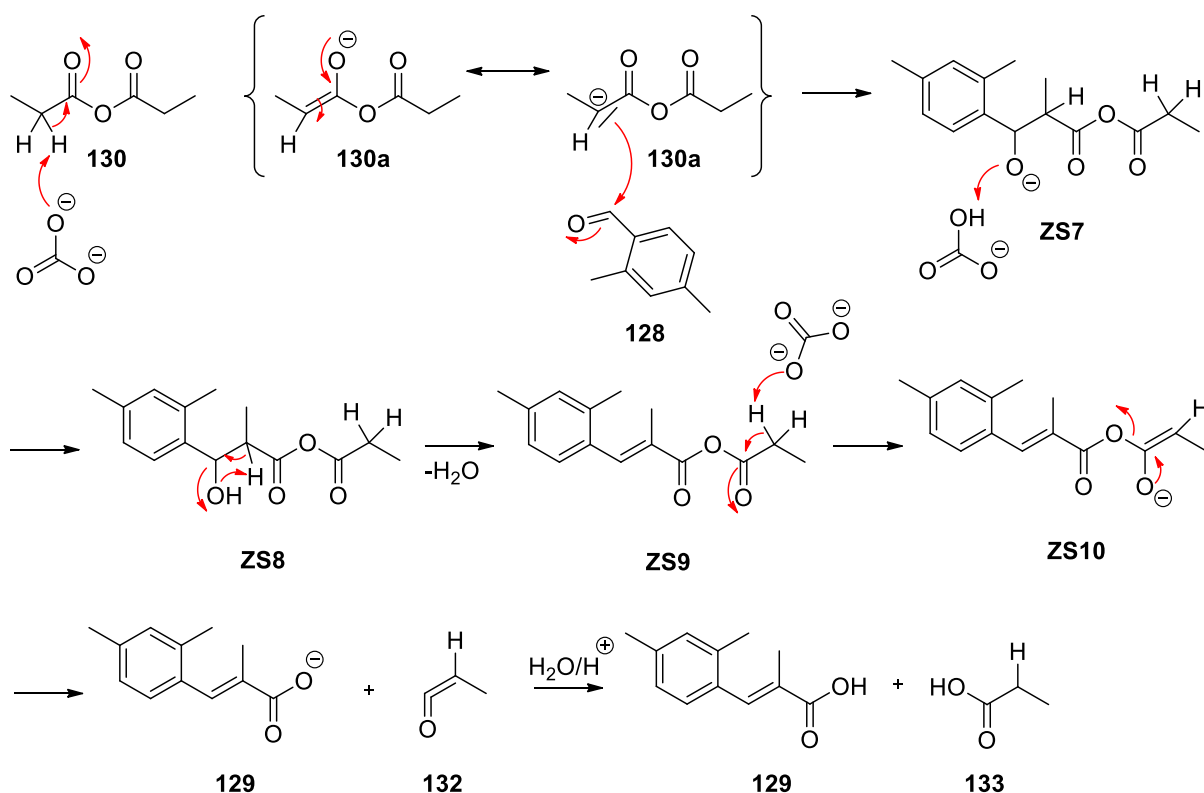
Schema 24: Anordnung des Übergangszustands zur Bildung des thermodynamischen stabileren *E*-Isomers **123**.

Anders als bei dem *ortho*-unsubstituierten α -Methacrylsäureester **123** wurde die Synthese der *ortho*-Methyl substituierten α -Methacrylsäure **129** über eine abweichende Syntheseroute durchgeführt (**Schema 19**, obere grüne Route), da die Methylgruppe in der *ortho*-Position des 2,4-Dimethylbenzaldehyds (**128**) die Wittig-Reaktion sterisch hinderte (**Schema 25**).



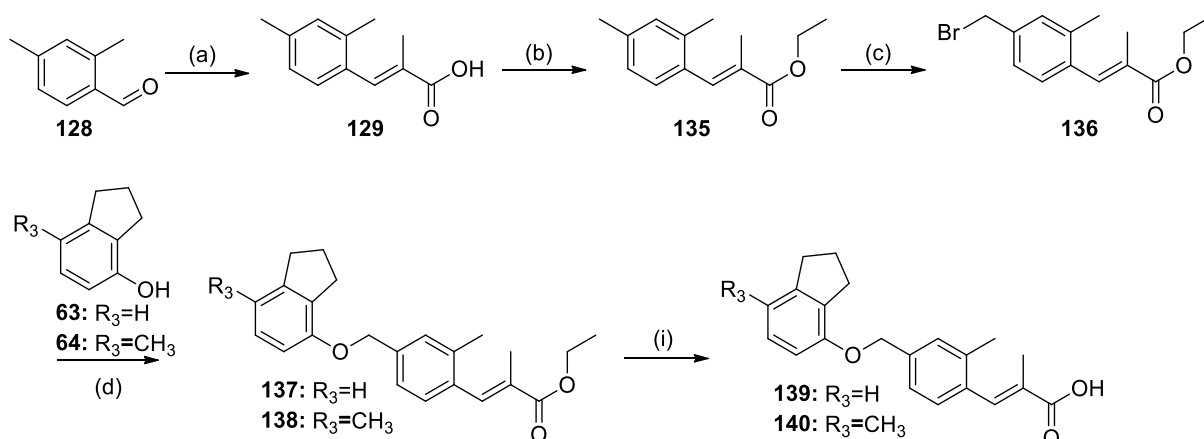
Schema 25: Sterische Hinderung der Wittig-Reaktion durch die Methylgruppe in *ortho*-Position.

Die Darstellung der α -Methacrylsäure **129** konnte durch die Reaktion von 2,4-Dimethylbenzaldehyd (**128**) mit Propansäureanhydrid (**130**) im basischen Milieu realisiert werden (**Schema 26**). Bei **130** handelt es sich um eine Verbindung mit zwei α -C-H-aciden Stellen, welche deprotoniert werden. Das zunächst entstandene Carbanion **130a** greift anschließend den Carbonylkohlenstoff des 2,4-Dimethylbenzaldehyds (**128**) nukleophil an, was in der Zwischenstufe **ZS7** resultiert. Diese wird durch das zuvor entstandene Hydrogencarbonat zur **ZS8** protoniert, welche in einer intramolekularen Protonenwanderung ein Wassermolekül unter Bildung der Acrylsäure-Doppelbindung abspaltet (**ZS9**). Die Protonierung der C-H-aciden Stelle der **ZS9** führt zur Zwischenstufe 10 (**ZS10**). Die anschließende Umlagerung setzt die α -Methacrylat **129** und das Keten **132** frei, welche durch die saure wässrige Aufarbeitung jeweils zu α -Methacrylsäure **129** und Propansäure (**133**) reagieren.



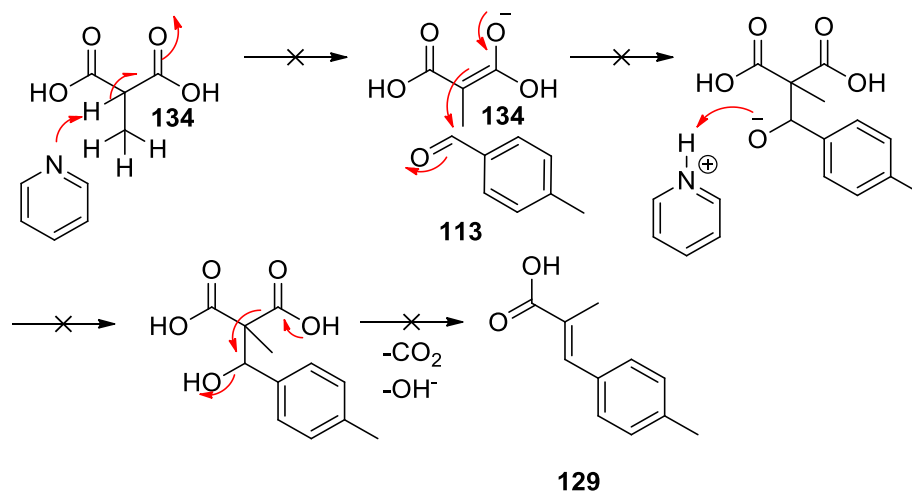
Schema 26: Reaktionsmechanismus der Darstellung von (*E*)-3-(2,4-Dimethylphenyl)-2-methylacrylsäure **129**.

Die so entstandene (*E*)-3-(2,4-Dimethylphenyl)-2-methylacrylsäure (**129**, **Schema 26**) wurde zu **135** verestert und die *para*-Methylgruppe in einer radikalischen Reaktion zu **136** bromiert. Dieses wurde in einer Williamson'schen Ethersynthese mit **63** bzw. **64** zu jeweils **137** und **138** umgesetzt, welche anschließend zu den gewünschten Endsubstanzen (*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)-2-methylacrylsäure (**139**) und (*E*)-2-Methyl-3-(2-methyl-4-(((7-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)acrylsäure (**140**) basisch hydrolysiert wurden (**Schema 27**).



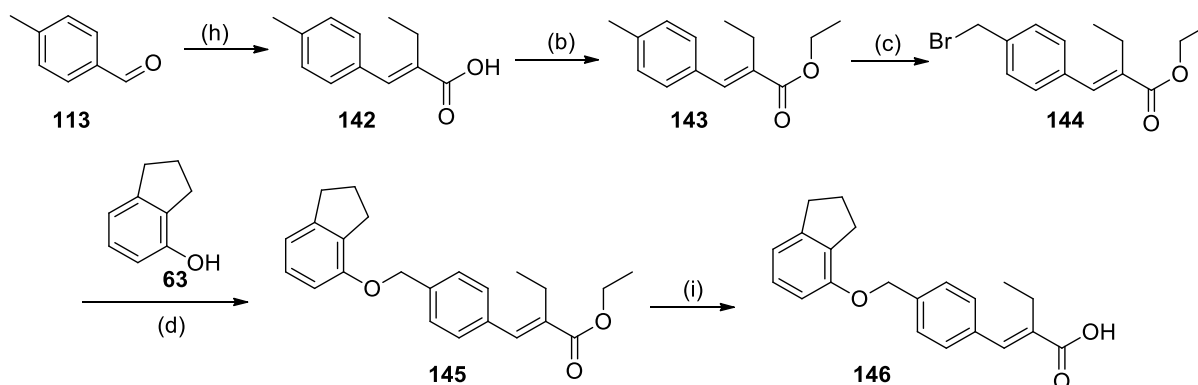
Schema 27: Syntheseroute der *ortho*-Methyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate **139** und **140**. (a) Propansäureanhydrid, K₂CO₃, DMF, 120°C, 48 h, 14%; (b) EtOH, H₂SO₄, Rückfluss, 2 h, 96%; (c) NBS, AIBN, CHCl₃, Rückfluss, 3 h, 73%; (d) K₂CO₃, DMF, 100°C, 5 h, **137**: 13%, **138**: 11%; (i) LiOH, H₂O/THF, RT, 24h, **139**: 90%, **140**: 87%.

Neben der im **Schema 25** abgebildeten fehlgeschlagenen Wittig-Reaktion bei der Darstellung von **129** wurde eine weitere Syntheseroute erprobt, die ebenfalls erfolglos war. In Anlehnung an die Synthese des α -unsubstituierten Acrylsäure-Derivats **114** (**Schema 20**) ausgehend von Malonsäure, wurde versucht, **129** ausgehend von 2-Methylmalonsäure (**134**) darzustellen (**Schema 28**). In Anbetracht des Reaktionsmechanismus zur Bildung von **129** könnte die Methylgruppe der 2-Methylmalonsäure eine sterische Hinderung für den nukleophilen Angriff des Pyridins und der 2-Methylmalonsäure (**134**) selbst gewesen sein.



Schema 28: Fehlgeschlagene Bildung von **129** ausgehend von 2-Methylmalonsäure **134** und 4-Methylbenzaldehyd **113**.

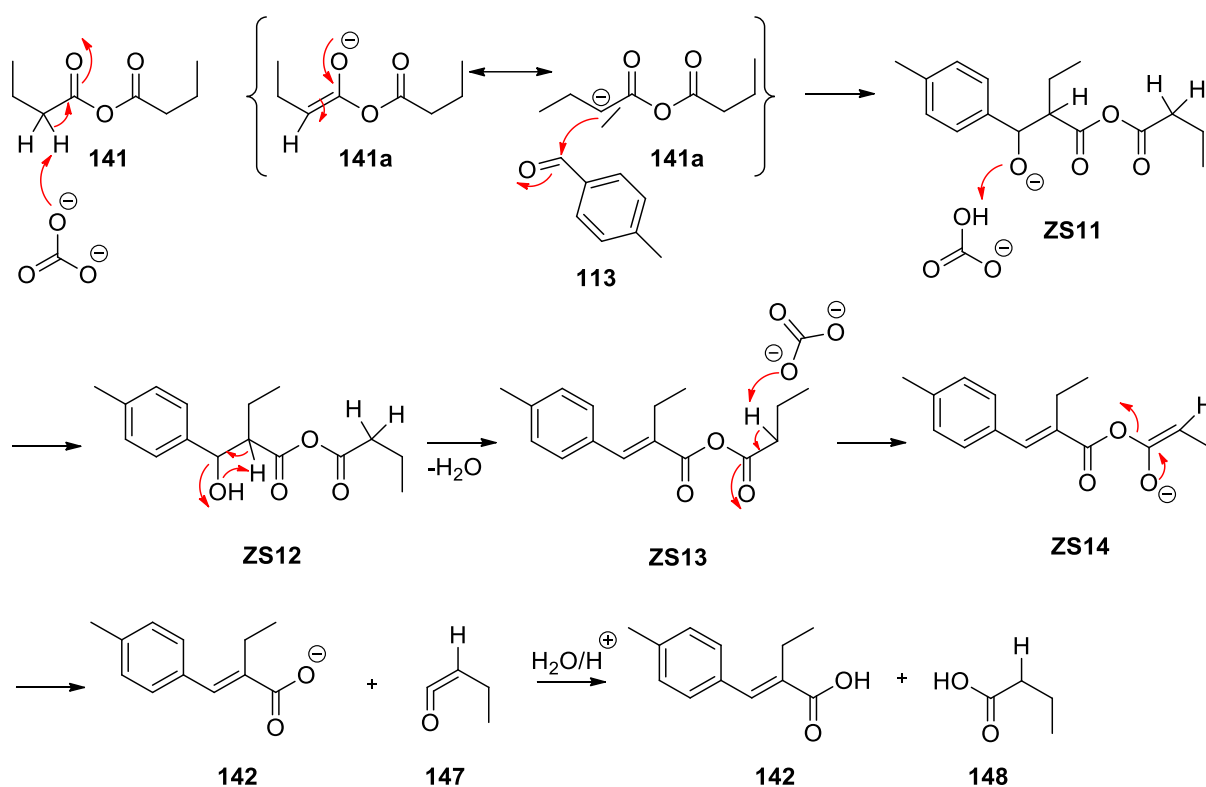
Neben den α -Methyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivaten **125**, **139** und **140** wurde analog zum **Schema 27** ein α -Ethyl substituiertes Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivat nach folgendem **Schema 29** dargestellt.



Schema 29: Syntheschema von α -Ethyl substituiertes Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivat **146**. (b) EtOH, H_2SO_4 , Rückfluss, 2 h, 92%; (c) NBS, AIBN, CHCl_3 , Rückfluss, 4 h, 28%; (d) K_2CO_3 , DMF, 100°C , 4 h, 23%; (h) Butansäureanhydrid, K_2CO_3 , DMF, 120°C , 96 h, 6%, (i) LiOH, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, 60°C , 70%.

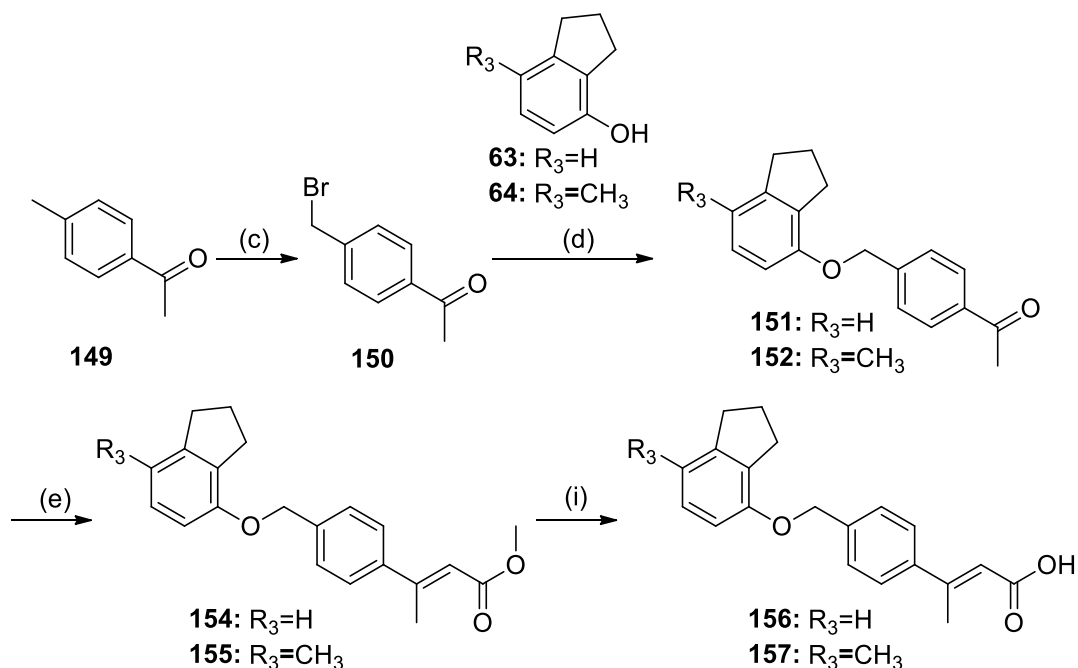
Im Vergleich zu **129** ergab die Synthese von **142** eine geringere Ausbeute (**129**:14% versus **142**:6%). Dieser Einbuße in der Ausbeute könnte in erster Linie auf die positiven induktiven

Effekte der zusätzlichen Methylgruppen im Butansäureanhydrid zurückzuführen sein. Dadurch sinkt der Säurecharakter des α -Kohlenstoffatoms im Butansäureanhydrid (**141**) im Vergleich zu Propansäureanhydrid (**130**). Dieser Säurecharakter spielt im Laufe der Reaktionsmechanismen (**Schema 26** und **Schema 30**) eine bedeutende Rolle. Hinzukommt, dass die zusätzlichen Methylgruppen eine sterische Hinderung dem nukleophilen Angriff von dem Carbonat-Ion auf **141** sowie dem nukleophilen Angriff von **141a** auf *p*-Methylbenzaldehyd (**113**) darstellen könnten. Das folgende **Schema 30** illustriert diesen Reaktionsmechanismus.



Schema 30: Reaktionsmechanismus zur Darstellung von (*E*)-2-(4-Methylbenzylidene)butansäure (**142**).

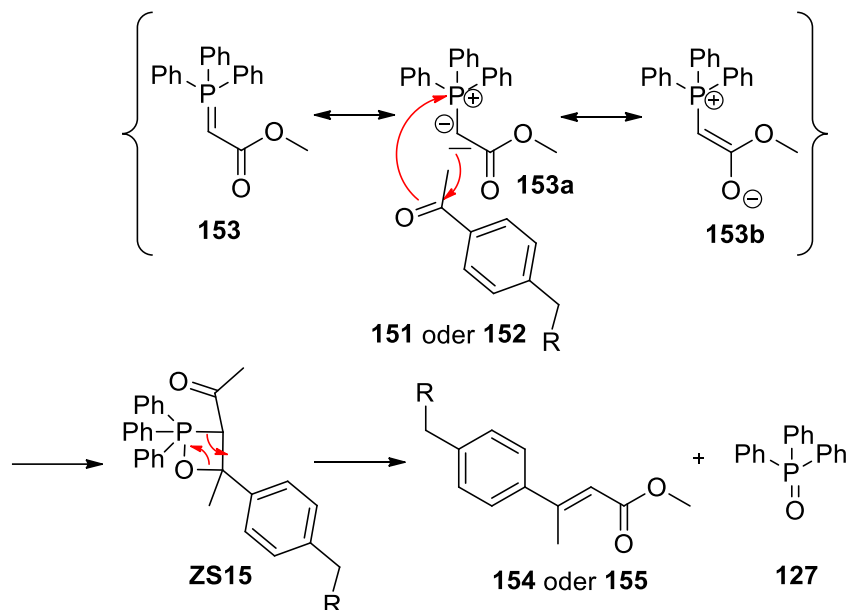
Die Darstellung der β -Methyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate (**Schema 19**, violett markierte Syntheseroute) erfolgte ausgehend von 4-Methylacetophenon (**149**), welches zunächst zum Bromderivat **150** in einer radikalischen Reaktion mit NBS und AIBN bromiert wurde (**Schema 31**).



Schema 31: Darstellung von β -Methyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivaten **155** und **156**. (c) NBS, AIBN, CHCl₃, Rückfluss, 2 h, 73%; (d) K₂CO₃, DMF, 100°C, 4 h, **151**: 68%, **152**: 58%; (e) Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)acetat (**153**), Toluol, Rückfluss, 4 h, **154**: 47%, **155**: 47%; (i) LiOH, H₂O/THF, 60°C, **156**: 52%, **157**: 55%.

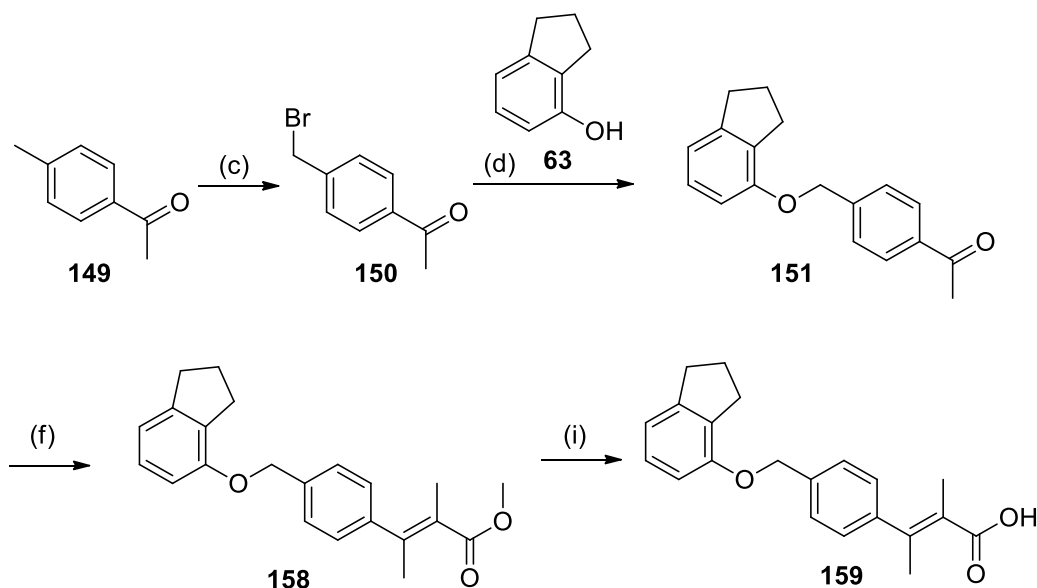
Die darauf folgenden Williamson'schen Ethersynthesen mit **63** bzw. **64** ergaben die Ether **151** bzw. **152**. Basierend auf der Syntheseerfahrung mit den α -Methyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivaten **125**, **139** und **140** wurden strategisch zuerst die Ether **151** und **152** dargestellt, um diese später als Ausgangssubstanzen in einer Wittig-Reaktion mit Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (**129**) für die Darstellung des α - β -Dimethyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivates **162** zu verwenden. Die Ketone **151** und **152** wurden anschließend im Rahmen einer Wittig-Reaktion mit Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)acetat (**153**) zu den Acrylsäure-Derivaten **154** und **155** umgesetzt. Hierbei handelt es sich um einen zu **Schema 23** analogen Mechanismus einer Wittig-Reaktion, wobei die hier erreichte Ausbeute deutlich höher war. Die im Vergleich zu Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (**126**) fehlende Methylgruppe in Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)acetat (**153**) könnte den entscheidenden Beitrag zu der erhöhten Ausbeute bei der Darstellung von **154** und **155** geleistet haben. Diese Methylgruppe könnte nämlich bei **126** aufgrund ihres positiven induktiven Effekts zur Destabilisierung des Carbanions **126a** geführt haben, was das Mesomerie-Gleichgewicht auf die Seite der Mesomeren **126** und **126b** verschoben haben könnte. Diese Ausbeute-vermindernden Effekte entfallen bei **153**. Darüber hinaus könnte man analog erwarten, dass die erniedrigte Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs von **151** bzw. **152** (im Vergleich zu **122**) durch die benachbarte Methylgruppe die Ausbeute des nukleophilen Angriffs durch das Carbanion **153a**

vermindern könnte. Aus diesem Grund könnte die Stabilisierung des Carbanions **153a** durch die fehlende Methylgruppe entscheidend zu der höheren Ausbeute beigetragen haben.



Schema 32: Reaktionsmechanismus der Wittig-Reaktion zur Darstellung von **154** (R=Indanyl-4-oxy) und **155** (R=7-Methylindanyl-4-oxy).

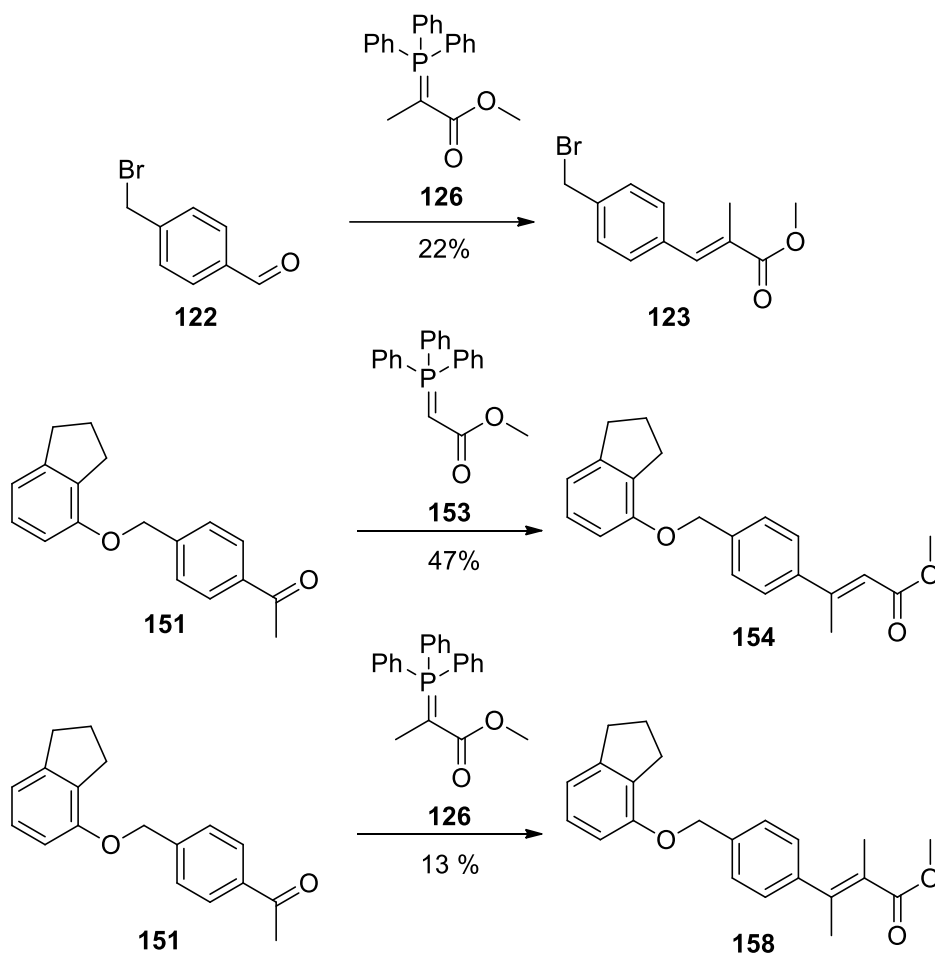
Die Synthese des α,β -Dimethyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivates **162** erfolgte ausgehend vom Ether **151**, welcher zuvor im Rahmen der Synthese von **156** als gemeinsames Zwischenprodukt von **156** und **162** dargestellt wurde (**Schema 31**). Dieser wurde analog zur Darstellung von **123** (**Schema 22** und **Schema 23**) mit Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (**126**) zu **158** umgesetzt. Die anschließende Esterhydrolyse ergab **159** (**Schema 33**).



Schema 33: Syntheseroute von (E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-2-methylbut-2-ensäure (**162**). (c) NBS, AIBN, CHCl_3 , Rückfluss, 2 h, 73 %; (d) K_2CO_3 , DMF, 100°C , 5 h, 68%; (f) Methyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propanoat (**126**), Toluol, Rückfluss, 8 Tage, 13%; (i) LiOH, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, 60°C , 4 h, 23%.

Die Darstellung von **158** aus dem Keton **151** und Methyl 2-(triphenylphosphoranylidene)propanoat (**126**) (**Schema 33**) ergab eine deutlich geringere Ausbeute (13%) als die Synthese von **154** (47%) aus dem Keton **151** und Methyl 2-(triphenylphosphoranylidene)acetat (**153**) (**Schema 31**). Dies unterstützt die Annahme zur Ausbeute von **154**, dass die zusätzliche Methylgruppe in **126** maßgeblich zur Minderung der Ausbeute beigetragen haben könnte. Dies geschah wahrscheinlich aufgrund ihres positiven induktiven Effekts durch eine Destabilisierung des Carbanions **126a**, wodurch das Mesomerie-Gleichgewicht auf die Seite der Mesomeren **126** und **126b** verschoben wurde (**Schema 31**). Somit stand **126a** nur in geringem Maß für die Reaktion zur Verfügung, was letztendlich die Ausbeute minderte. Vergleicht man außerdem die Ausbeuten von **158** (13%) und **123** (22%), stellt man erneut fest, dass nicht nur die Methylgruppe im Ylid **126** eine mindernde Auswirkung auf die Ausbeute hatte, sondern auch die Methylgruppe am Carbonylkohlenstoff in **151**. Diese erniedrigte nämlich die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs in **151** durch ihren positiven induktiven Effekt. Dieser Effekt war aufgrund der fehlenden Methylgruppe am Carbonylkohlenstoff im Aldehyd **122** nicht vorhanden, deshalb die höhere Ausbeute bei **123**.

Das folgende **Schema 34** fasst die oberen Aussagen zu den Ausbeuten in Bezug auf die Rolle der Methylgruppe zusammen.



Schema 34: Auswirkung der Methylgruppe auf die Ausbeute in der Wittig-Reaktion.

3.9 SAR der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate

Das Ziel dieser SAR-Studie war einerseits, wie bereits in **Kapitel 2** dargestellt, die Untersuchung der Rolle der Acrylsäurestruktur sowie der α -Methyl-Substitution von Valerensäure (**18**) und der β -Methylsubstitution von 9-*cis*-Retinsäure (**1**) in diesem Acrylsäuremotiv bei der Vermittlung der RXR-Subtypen-Selektivität, indem die Derivate des Chemotyps **A** in analoge Derivate des Chemotyps **B** umstrukturiert werden. Anschließend sollte ähnlich wie bei den Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivaten die Rolle der Methylgruppen in *ortho*-Position zu der sauren Seitenkette und am 1,2-Dihydroinden auf der Grundlage dieser Acrylsäure-Derivate untersucht werden.

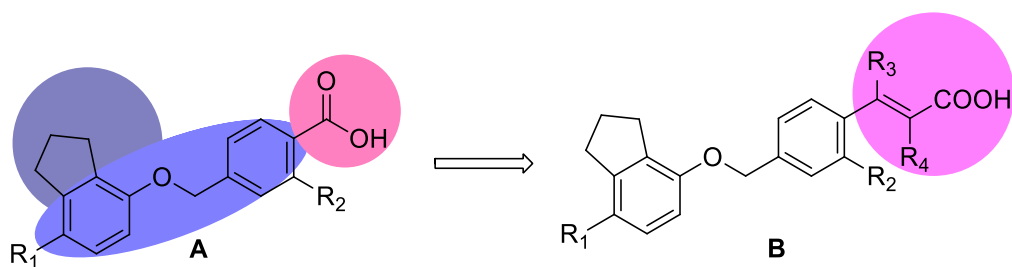


Abbildung 34: Entwicklung von Derivaten des Chemotyps **B** auf der Grundlage von Chemotyp **A**.

Die SAR-Untersuchung (**Tabellen 12, 13**) wurde mit dem Design von (*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)acrylsäure (**119**), dem einfachsten Vertreter des Chemotyps **B** eingeleitet, wobei die Propansäurekette von **90** in eine Acrylsäurekette umgebaut wurde.

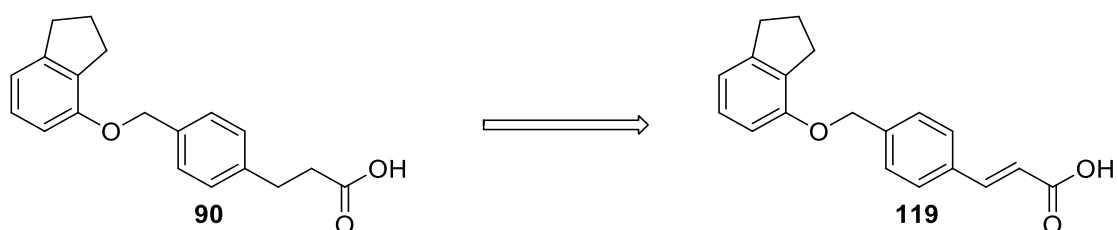


Abbildung 35. Darstellung von **119** durch Einführung einer Doppelbindung in der Säurekette von **90**.

Im Vergleich zu **90** ($0,6 \pm 0,3$ (RXR α), $1,7 \pm 0,7$ (RXR β) und $2,6 \pm 0,8$ (RXR γ)) wurde die Acrylsäurestruktur in **119** toleriert ($1,1 \pm 0,1$ μ M (RXR α), $1,7 \pm 0,7$ (RXR β) und $2,6 \pm 0,8$ (RXR γ)), ohne die Potenz oder die Subtyp-Präferenz signifikant zu beeinträchtigen. Daraus kann man schlussfolgern, dass die Acrylsäurestruktur alleine die Subtypen-Präferenz bei Chemotyp **B** Derivaten nicht bestimmt.

Danach wurde eine Methylgruppe in α -Position zur der Acrylsäurekette von **119** eingeführt (**125**), um die Bedeutung der α -Methyl-Substitution von Valerensäure (**18**) für die Subtyp-Präferenz zu untersuchen. Die Auswertung zeigte, dass die α -Methyl-Substitution die RXR β -Aktivierung verstärkte und gleichzeitig die RXR γ -Aktivierung verminderte. Diese RXR β -Präferenz von **125** war damit mit der bekannten RXR β -Präferenz der Valerensäure (**18**) im Einklang.

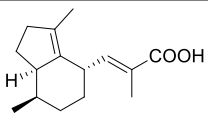
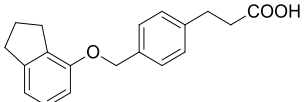
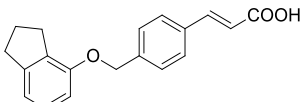
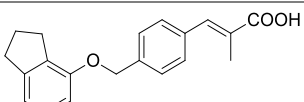
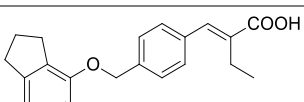
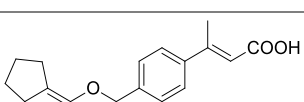
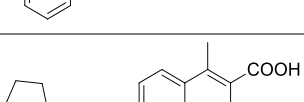
Analog zu **125** wurde die β -Methylsubstitution auf der Grundlage von **119** erprobt (**156**). Im Gegensatz zum α -Methyl-substituierten **125** war das β -Methyl-Derivat **156** weniger potent auf allen RXRs. Dieser Beobachtung konnte man entnehmen, dass die β -Methyl-Substitution eher von Nachteil für die RXR-Potenz gewesen sein könnte.

Anschließend wurden die strukturellen Eigenschaften von **125** und **156** miteinander kombiniert, um das α,β -Dimethyl-Derivat **159** zu erhalten. **159** behält die α -Methyl-vermittelte RXR β -Präferenz, die allerdings durch die β -Methylsubstitution geschwächt war. Dies bestätigte erneut, dass die β -Methylsubstitution nicht zur RXR-Potenz beitrug.

Da die α -Methyl-Substitution gut toleriert wurde und sogar zur RXR- β -Präferenz führte, wurde diese Methylgruppe zu einem Ethylsubstituenten erweitert (**146**), um die Bindung der Ethylkette durch die Bindetasche zu erproben. Diese Erweiterung des α -Methyl-Substituenten zu einer Ethylkette verringerte die Potenz auf allen drei RXRs um den Faktor 10-30. Dies war ein klares Signal, dass die RXR-Bindetaschen diese Erweiterung nicht tolerierten.

Diese ersten Ergebnisse zeigten, dass nur die α -Methyl-substituierte Acrylsäurekette von allen RXR-Subtypen toleriert und sogar von RXR β präferiert wurde. In der folgenden **Tabelle 12** sind diese Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 12: Zusammenfassung der EC₅₀-Werte von **18**, **90**, **119**, **125**, **146**, **156**, **159**.

Substanz	Struktur	EC ₅₀ (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
18		27 \pm 3 μ M (9 \pm 1-fach)	5,2 \pm 0,4 μ M (69 \pm 1-fach)	43 \pm 1 μ M (4 \pm 1-fach)
90		0,6 \pm 0,3 (108 \pm 11%)	1,7 \pm 0,7 (48 \pm 7%)	2,6 \pm 0,8 (40 \pm 4%)
119		1,1 \pm 0,1 μ M (52 \pm 3-fach)	1,7 \pm 0,5 μ M (38 \pm 4-fach)	5 \pm 2 μ M (35 \pm 6-fach)
125		0,44 \pm 0,08 μ M (54 \pm 1-fach)	1,3 \pm 0,2 μ M (103 \pm 5-fach)	2,0 \pm 0,7 μ M (6,6 \pm 0,6-fach)
146		14 \pm 1 μ M (36 \pm 2-fach)	13 \pm 2 μ M (37 \pm 5-fach)	20 \pm 5 μ M (8 \pm 2-fach)
156		2,0 \pm 0,3 μ M (26 \pm 1-fach)	5 \pm 1 μ M (72 \pm 7-fach)	13 \pm 3 μ M (10 \pm 2-fach)
159		2,6 \pm 0,3 μ M (17 \pm 1-fach)	3,2 \pm 0,5 μ M (42 \pm 4-fach)	10 \pm 1 μ M (9 \pm 1-fach)

Auf der Grundlage der Ergebnisse, die bei der Optimierung von **90** zu **99** hinsichtlich der Rolle der Methylgruppen in *ortho*-Position zu der sauren Seitenkette und am 1,2-Dihydroinden in **99** erzielt wurden (**Tabelle 7**, **Abbildung 36**), sollte die Kombination dieser zusätzlichen Methylgruppen mit der Acrylsäurestruktur untersucht werden.

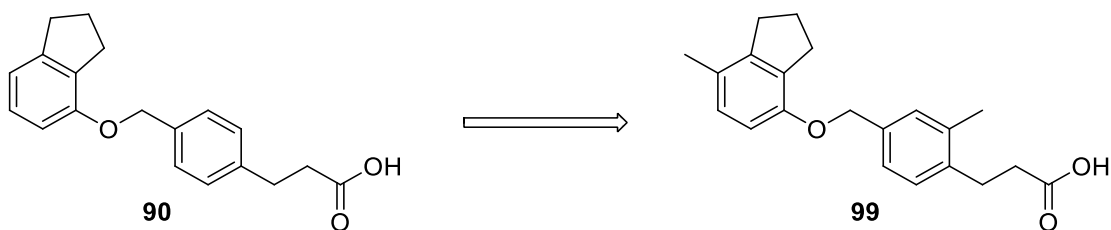


Abbildung 36: Optimierung von **90** zu **99**.

Die Einführung einer Methylgruppe in *ortho*-Position zu der Acrylsäurekette von **119** führte zu einer Verstärkung der RXR β -Präferenz (**165**). Im Gegensatz dazu ging die Methylierung in 7-Position des 1,2-Dihydroindens von **119** mit einem Verlust der Wirksamkeit auf allen RXRs einher (**120**). Auch die Kombination der *ortho*-Methylgruppe und des Methylsubstituenten am 1,2-Dihydroinden **166** wurde nicht toleriert. Noch schlechter toleriert wurde die Fusion von **166** mit der α -Methyl-Substitution (**140**). Die Entfernung des Methylsubstituenten am 1,2-Dihydroinden von **140** führte zu **139** und brachte ein wenig RXR-Potenz wieder ein.

Folglich brachten beide Designs, Chemotyp **A** und **B**, jeweils interessante Erkenntnisse zu den Struktur-Wirkungs- und Struktur-Selektivitäts-Beziehungen von RXR-Liganden hervor, ihre Vereinigung durch Kombination von Elementen von **A** und **B** war jedoch nicht günstig.

Die folgende **Tabelle 13** zeigt die Aktivitäten dieser Kombinationsderivate.

Tabelle 13: EC₅₀-Werte der Verbindungen **120** (zum Vergleich) und **125**, **139**, **140**, **165** und **166**.

Substanz	Struktur	EC ₅₀ (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
120		2,3 \pm 0,6 μ M (38 \pm 3-fach)	6 \pm 2 μ M (72 \pm 9-fach)	10 \pm 3 μ M (12 \pm 2-fach)
125		0,44 \pm 0,08 μ M (54 \pm 1-fach)	1,3 \pm 0,2 μ M (103 \pm 5-fach)	2,0 \pm 0,7 μ M (6.6 \pm 0.6-fach)
139		9 \pm 2 μ M (37 \pm 6-fach)	15 \pm 2 μ M (37 \pm 4-fach)	13 \pm 2 μ M (9 \pm 1-fach)
140		< 5-fach akt.	< 5-fach akt.	< 5-fach akt.
165		1,4 \pm 0,2 μ M (27 \pm 2-fach)	1,9 \pm 0,2 μ M (89 \pm 4-fach)	< 5-fach akt.
166		1,1 \pm 0,3 μ M (9 \pm 1-fach)	1,7 \pm 0,6 μ M (12 \pm 1-fach)	< 5-fach akt.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Retinoid-X-Rezeptoren (RXR α , RXR β und RXR γ) sind Liganden-aktivierte Transkriptionsfaktoren, die im Zellkern direkt an die DNA binden und wichtige biologische Prozesse wie beispielsweise Glucose- und Fettstoffwechsel, Zellwachstum und Apoptose regulieren. Sie nehmen als universelle Heterodimerpartner eine zentrale Rolle bei der Signalübertragung nuklearer Rezeptoren ein, wodurch ihre Modulation ein hohes Potenzial beinhaltet.^{35,39,42} Zahlreiche *in vitro* und *in vivo* Experimente und sogar klinische Studien zu den pharmakologischen Wirkungen der RXR-Modulation deuten sehr vielversprechende Effekte von RXR-Agonisten bei verschiedenen Pathologien an.^{111–114}

Trotz dieses Potenzial ist zurzeit nur der RXR Agonist Bexaroten als Arzneistoff zugelassen. Dieser bindet mit hoher Affinität an alle drei RXR-Subtypen und moduliert darüber hinaus auch an andere Kernrezeptoren, wodurch unerwünschte Wirkungen wie Hyperlipidämie und Hauttoxizität als Folge des RAR-Agonismus sowie Hypothyreose aufgrund des Antagonismus des RXR-TR-Heterodimer hervorgerufen werden. Zu mangelnder Subtypen-Selektivität bekannter RXR-Liganden kommt, dass die meisten verfügbaren RXR-Agonisten durch schlechte physikochemische Eigenschaften charakterisiert sind, was ihr Nebenwirkungsprofil zusätzlich verschlechtert. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen schränken die therapeutische Anwendung von RXR-Modulatoren erheblich ein und verhindern die volle Ausschöpfung des Potenzials dieser Rezeptoren.^{120,258}

Bislang sind die strukturellen Voraussetzungen für die Selektivität von Agonisten an den Subtypen RXR α , RXR β und RXR γ kaum erforscht, obwohl RXR-Modulatoren, die eine Subtypen-Präferenz aufweisen, aufgrund der unterschiedlichen Expressionsmuster der Subtypen Gewebe-spezifische Effekte vermitteln und somit Nebenwirkungen verringern könnten. Der Grund dieser Forschungslücke liegt teilweise darin, dass die Entwicklung Subtypen-selektiver RXR-Agonisten aufgrund der enormen strukturellen Ähnlichkeit der Ligandbindestellen in den RXR-Subtypen - alle Aminosäuren, die die Bindungsstellen bilden sind identisch - als unerreichbar angesehen wurde. Die Entdeckung des Naturstoffs Valerensäure (**18**) als RXR-Agonist mit ausgeprägter Präferenz für den RXR β -Subtyp hat jedoch gezeigt, dass Subtypen-selektive RXR-Modulation möglich ist²⁴⁹ und SAR-Studien an unterschiedlichen RXR-Ligand-Chemotypen haben in der Folge bestätigt, dass die Entwicklung von RXR-Liganden mit Subtypen-Präferenz erreicht werden kann.^{242,250,251}

Auf der Basis von Valerensäure (**18**) und der in früheren Arbeiten entwickelten RXR-Agonisten **39**²⁵⁰ und **48-50**^{250,259} wurden in dieser Arbeit Strukturmodifikationen identifiziert, die zu einer RXR-Subtypen-Präferenz beitragen (**Abbildung 37**). Die Beobachtung, dass sowohl **48** als auch **49** bereits eine Präferenz für die RXR α und RXR β -Subtypen gegenüber RXR γ zeigten,

während die Verbindungen **39** und **50** eine geringere Präferenz aufwiesen führte zur Hypothese, dass die Ausrichtung des Dihydroinden-Motivs ähnlich wie in **18**, der *ortho*-Methyl-Substituent von **48** und die 7-Methyl-Gruppe in **18** vielversprechende Modifikationen darstellen, um eine Subtyp-Präferenz zu erzielen.

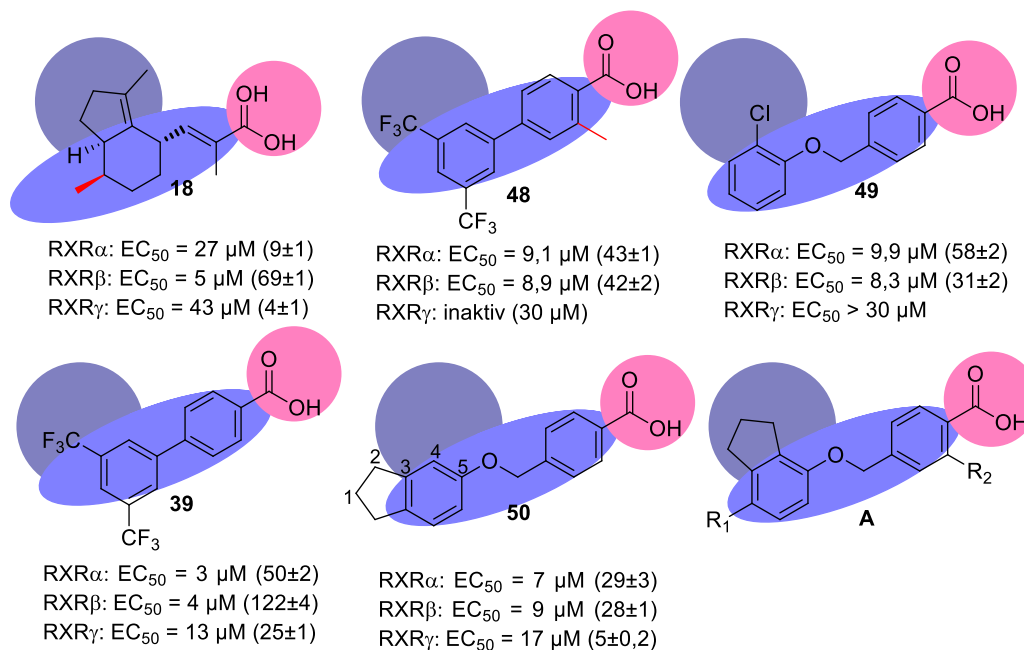


Abbildung 37: Vergleich der RXR-Aktivität der Verbindungen **18**, **39** und **48-50** von denen der Chemotyp **A** abgeleitet wurde.

Durch die Verschmelzung dieser Strukturelemente ist es gelungen, einen neuen RXR-Agonist-Chemotyp (**A**) zu entwerfen, der durch strategische Methylierung und weitere Strukturmodifikationen zur Präferenz für jeden Subtyp optimiert werden konnte. Dabei aktivierte der einfachste Vertreter dieses Chemotyps **A** (**86**) alle drei RXR-Subtypen im einstelligen mikromolaren Bereich, zeigte eine etwa 5-fache Präferenz für RXR α und RXR β gegenüber RXR γ und bestätigte damit die Design-Hypothese. Im Vergleich zum klassischen Rexinoid Bexaroten (**19**) zeichnete sich **86** zusätzlich durch eine niedrige Lipophilie aus (alogP²⁶¹ 3,80 (**86**) vs. 6,69 (**19**) und wurde daher als Leitstruktur ausgewählt. Diese unterlag systematischen Modifikationen wie der Variation von der *para*-Anordnung zu *ortho*- und *meta*-Verknüpfung, der Verlängerung der Säurekette von Benzoesäure zu Phenylessigsäure und Phenylpropansäure sowie der strategischen Methylierung in *ortho*-Position zur sauren Seitenkette und in Position 7 des Dihydroinden-Motivs. Systematische Kombination günstiger Modifikationen führte zur Entwicklung von **99** (6-fache RXR α -Präferenz), **103** (\geq 7-fache RXR γ -Präferenz) und **105** (\geq 8-fache RXR β -Präferenz) als Subtyp-präferentielle RXR-Liganden (**Tabelle 14**). Jeder dieser Liganden aktivierte bei einer bestimmten Konzentration (**99**: RXR α -Aktivierung bei 1 μ M; **103**: RXR γ -Aktivierung bei 30 μ M; **105**: RXR β -Aktivierung bei 30 μ M) nur einen einzigen RXR-Subtyp und ermöglichte so eine Subtypen-selektive RXR-Kontrolle *in vitro*.

Tabelle 14: Zusammenfassung der RXR-Subtyp-präferentiellen Liganden des Chemotyps **A**.

Substanz	Struktur	EC ₅₀ (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
99		0,36±0.08 μ M (37±3%)	2,1±0,6 μ M (40±5%)	2,8±0,4 μ M (77±3%)
103		> 100 μ M	> 100 μ M	14±2 μ M (28±2%)
105		< 10% akt.	12±5 μ M (52±9%)	> 100 μ M

Darüber hinaus wurde das biologische Potenzial von **99**, **103** und **105** als Subtyp-präferentielle RXR-Agonisten in einem Adipozyten-Differenzierungsexperiment, einem Prozess, der entscheidend von der PPAR γ /RXR-Heterodimer-Aktivität abhängt,²⁶⁸ untersucht. Die RXR-Agonisten **99**, **103** und **105** (in ihren ausgewählten Subtyp-selektiven Konzentrationen, **Abbildung 38**) konnten allein zwar keine Adipogenese auslösen, die gleichzeitige Behandlung mit 2 μ M Pioglitazon ergab aber ein ausgeprägtes Differenzierungsprofil. Der RXR α -Agonist **99** verstärkte die Wirkung des PPAR γ -Agonisten, während **105** (RXR β) und **103** (RXR γ) keine Wirkung zeigten. Dieses Experiment deutete darauf hin, dass RXR α der wichtigste Heterodimer-Partner von PPAR γ während der Adipogenese ist. Ferner unterstrich diese biologische Untersuchung das Potenzial von **99**, **103** und **105** als Subtyp-präferentielle RXR-Agonisten *in vitro* Experimenten zu dienen.

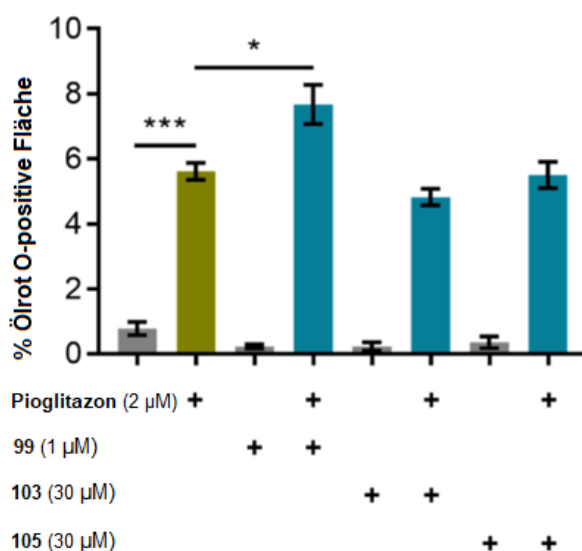


Abbildung 38: Die Subtyp-präferentiellen RXR-Agonisten **99**, **103** und **105** förderten die ASC-Differenzierung auf unterschiedliche Weise. Der RXR α -Agonist **99** potenzierte die differenzierungsfördernde Wirkung des PPAR γ -Agonisten Pioglitazon, während der RXR β -Agonist **105** und der RXR γ -Agonist **103** keine Wirkung zeigten. Die gezeigten Daten sind Mittelwerte±Standardabweichungen, n=4; * p<0,05, *** p<0,001 (ANOVA mit Bonferroni-Korrektur). Dieses Experiment wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Daniel Merk durchgeführt.²⁶⁰

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde eine mögliche Rolle von Acrylsäurepartialstrukturen natürlicher RXR-Liganden basierend auf dem zuvor entwickelten Chemotyp untersucht. Hierzu wurden das α -Methylacrylsäuremotiv des Naturstoffs Valerensäure (**18**) und das β -Methylacrylsäuremotiv des endogenen RXR-Agonisten 9-*cis*-Retinsäure (**1**) in den Chemotyp **A** integriert (**B**, **Abbildung 38**), um die Rolle dieser Acrylsäuregruppen bei der Vermittlung der RXR-Subtypen-Selektivität zu untersuchen.

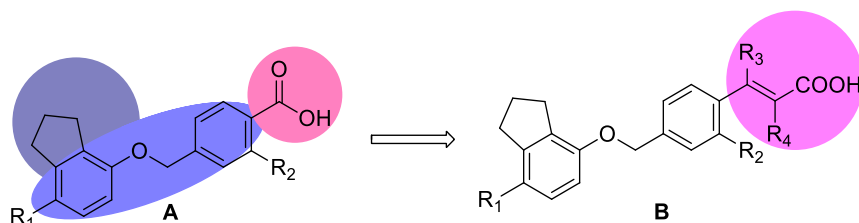
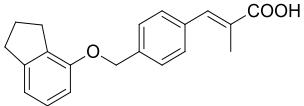
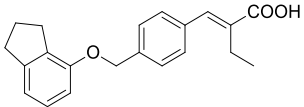
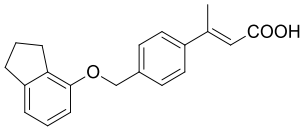
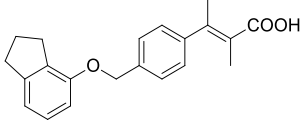


Abbildung 39: Entwicklung von Derivaten des Chemotyps **B** auf der Grundlage von Chemotyp **A**.

Der einfachste Vertreter des Chemotyps **B** (**119**, $0,6 \pm 0,3$ (RXR α), $1,7 \pm 0,7$ (RXR β) und $2,6 \pm 0,8$ (RXR γ)) zeigte im Vergleich zu seinem Chemotyp **A** Analogon **90** ($1,1 \pm 0,1$ μ M (RXR α), $1,7 \pm 0,7$ (RXR β) und $2,6 \pm 0,8$ (RXR γ)) keinen relevanten Unterschied in der Potenz und Subtyp-Präferenz (**Tabelle 15**). Die α -Methyl-Substitution (**125**) verstärkte die RXR β -Aktivierung und minderte gleichzeitig die RXR γ -Aktivierung. Diese RXR β -Präferenz von **125** war damit mit der bekannten RXR β -Präferenz der Valerensäure (**18**) im Einklang. Die β -Methyl-Substitution (**156**) ging dagegen mit einem Potenzverlust auf allen RXRs einher, während das α,β -Dimethyl-Derivat **159** die α -Methyl-vermittelte RXR β -Präferenz behielt, die allerdings durch die β -Methylsubstitution geschwächt war. Weitere Strukturmodifikationen an **B** basierend auf den Erkenntnissen der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von **A** zeigten, dass nur die α -Methyl-substituierte Acrylsäurekette toleriert bzw. von RXR β präferiert wurde, was die RXR-Präferenz der Valerensäure (**18**) unterstützte. Die beim Chemotyp **A** optimierte strategische Methylsubstitution war mit **B** nicht kompatibel.

Tabelle 15: Zusammenfassung der EC₅₀-Werte von **18**, **90**, **119**, **125**, **146**, **156** und **159**.

Substanz	Struktur	EC ₅₀ (max. rel. Aktivierung)		
		RXR α	RXR β	RXR γ
18		27 ± 3 μ M (9 ± 1 -fach)	$5,2 \pm 0,4$ μ M (69 ± 1 -fach)	43 ± 1 μ M (4 ± 1 -fach)
90		$0,6 \pm 0,3$ ($108 \pm 11\%$)	$1,7 \pm 0,7$ ($48 \pm 7\%$)	$2,6 \pm 0,8$ ($40 \pm 4\%$)
119		$1,1 \pm 0,1$ μ M (52 ± 3 -fach)	$1,7 \pm 0,5$ μ M (38 ± 4 -fach)	5 ± 2 μ M (35 ± 6 -fach)

125		0,44±0,08 µM (54±1-fach)	1,3±0,2 µM (103±5-fach)	2,0±0,7 µM (6,6±0,6-fach)
146		14±1 µM (36±2-fach)	13±2 µM (37±5-fach)	20±5 µM (8±2-fach)
156		2,0±0,3 µM (26±1-fach)	5±1 µM (72±7-fach)	13±3 µM (10±2-fach)
159		2,6±0,3 µM (17±1-fach)	3,2±0,5 µM (42±4-fach)	10±1 µM (9±1-fach)

In dieser Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass RXR-Liganden mit Subtypen-Präferenz realisierbar sind und durch gezielte Strukturmodifikationen in ihrer Präferenz gesteuert werden können. Die Erkenntnisse zu den Struktur-Wirkungs-Beziehungen der neuen RXR-Agonist-Chemotypen **A** und **B** erweitern den Wissenstand über die strukturellen Voraussetzungen von RXR-Liganden für die Subtypen-Präferenz deutlich.

Durch die Kombination dieser strukturellen Eigenschaften von RXR-Liganden für die Subtypen-Präferenz mit denen bereits bekannter bzw. aus *Screenings* neu entdeckten natürlicher oder synthetischer RXR-Agonisten können in Zukunft neue RXR-Agonist-Chemotypen entworfen werden, die möglicherweise sehr hohe Subtypen-Selektivität aufweisen. Insbesondere die Verschmelzung der strategischen Methylierung des Acrylsäuremotivs mit der Struktur potenter RXR-Agonisten kann für die Subtypen-Selektivität in Zukunft sehr erfolgsversprechend sein. Ausgehend von der hohen Subtypen-Selektivität kann außerdem die biologische Bedeutung einzelner RXR-Subtypen in biologischen Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferentiation, Apoptose, Glucose- und Lipidstoffwechsel besser untersucht und definiert werden. Darüber hinaus kann diese hohe RXR-Subtypenselektivität nicht nur zur besseren Untersuchung der pharmakologischen Bedeutung der RXR-Heterodimerisierung, insbesondere der Heterodimerisierung mit *orphan nuclear receptors* führen, sondern auch zum Verständnis der biologischen Rolle vieler nukleärer Rezeptoren.

Auf der Basis der Ergebnisse dieser Arbeit können weitere Subtyp-selektive RXR-Liganden entwickelt werden, die möglicherweise die Therapie mit RXR-Modulatoren revolutionieren können. Darüber hinaus können die in dieser Arbeit entwickelten Subtypen-präferentiellen RXR-Modulatoren bereits als Subtypen-selektive RXR-Liganden *in vitro* Untersuchungen dienen.

5. Experimenteller Teil

5.1 Materialien und Methoden

Alle Chemikalien und Lösungsmittel waren von Reagenzienqualität und wurden, sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet. Alle Reaktionen wurden in ofengetrockneten Glasgeräten unter Argonatmosphäre und in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker AV 300, Bruker AV 400 oder Bruker AV 500 Spektrometer (Bruker Corporation, Billerica, MA, USA) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm relativ zu TMS als Referenz angegeben; die ungefähren Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz (Hz) angegeben. Massenspektren wurden mit einer VG Plattform II (Thermo Fischer Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) unter Verwendung von Elektrospray-Ionisierung (ESI) aufgenommen. Hochauflösende Massenspektren wurden mit einem MALDI LTQ ORBITRAP XL-Gerät (Thermo Fisher Scientific) aufgenommen. Die Reinheit der Verbindungen wurde auf einem Waters 600 Controller HPLC mit einem Waters 2487 Dual Absorbance Detector und einem Waters 717 plus Autosampler oder auf einem Hitachi Chromaster mit einem 5160 Pumpensystem unter Verwendung eines DAD 5430 und eines 5260 Autosamplers, beide ausgestattet mit einer MultoHigh100 RP18-5 μ 250x4 mm Säule (CS-Chromatographie Service GmbH, Langerwehe, Deutschland) unter Verwendung eines Gradienten ($\text{H}_2\text{O}+0.1\%$ Ameisensäure/MeOH 80:20 isokratisch für 5 min zu MeOH nach weiteren 45 min und MeOH für weitere 10 min) bei einer Flussrate von 1 mL/min und UV-Detektion bei 245 nm und 280 nm (Methode A) oder unter Verwendung eines Gradienten ($\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ Ameisensäure/MeOH 60:40 isokratisch für 5 min zu MeOH nach weiteren 25 min und MeOH für weitere 10 min) bei einer Flussrate von 1 mL/min und UV-Detektion bei 245 nm und 280 nm (Methode B). Alle endgültigen Verbindungen für die biologische Bewertung wiesen laut HPLC-UV-Analyse bei Wellenlängen von 245 und 280 nm eine Reinheit von >95 % auf. Die (*E*)-Stereochemie der vorgesehenen Produkte wurde durch NMR auf der Grundlage der Kopplungskonstanten der α/β -Protonen im ^1H -NMR für unsubstituierte Acrylate oder durch 1D-NOESY-Experimente für substituierte Acrylate bestätigt.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Die Synthese aller Intermediate und Endsubstanzen erfolgte nach etablierten Arbeitsvorschriften

5.2.1 AAV 1: Veresterung

Die entsprechende Carbonsäure (2 mmol, 1,0 Äq.) wurde in einer 20:1 (v/v)-Mischung aus Ethanol bzw. Methanol und konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 2 h lang auf Rückfluss erhitzt. Als die DC-Analyse den Verbrauch der Carbonsäure anzeigte, wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung zugegeben und die Mischung dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um den Ester zu erhalten, der ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde.

5.2.2 AAV 2: Bromierung

Das entsprechende Toluol-Derivat (1,5 mmol, 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (1,5 mmol, 1,0 Äq.) und 10-mol% AIBN wurden in CHCl₃ (2 mL/mmol) suspendiert. Die Suspension löste sich unter Erhitzen auf Rückfluss auf, welcher eine Stunde lang beibehalten wurde. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel isoliert.

5.2.3 AAV 3: Ethersynthese

Das entsprechende Alkylbromid (1 mmol, 1,0 Äq.), Alkohol (1 mmol, 1,0 Äq.) und K₂CO₃ (2 mmol, 2,0 Äq.) wurden in DMF (2.5 mL/mmol) suspendiert und 2-5 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat zugegeben, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel isoliert.

5.2.4 AAV 4: Esterhydrolyse

Eine wässrige Lösung von Lithiumhydroxid (5,0 Äq., 1,0 M) wurde zu einer Lösung des entsprechenden Esters (0,5 mmol, 1,0 Äq.) in THF (3.0 mL/mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde bei RT bis 100 °C gerührt, bis die DC-Analyse einen vollständigen Verbrauch des Esters anzeigte. Anschließend wurde die Lösung mit 5%-iger wässriger Salzsäure-Lösung angesäuert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie auf Kieselgel und Umkristallisation aus n-Hexan isoliert.

5.2.5 AAV 5: Synthese von sekundären Aminen

Das jeweilige Alkylbromid (1 mmol, 1,0 Äq.), das jeweilige primäre Amin (1 mmol, 1,0 Äq.) und K₂CO₃ (2 mmol, 2,0 Äq.) wurden in trockenem DMF suspendiert und 18 h lang bei 100 °C

gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat zugegeben, das Gemisch mit Wasser (3x) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1x) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel isoliert.

5.2.6 AAV 6: Methylierung von sekundären Aminen

K_2CO_3 (1 mmol, 2,0 Äq.) wurde zu einer Lösung des entsprechenden sekundären Amins (0,5 mmol, 1,0 Äq.) in DMF gegeben, gefolgt von Iodmethan (0,5 mmol, 1,0 Äq.). Nach 48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel isoliert.

5.2.7 AAV 7: Synthese von unsubstituierten Acrylaten

Das entsprechende Benzaldehyd-Derivat (3,0 mmol, 1,0 Äq.) und Malonsäure (9,0 mmol, 3,0 Äq.) wurden in DMF (1,0 mL/mmol) gelöst und Pyridin (9 mmol, 3,0 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde 3 bis 5 Stunden lang bei 90 °C gerührt, bis die DC-Analyse einen vollständigen Verbrauch des Aldehyds anzeigte. Anschließend wurde Wasser zugegeben, das Gemisch mit konz. HCl angesäuert (pH 1) und auf 0 °C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die weitere Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie auf Kieselgel.

5.2.8 AAV 8: Synthese von α -Methacrylaten

Propansäureanhydrid (27 mmol, 9,0 Äq.) und K_2CO_3 (27 mmol, 9,0 Äq.) wurden in DMF gelöst und das entsprechende Benzaldehyd-Derivat (3 mmol, 1,0 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde 20-48 Stunden lang bei 140 °C gerührt, bis die DC-Analyse einen vollständigen Verbrauch des Aldehyds anzeigte. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde kaltes Wasser zugegeben, das Gemisch mit konz. HCl angesäuert (pH 1) und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie auf Kieselgel isoliert.

5.2.9 AAV 9: Synthese von α -Methacrylaten

Das entsprechende Benzaldehyd-Derivat (5 mmol, 1,0 Äq.) und Methyl-2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (5 mmol, 1,0 Äq.) wurden in Toluol suspendiert und 4 Stunden lang unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das

Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel isoliert.

5.2.10 AAV 10: Synthese von α -Ethylacrylaten

Buttersäureanhydrid (27 mmol, 9,0 Äq.) und K_2CO_3 (27 mmol, 9,0 Äq.) wurden in DMF (1,0 mL/mmol) gelöst und das entsprechende Benzaldehyd-Derivat (3 mmol, 1,0 Äq.) hinzugefügt. Die Lösung wurde 40-96 Stunden lang bei 140 °C gerührt bis die DC-Analyse einen vollständigen Verbrauch des Aldehyds anzeigte. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde kaltes Wasser zugegeben, das Gemisch mit konz. HCl angesäuert (pH 1) und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie auf Kieselgel isoliert.

5.2.11 AAV 11: Synthese von β -Methylacrylaten

Das entsprechende Acetophenon-Derivat (5 mmol, 1,0 Äq.) und Methyl(triphenylphosphoranyliden)acetat (5 mmol, 1,0 Äq.) wurden in Toluol suspendiert und 48 Stunden lang unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel isoliert.

5.2.12 AAV 12: Synthese von α,β -Dimethylacrylaten

Das entsprechende Acetophenon-Derivat (5 mmol, 1,0 Äq.) und Methyl-2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (30 mmol, 6,0 Äq.) wurden in Toluol suspendiert und 192 h lang unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel isoliert.

5.3 *In vitro* Charakterisierung

5.3.1 Gal-4-Hybrid-Reporterergen-Assays

Die RXR-Aktivierung wurde in standardisierten Gal4-Hybrid-Reporterergen-Assays für die Subtypen RXR α , RXR β und RXR γ in HEK293T-Zellen (Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkultur GmbH, DSMZ) bestimmt, die transient mit pFR-Luc (Stratagene, La Jolla, CA, USA; Reporter), pRL-SV40 (Promega, Madison, WI, USA; interne Kontrolle) und einem pFA-CMV-hRXR-LBD-Klon (codiert für die Hinge-Region und die Ligandenbindungsdomäne der Subtypen des humanen RXR α , RXR β bzw. RXR γ) transfiziert wurden. Die Zellen wurden in *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM) mit hohem

Glucosegehalt, supplementiert mit 10 % *fetal calf serum* (FCS, fötales Kälberserum), Natriumpyruvat (1 mM), Penicillin (100 U/mL) und Streptomycin (100 µg/mL) bei 37 °C und 5 % CO₂ kultiviert und in 96-Well-Platten (3×10⁴ Zellen/Well) ausgesät. Nach 24 Stunden wurde das Medium durch Opti-MEM ohne Zusätze ersetzt und die Zellen transient mit dem Reagenz *Lipofectamine LTX* (Invitrogen) gemäß Herstellerprotokoll transfiziert. Fünf Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen mit den Probesubstanzen in Opti-MEM, das mit Penicillin (100 U/mL), Streptomycin (100 µg/mL) und 0,1 % DMSO supplementiert war, für 16 Stunden inkubiert, bevor die Luziferase-Aktivität mit dem *Dual-Glo Luciferase Assay System* (Promega) gemäß Herstellerprotokoll auf einem Tecan Spark Luminometer (Tecan Deutschland GmbH, Deutschland) gemessen wurde. Die Firefly-Lumineszenz wurde durch die Renilla-Lumineszenz dividiert und mit 1000 multipliziert, um die *relative light units* (RLU) zur Normalisierung der Transfektionseffizienz und des Zellwachstums zu erhalten. Die relative Aktivierung wurde ermittelt, indem die mittlere RLU der Testverbindung durch die mittlere RLU der unbehandelten Kontrolle dividiert wurde. Die maximale relative Aktivierung entspricht der fünffachen Aktivierung einer Testsubstanz geteilt durch die fünffache Aktivierung des Referenz Agonisten Bexaroten (1,1 µM). Alle Proben wurden in mindestens drei biologisch unabhängigen Experimenten in doppelter Ausführung getestet. Für die Anpassung der Dosis-Wirkungs-Kurve und die Berechnung der EC₅₀-Werte wurde die Gleichung "[Agonist] gegen Reaktion (variable Steigung - vier Parameter)" mit mittleren Faltenaktivierungswerten ± S.E.M. in GraphPad Prism (Version 7.00, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) verwendet. Die Selektivitätsprofile der Kernrezeptoren wurden mit den entsprechenden pFA-CMV-hNR-LBD-Klonen und geeigneten Referenz Agonisten auf THRα (pFA-CMV-hTHRα-LBD, 1 µM T3), THRβ (pFA-CMV-hTHRβ-LBD, 1 µM T3), RARα (pFA-CMV-hRARα-LBD, 1 µM Tretinoin), RARβ (pFA-CMV-hRARβ-LBD, 1 µM Tretinoin), RARγ (pFA-CMV-hRARγ-LBD, 1 µM Tretinoin), PPARα (pFA-CMV-hPPARα-LBD, 1 µM GW7647), PPARγ (pFA-CMV-hPPARγ-LBD, 1 µM Rosiglitazon), PPARδ (pFA-CMV-hPPARδ-LBD, 1 µM L165,041), VDR (pFA-CMV-hVDR-LBD, 1 µM Calcitriol), LXRα (pFA-CMV-hLXRα-LBD, 1 µM T0901317), LXRβ (pFA-CMV-hLXRβ-LBD, 1 µM T0901317) und FXR (pFA-CMV-hFXR-LBD, 1 µM GW4064) erstellt.

5.3.2 Differenzierung von humanen Stammzellen des Fettgewebes.

Zellkultur und Behandlung: Die Differenzierungsexperimente mit ASC52telo, hTERT-Zellen (ATCC® SCRC-4000TM) wurden nach einem bestimmten Verfahren durchgeführt.²⁷⁰ Die Zellen wurden in DMEM mit hohem Glucosegehalt, supplementiert mit 10 % FCS, Natriumpyruvat (1 mM), Penicillin (100 U/mL) und Streptomycin (100 µg/mL) bei 37 °C und 5 % CO₂ kultiviert. Die Differenzierung zu Adipozyten erfolgte in 96-Well-Platten. Die Zellen wurden in Standardkulturmedium mit einer Dichte von 5.000 Zellen pro Well ausgesät. Nach der Anhaftung über Nacht wurden die Zellen in einem Differenzierungsmedium inkubiert, das aus einem Standardkulturmedium bestand, das mit Humaninsulin (10 µg/mL, #13536, Merck

KgaA, Darmstadt, Deutschland), Dexamethason (1 μM , #D4902, Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland), Isobutylmethylxan-dünn (0,5 mM; #I5879; Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland), DMSO (Endkonzentration 0,1%) und die jeweiligen NR-Agonisten als Testverbindungen. Das Differenzierungsmedium wurde alle 48-72 Stunden für insgesamt sechs Zyklen in 13 Tagen gewechselt. Pioglitazon (2×10^{-6} M, #E6910, Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland) und die RXR-Modulatoren **99** (1 μM), **103** (30 μM) und **105** (30 μM) wurden bei jedem Medienwechsel frisch zugegeben. Vom 14. bis zum 22. Tag der Kultivierung wurden die Zellen in einem Erhaltungsmedium gehalten, das aus einem mit Humaninsulin (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) supplementierten Standardnährmedium ohne weitere Behandlung bestand. Das Erhaltungsmedium wurde alle 48-72 Stunden für insgesamt vier Zyklen in neun Tagen gewechselt.

Oil-Red-O Färbung: Nach der 21-tägigen Differenzierung und Behandlung mit der Probesubstanz wurden die Zellen einmal mit *phosphate buffered saline* (PBS, Phosphatpufferlösung) gewaschen und für 15 Minuten bei Raumtemperatur mit Formalin (10%, stabilisiert mit Methanol, 100 μl pro Well, #15071, Morphisto GmbH, Offenbach am Main, Deutschland) fixiert. Die Fixierlösung wurde abgesaugt und die fixierten Zellen wurden zweimal mit 40 %igem 2-Propanol gewaschen, wobei der zweite Waschschrift 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgeführt wurde, um die Proben für die Färbung zu akklimatisieren. *Oil Red O* (#O0625, Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland) wurde mit 10 mg/ml in 2-Propanol angesetzt, durch Whatman® Filterpapier 595 (#311611, Schleicher & Schuell GmbH, London, UK) und einen 0,2 μm Spritzenfilter (FP 30/0,2 CA-S, #10462200, Schleicher & Schuell GmbH, London, UK) filtriert und mit ddH₂O auf eine Endkonzentration von 0,4 % *Oil Red O* und 40 % 2-Propanol verdünnt. Nach der Einstellung wurden die Proben mit 50 μl der 0,4 %igen *Oil Red O*-Lösung für 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert, bevor die Färbelösung abgesaugt und die Wells 2-3 mal mit ddH₂O gewaschen wurden, um ausgefallene *Oil Red O*-Kristalle zu entfernen. Die Proben wurden für die spätere Analyse in ddH₂O aufbewahrt. Mit einem inversen Mikroskop Motic®AE31E und einer Moticom 1080 (Motic Hong Kong Ltd.) wurden von jeder Well mehrere Bilder bei 4-facher Vergrößerung aufgenommen. Die Bilder wurden dichromatisiert und der rote Kanal für die Analyse mit ImageJ 1.53q extrahiert. Der Prozentsatz der mit *Oil Red O* gefärbten Fläche wurde durch die Erzeugung von Binärbildern unter Anwendung eines geeigneten Schwellenwerts auf die extrahierten Bilder bewertet. Für ein einzelnes biologisches Replikat wurde der Mittelwert aus drei technischen Replikaten berechnet.

5.3.3 Isotherme Titrationskalorimetrie

Die isotherme Titrationskalorimetrie (ITC)-Experimente wurden auf einem *Affinity ITC-Instrument* (TA Instruments, New Castle, DE) bei 25 °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm durchgeführt. RXR α -, RXR β - oder RXR γ -LBD-Protein (jeweils 20 μM , nach ^{236,251}

präpariert) in Puffer (20 mM Tris pH 7,5, 100 mM NaCl, 5 % Glycerin), der 5 % DMSO enthielt, wurde in 26 Injektionen (1 × 1 µL und 25 × 3 µL) mit einem Injektionsintervall von 180 s mit den Testverbindungen **99**, **103** und **105** (100 µM im gleichen Puffer, der 5 % DMSO enthielt) titriert. Als Kontrollversuche wurden die Testverbindungen im Puffer titriert und der Puffer mit den RXR-LBD-Proteinen unter gleichen Bedingungen titriert. Die Wärmeraten der Titrationsen der Verbindungen und des RXR-LBD wurden mit der *NanoAnalyze-Software* (TA Instruments, New Castle, DE) unter Verwendung eines unabhängigen Bindungsmodells analysiert.

5.4 Molekulares Docking

Docking: Um die Eignung der Software *Molecular Operating Environment* (MOE²⁶²), *PLANTS*²⁶³ oder *AutoDock Vina*²⁶⁴ für das Docking von RXR-Agonisten zu testen, wurde Bexaroten (**19**) an die RXR α -LBD im Komplex mit Palmitinsäure (pdb ID: 7A77⁴¹) gedockt und die beste Docking-Pose mit dem kristallisierten RXR α -Bexaroten-Komplex (pdb ID: 4K61²⁶⁵) verglichen. Folgende Software und Parameter wurden verwendet:

Molecular Operating Environment (MOE, Version 2020.09, Chemical Computing Group Inc. Montreal, QC, Canada): Die Struktur wurde mit dem *MOE QuickPrep-Tool* mit Standardeinstellungen erstellt, wobei die Protonierungszustände des Komplexes angepasst wurden. Bexaroten (**19**) wurde mit dem *MOE-Wash-Tool* mit einem dominanten Protonierungszustand bei pH 7,0 präpariert; die Koordinaten wurden in 3D rekonstruiert und die vorhandene Chiralität wurde beibehalten. Die folgenden Einstellungen wurden für die Docking-Berechnung verwendet: *Force Field = Amber10:EHT*, *Receptor = Receptor and Solvent Atoms*, *Site = Ligand Atoms of palmitic acid*, *Placement = Triangle Matcher*, *Refinement = Induced Fit*, *first scoring function = London dG with 100 poses* und *second scoring function = GBVI/WSA dG with 10 poses*.

Protein-Ligand ANT System (PLANTS): Die Vorverarbeitung der Proteine und Liganden wurde mit dem *Structure Protonation and REcognition System* (SPORES)²⁷¹ durchgeführt. Die co-kristallisierte Palmitinsäure wurde zur Definition der Bindungstasche verwendet und die Parameter *scoring_function = chemplp*, *search_speed = speed1* und *cluster_structures = 10* wurden für den Docking-Algorithmus verwendet.

*AutoDock Vina*²⁷² (Version 1.2.0) in UCSF Chimera (Version 1.15): Die Koordinaten des C6-Atoms der Palmitinsäure und eine Boxgröße von 30 x 38 x 30 wurden für die Definition der Bindetasche verwendet. Die Parameter waren: *energy_range=3*, *exhaustiveness=8* und *num_modes=10*.

Die mit *AutoDock Vina* erhaltene Bexaroten-Docking-Pose kam der kristallisierten Bindungsweise (pdb ID: 4K61) am nächsten (RMSD = 0,6977; **Abbildung 28**). Daher wurde

ein weiteres molekulares Docking mit *AutoDock Vina*²⁷² (Version 1.2.0) in UCSF Chimera (Version 1.15) durchgeführt, wobei die Röntgenstrukturen der RXR LBDs im Komplex mit Palmitinsäure (pdb IDs: RXR α - 7A77, RXR β - 7A78, RXR γ - 7A79)⁴¹ als Templates verwendet wurden. Zur Definition der Bindungstasche wurden die Koordinaten des C6-Atoms der Palmitinsäure und eine Boxgröße von 30 x 38 x 30 verwendet. Als zusätzliche Parameter wurden *energy_range=3*, *exhaustivness=8* und *num_modes=10* verwendet. Das Redocking des kristallisierten Liganden Palmitinsäure an RXR α (RMSD = 1,244), RXR β (RMSD = 2,45) und RXR γ (RMSD = 1,33) sowie das Docking von Bexaroten (**19**) an den Bexaroten-RXR α -LBD-Komplex (pdb ID: 4K6I²⁶⁵; RMSD = 0,6977) bestätigte die Eignung der Methode. Der am höchsten eingestufte Bindungsmodus mit einer ionischen Wechselwirkung zwischen der Carbonsäure und der Arginin-Bindungsstelle wurde für die detaillierte Analyse verwendet und ist in den Abbildungen dargestellt.

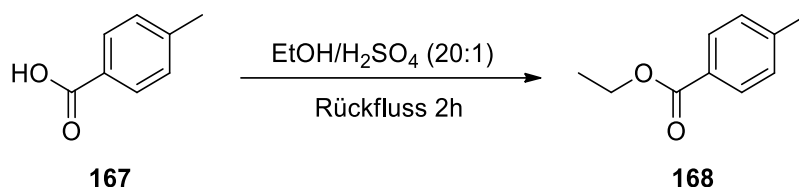
Ausrichtung: Die flexible Ausrichtung der Moleküle wurde in *Molecular Operating Environment* (MOE, Version 2020.09, Chemical Computing Group Inc. Montreal, QC, Canada) unter Verwendung des *Flexible Alignment Tool* mit Standardparametern durchgeführt. Die beste Ausrichtung mit den geringsten intramolekularen Kräften wurde ausgewählt und analysiert.

Konformationsenergie: Das *MOE Potential Energy Tool* (mit MMFF94) wurde verwendet, um die Konformationsenergie von **99** in den Docking-Posen für RXR α , RXR β und RXR γ zu untersuchen. Die Energien der Oberflächenwinkel der Atome C10-C11-O2-C12 von **99** wurden mit dem *MOE Energy Profile Tool* untersucht.

5.5 Darstellung der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate

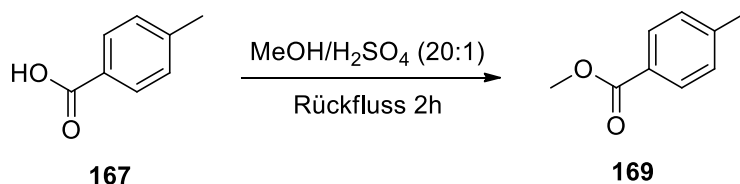
5.5.1 Darstellung der Ester

4-Methylbenzoesäureethylester (168)



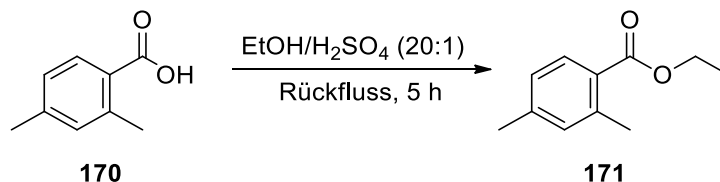
Darstellung nach **AAV 1** aus 4-Methylbenzoesäure (**167**; 2 g; 14,7 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (10 mL), wobei **168** als farbloser Feststoff (2,2 g; 91 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,55$. **¹H-NMR** (250 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 7,85$ (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,32 (d; $J = 7,4$ Hz; 2H); 4,29 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,37 (s; 3H); 1,30 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 165,47$; 143,25; 129,03; 128,86; 127,45; 60,96; 20,88; 14,85. **MS** (ESI+): m/z 187,10 ([M+Na⁺]).

4-Methylbenzoesäuremethylester (169)



Darstellung nach **AAV 1** aus 4-Methylbenzoesäure (**167**; 0,5 g; 3,7 mmol; 1,0 Äq.) in MeOH/H₂SO₄ (5 mL), wobei **169** als farbloser Feststoff (0,5 g, 91 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,56$. **¹H-NMR** (250 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 7,85$ (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,32 (d; $J = 7,4$ Hz; 2H); 3,97 (s; 3H); 2,37 (s; 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 165,55$; 143,34; 129,15; 128,97; 127,53; 61,07; 20,98. **MS** (ESI+): m/z 151,16 ([M+H⁺]).

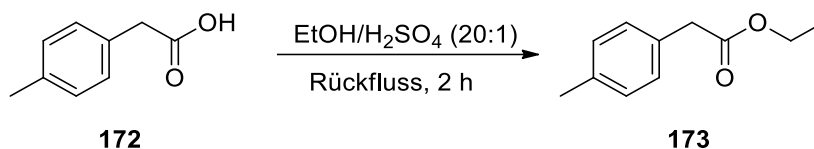
2,4-Dimethylbenzoesäureethylester (171)



Darstellung nach **AAV 1** aus 2,4-Dimethylbenzoesäure (**170**; 2,2 g; 13,3 mmol, 1,0 eq) in EtOH/H₂SO₄ (10 ml), wobei **171** als farbloser Feststoff (1,88 g; 79 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,57$. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,83$ (d; $J = 8,6$ Hz; 1H); 7,06 - 7,02 (m; 2H); 4,34 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,57 (s; 3H); 2,35 (s; 3H); 1,38 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H).

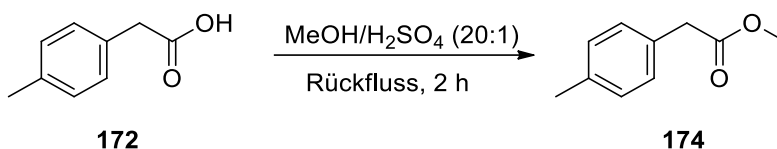
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167,79; 142,43; 140,32; 132,59; 130,87; 127,17; 126,54; 60,61; 21,87; 21,49; 14,49. MS (ESI+): *m/z* 179,26 ([M+H⁺]).

4-Methylphenylelessigsäureethylester (173)



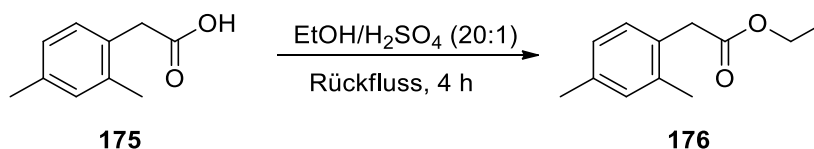
Darstellung nach **AAV 1** aus 4-Methylphenylelessigsäure (**172**; 0,96 g; 6,4 mmol, 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (5 mL), wobei **173** als farbloser Feststoff (1,12 g; 98%) erhalten wurde. *R_f*(Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,58. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,16 – 7,08 (m; 4H); 4,05 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,57 (s; 2H); 2,26 (s; 3H); 1,15 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 171,24; 135,85; 131,38; 129,06; 128,91; 60,18; 40,09; 20,61; 14,04. MS (ESI+): *m/z* 179,27 ([M+H⁺]).

4-Methylphenylelessigsäuremethylester (174)



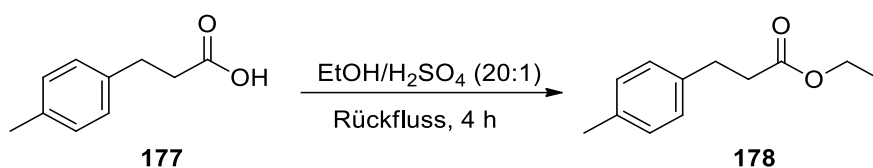
Darstellung nach **AAV 1** aus 4-Methylphenylelessigsäure (**172**; 0,5 g; 3,3 mmol; 1,0 Äq.) in MeOH/H₂SO₄ (5 mL), wobei **174** als farbloser Feststoff (0,5 g; 91%) erhalten wurde. *R_f*(Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,56. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,16 - 7,08 (m; 4H); 3,65 (s; 3H); 3,57 (s; 2H); 2,26 (s; 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 171,20; 135,74; 131,29; 129,00; 128,90; 60,10; 40,02; 20,60. MS (ESI+): *m/z* 187,12 ([M+Na⁺]).

2,4-Dimethylphenylelessigsäureethylester (176)



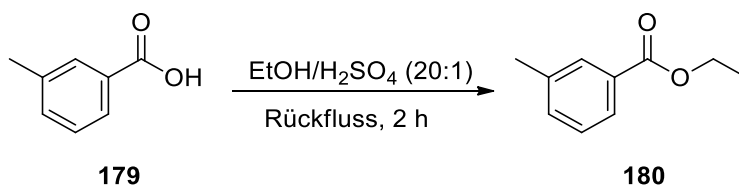
Darstellung nach **AAV 1** aus 2,4-Dimethylphenylelessigsäure (**175**; 2,0 g; 12,0 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (10 mL), wobei **176** als farbloser Feststoff (2,1 g; 90%) erhalten wurde. *R_f*(Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,55. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,09 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,00 (s; 1H); 6,97 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 4,15 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,59 (s; 2H); 2,30 (s; 3H); 2,29 (s; 3H); 1,25 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 171,71; 136,88; 136,59; 131,15; 130,05; 129,86; 126,76; 60,72; 38,89; 20,98; 19,50; 14,20. MS (ESI+): *m/z* 214,80 ([M+Na⁺]).

4-Methylphenylpropansäureethylester (178)



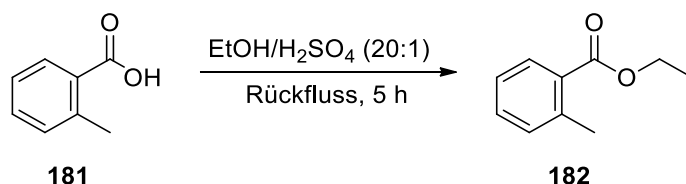
Darstellung nach **AAV 1** aus 4-Methylphenylpropansäure (**177**, 4,0 g; 24,0 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (20 mL), wobei **178** als farbloser Feststoff (3,3 g; 70%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,57. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,10 (s; 4H); 4,13 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,92 (t; J = 7,9 Hz; 2H); 2,60 (t; J = 7,9 Hz; 2H); 2,32 (s; 3H); 1,25 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 173,13; 137,66; 135,83; 129,28; 128,30; 60,50; 36,23; 30,70; 21,12; 14,34. MS (ESI+): m/z 215,17 ([M+Na⁺]).

3-Methylbenzoesäureethylester (180)



Darstellung nach **AAV 1** aus 3-Methylbenzoesäure (**179**; 1,5 g; 11,0 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (10 ml), wobei **180** als farbloser Feststoff (1,80 g; 99 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,55. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,79 - 7,71 (m, 2H); 7,25 - 7,18 (m; 2H); 4,25 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,27 (s; 3H); 1,27 (t; J = 7,2 Hz; 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 166,73; 138,02; 133,51; 130,46; 130,04; 128,18; 126,66; 60,81; 21,19; 14,30. MS (ESI+): m/z 199,58 [M+Cl⁻].

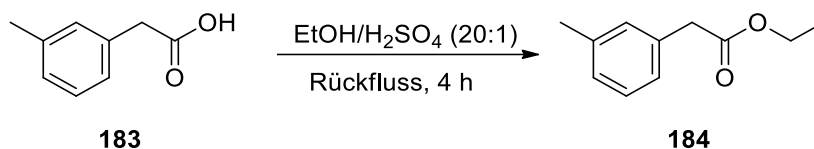
2-Methylbenzoesäureethylester (182)



Darstellung nach **AAV 1** aus 2-Methylbenzoesäure (**181**; 1,5 g; 11,0 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (10 mL), wobei **182** als farbloser Feststoff (1,3 g; 72%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,55. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,81 (d; J = 8,3 Hz; 1H); 7,27 (t; J = 7,4 Hz; 1H); 7,15 - 7,09 (m; 2H); 4,25 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,50 (s; 3H); 1,28 (t; J =

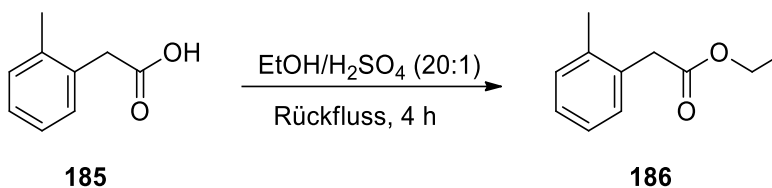
7,1 Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 167,67; 139,98; 131,70; 130,48; 129,99; 126,68; 125,65; 60,65; 21,67; 14,32. **MS** (ESI+): m/z 164,24 [M].

3-Methylphenylethylsäureethylester (184)



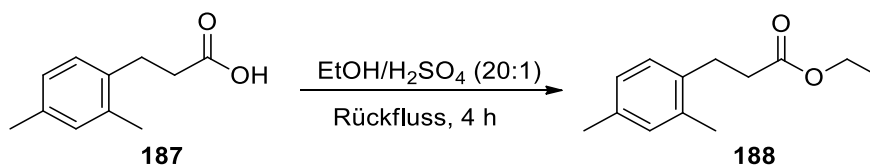
Darstellung nach **AAV 1** aus 3-Methylphenylethylsäure (**183**; 1,5 g; 10,0 mmol, 1,0 Äq.) in $\text{EtOH/H}_2\text{SO}_4$ (10 mL), wobei **184** als farbloser Feststoff (1,6 g; 90%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,55$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,23 (t; $J = 7,5$ Hz; 1H); 7,15 - 7,07 (m; 3H); 4,17 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 3,60 (s; 2H); 2,37 (s; 3H); 1,28 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171,74; 138,17; 134,08; 130,01; 128,45; 127,80; 126,26; 60,81; 41,38; 21,35; 14,19. **MS** (ESI+): m/z 201,22 ([M+Na⁺]).

2-Methylphenylethylsäureethylester (186)



Darstellung nach **AAV 1** aus 2-Methylphenylethylsäure (**185**, 2,0 g; 13,0 mmol; 1,0 Äq.) in $\text{EtOH/H}_2\text{SO}_4$ (10 mL), wobei **186** als farbloser Feststoff (1,9 g; 80%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,55$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.11 - 7.01 (m; 4H); 4,03 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 3,51 (s; 2H); 2,21 (s; 3H); 1,13 (t; $J = 7,2$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171,48; 136,85; 132,98; 130,35; 130,18; 127,37; 126,15; 60,77; 39,31; 19,60; 14,22. **MS** (ESI+): m/z 179,19 ([M+H⁺]).

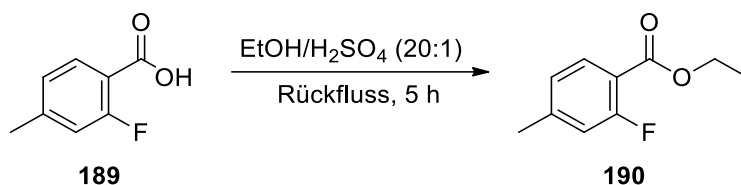
2,4-Dimethylphenylpropansäureethylester (188)



Darstellung nach **AAV 1** aus 2,4-Dimethylphenylpropansäure (**187**; 3,0 g; 17,0 mmol; 1,0 Äq.) in $\text{EtOH/H}_2\text{SO}_4$ (16 mL), wobei **188** als farbloser Feststoff (2,9 g; 84%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,77$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,04 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H), 7,00 - 6,93 (m; 2H); 4,15 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,91 (t; $J = 8,0$ Hz; 2H); 2,56 (t; $J = 8,0$ Hz; 2H); 2,30 (s; 6H); 1,26 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 173,12; 135,84; 135,77;

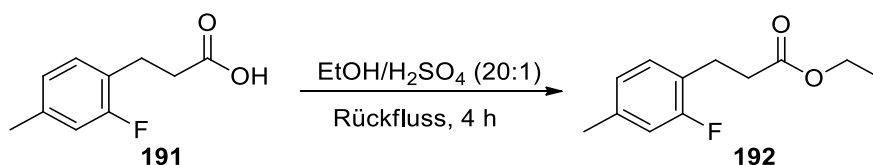
135,64; 131,10; 128,50; 126,72; 60,41; 34,85; 27,98; 20,89; 19,16; 14,23. **MS** (ESI+): m/z 229,20 ($[M+Na^+]$).

2-Fluor-4-methylbenzoesäureethylester (190)



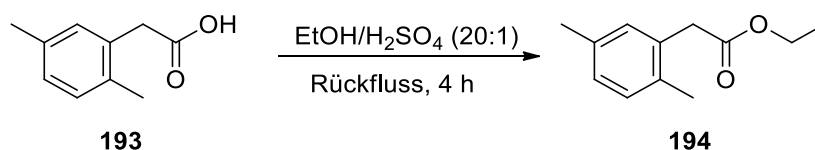
Darstellung nach **AAV 1** aus 2-Fluor-4-methylbenzoesäure (**189**; 0,4 g; 2,6 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (5 mL), wobei **190** als farbloser Feststoff (0,45 g; 84%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,78. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,74 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,90 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 6,85 (d; J = 11,0 Hz; 1H); 4,30 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,30 (s; 3H); 1,31 (t; J = 7,1 Hz; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 164,46 (d; J = 3,8 Hz); 161,96 (d; J = 259,5 Hz); 145,79 (d; J = 8,9 Hz); 131,87; 124,70 (d; J = 3,3 Hz); 117,34 (d; J = 22,2 Hz); 116,08 (d; J = 9,8 Hz); 61,04; 21,42 (d; J = 1,4 Hz); 14,26. **MS** (ESI+): m/z 183,14 ($[M+H^+]$).

2-Fluor-4-methylphenylpropansäureethylester (192)



Darstellung nach **AAV 1** aus 2-Fluor-4-methylphenylpropansäure (**191**; 1,0 g; 5,5 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (10 ml), wobei **192** als farbloser Feststoff (1,0 g; 88%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,74. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,00 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,80 – 6,73 (m; 2H); 4,05 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,86 (t; J = 7,6 Hz; 2H); 2,52 (t; J = 7,6 Hz; 1H); 2,23 (s; 3H); 1,16 (t; J = 7,1 Hz; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 172,79; 161,01 (d; J = 244,8 Hz); 138,35 (d; J = 7,9 Hz); 130,25 (d; J = 5,4 Hz); 124,66 (d; J = 3,1 Hz); 124,12 (d; J = 15,8 Hz); 115,84 (d; J = 21,7 Hz); 60,40; 34,59 (d; J = 1,6 Hz); 24,29 (d; J = 1,6 Hz); 20,91 (d; J = 1,5 Hz); 14,18. **MS** (ESI+): m/z 233,19 ($[M+Na^+]$).

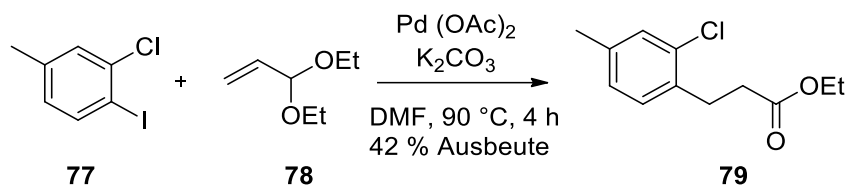
2,5-Dimethylphenyllessigsäureethylester (194)



Darstellung nach **AAV 1** aus 2,5-Dimethylphenyllessigsäure (**193**; 0,6 g; 3,7 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/ H₂SO₄ (8 ml), wobei **194** als farbloser Feststoff (0,6 g; 85 %) erhalten wurde.

$R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,58$. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6,98$ (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 6,95 – 6,88 (m; 2H); 4,07 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 3,50 (s; 2H); 2,22 (s; 3H); 2,19 (s; 3H); 1,17 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,65$; 135,51; 133,65; 132,66; 130,89; 130,22; 128,03; 60,75; 39,27; 20,88; 19,09; 14,21. **MS** (ESI+): m/z 193,19 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

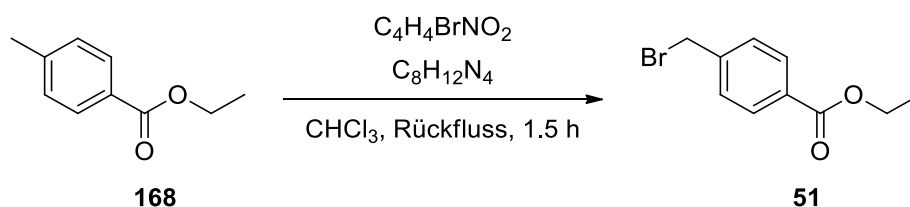
2-Chloro-4-methylphenylpropansäureethylester (79)



Zu einer Lösung von 2-Chlor-1-iod-4-methylbenzol (**77**; 2,0 g; 8 mmol; 1,0 eq) in 10 ml DMF wurden Acroleindiethylacetal (**78**; 3,1 g; 24 mmol; 3,0 Äq.), K_2CO_3 (3,3 g; 24 mmol; 3,0 Äq.) und Palladium(II)-acetat (53,0 g; 0,24 mmol, 0,03 Äq.) gegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde langsam 2 N HCl zugegeben und 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **79** als farbloses Öl (0,76 g; 42 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,51$. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,08$ (s; 1H); 7,04 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,90 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 4,05 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,93 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 2,53 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 2,21 (s; 3H); 1,16 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 172,77$; 137,81; 134,93; 133,61; 130,21; 129,99; 127,66; 60,51; 34,16; 28,54; 20,69, 14,27. **MS** (ESI+): m/z 226,97 ($[\text{M}+\text{H}^+]$); 248,97 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

5.5.2 Darstellung der Bromderivate

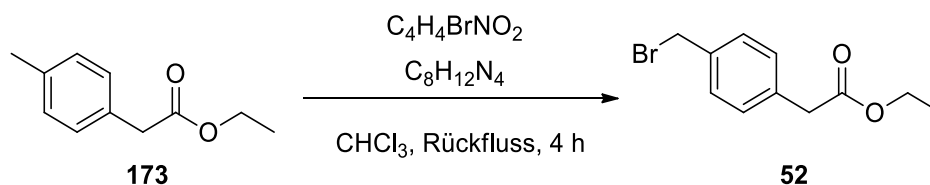
4-Brommethylbenzoesäureethylester (51)



Darstellung nach **AAV 2** aus 4-Methylbenzoesäureethylester (**168**; 0,9 g; 5,5 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,98 g; 5,5 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,09 g; 0,55 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl_3 (8 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **51** als farbloses Öl (1,28 g; 96 %) erhalten

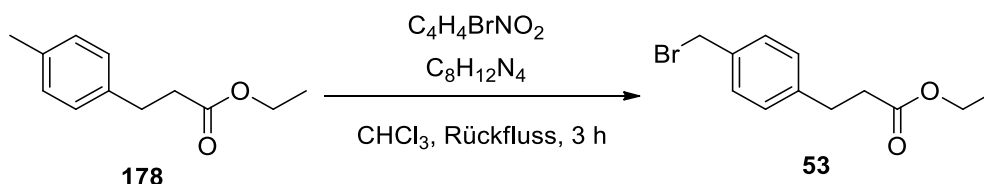
wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,46$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,94$ (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,37 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 4,42 (s; 2H); 4,30 (q; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,32 (t; $J = 7,5$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,15$; 142,62; 130,16; 129,10; 126,70; 61,22; 32,37; 14,44. **MS** (ESI⁺): m/z 243,04 ([M+H⁺]).

4-Brommethylphenylethylsäureethylester (**52**)



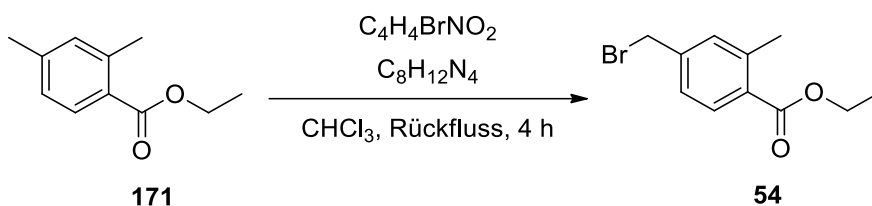
Darstellung nach **AAV 2** aus 4-Methylphenylethylsäureethylester (**173**, 1,12 g; 6,3 mmol; 1,0 Äq.); N-Bromsuccinimid (1,12 g; 6,3 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,1 g; 0,63 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl₃ (8 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **52** als farbloses Öl (1,00 g; 62 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,51$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,21$ (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,13 (d; $J = 7,1$ Hz; 2H); 4,34 (s; 2H); 4,02 (q; $J = 7,5$ Hz; 2H); 3,47 (s; 2H); 1,12 (t; $J = 7,2$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,39$; 136,71; 134,59; 129,83; 129,37; 61,08; 41,20; 33,33; 14,29. **MS** (ESI⁺): m/z 258,11 ([M+H⁺]).

4-Brommethylphenylpropylsäureethylester (**53**)



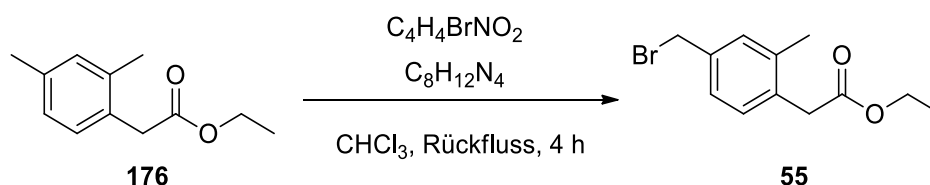
Darstellung nach **AAV 2** aus 4-Methylphenylpropylsäureethylester (**178**; 3,3 g; 17,0 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (3,1 g; 17,0 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,28 g; 1,7 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl₃ (15 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **53** als farbloses Öl (0,8 g; 17 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,48$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,23$ (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,10 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 4,39 (s; 2H); 4,04 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,86 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 2,53 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 1,15 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 172,78$; 141,10; 135,84; 129,29; 128,86; 60,68; 35,78; 33,55; 30,73; 14,37. **MS** (ESI⁺): m/z 271,07 ([M+H⁺]).

4-Bromomethyl-2-methylbenzoesäureethylester (**54**)



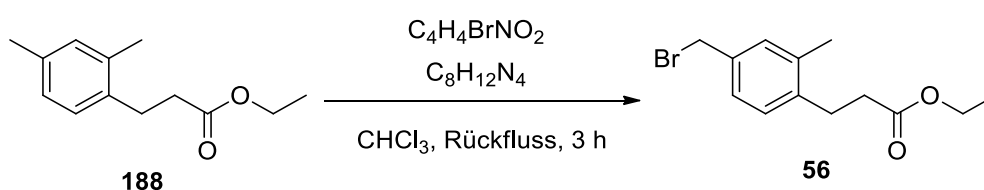
Darstellung nach **AAV 2** aus 2,4-Dimethylbenzoesäureethylester (**171**; 1,86 g; 10,5 mmol; 1,0 Äq.); N-Bromsuccinimid (1,86 g; 10,5 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,17 g; 1,05 mmol; 0,1 Äq.) in $CHCl_3$ (10 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **54** als farbloses Öl (1,27 g; 47 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,48. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,91 - 7,85 (m; 2H); 7,17 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 4,94 (s; 2H); 4,35 (q; J = 7,2 Hz; 2H); 2,38 (s; 3H); 1,38 (t; J = 6,8 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 167,27; 143,23; 139,28; 131,25; 129,38; 126,69; 126,40; 60,96; 32,45; 21,79; 14,45. **MS** (ESI⁺): m/z 258,13 ([M+H⁺]).

4-Bromomethyl-2-methylphenyllessigsäureethylester (**55**)



Darstellung nach **AAV 2** aus 2,4-Dimethylphenyllessigsäureethylester (**176**; 1,5 g; 7,8 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (1,4 g; 7,8 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,13 g; 0,8 mmol; 0,1 Äq.) in $CHCl_3$ (8 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **55** als farbloses Öl (0,6 g; 28 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,50. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,11 - 7,04 (m; 2H); 7,01 (s; 1H); 4,48 (s; 2H); 4,07 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 3,66 (s; 2H); 2,24 (s; 3H); 1,17 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 171,30; 137,76; 136,17; 131,46; 131,24; 130,52; 130,05; 61,13; 38,10; 32,42; 21,00; 14,17. **MS** (ESI⁺): m/z 272,07 ([M+H⁺]).

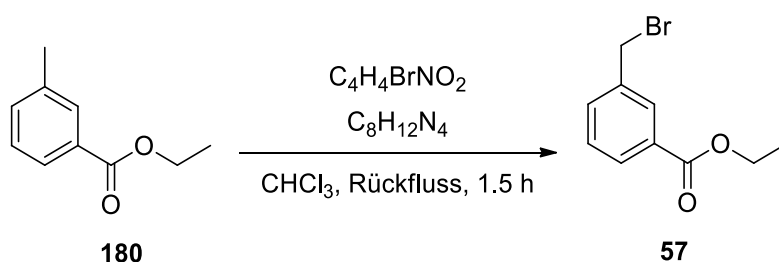
4-Bromomethyl-2-methylphenylpropansäureethylester (**56**)



Darstellung nach **AAV 2** aus 2,4-Dimethylphenylpropansäureethylester (**188**; 2,9 g; 14,0 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (2,5 g; 14,0 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,23 g; 1,4 mmol; 0,1 Äq.)

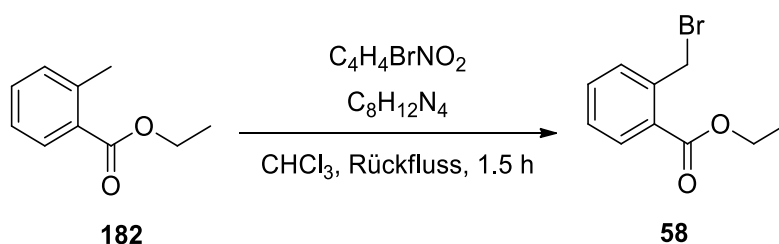
in CHCl_3 (12 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **56** als farbloses Öl (1,1 g; 27 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,54$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,07$ (s; 1H); 7,04 – 6,97 (m, 2H); 4,47 (s; 2H); 4,07 (q; $J = 7,0$ Hz; 2H); 2,96 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 2,60 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 2,23 (s; 3H); 1,18 (t; $J = 6,6$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 172,80$; 136,56; 136,44; 135,40; 131,30; 129,98; 129,44; 60,52; 35,18; 31,70; 26,76; 20,81; 14,23. **MS** (ESI+): m/z 307,11 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

3-Brommethylbenzoesäureethylester (**57**)



Darstellung nach **AAV 2** aus 3-Methylbenzoesäureethylester (**180**; 1,8 g; 11,0 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (1,9 g; 11,0 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,18 g; 1,1 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl_3 (10 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **57** als farbloses Öl (2,0 g; 77 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,46$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,98$ (s; 1H); 7,89 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,50 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,34 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 4,43 (s; 2H); 4,30 (q; $J = 6,9$ Hz; 2H); 1,32 (t; $J = 7,2$ Hz; 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 165,86$; 138,25; 133,46; 131,20; 130,10; 129,61; 129,05; 61,36; 32,62; 14,42. **MS** (ESI+): m/z 243,13 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

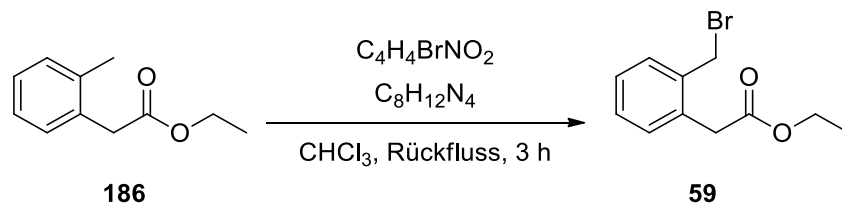
2-Brommethylbenzoesäureethylester (**58**)



Darstellung nach **AAV 2** aus 2-Methylbenzoesäureethylester (**182**; 1,3 g; 8,0 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (1,4 g; 8,0 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,13 g; 0,8 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl_3 (8 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **58** als farbloses Öl (1,2 g; 62 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,46$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,88$ (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,43 – 7,34 (m; 2H); 7,28 (t; $J = 7,3$ Hz; 1H); 4,88 (s; 2H); 4,33 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 1,34 (t;

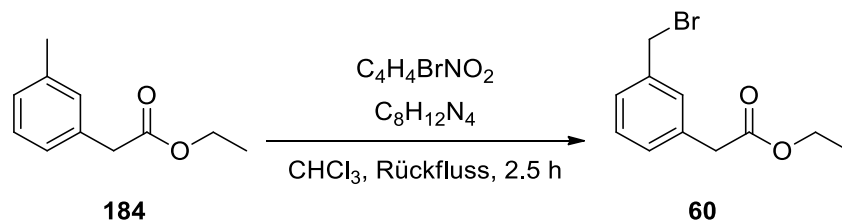
$J = 7,2 \text{ Hz}$; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,64$; 139,07; 132,37; 131,63; 131,24; 129,57; 128,50; 61,32; 31,57; 14,24. **MS** (ESI^+): m/z 243;09 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

2-Brommethylphenylelessigsäureethylester (59)



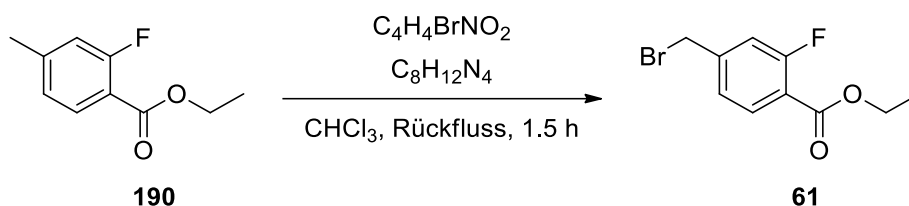
Darstellung nach **AAV 2** aus 2-Methylphenylelessigsäureethylester (**186**; 1,9 g; 11,0 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (1,9 g; 11,0 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,17 g; 1,1 mmol, 0,1 Äq.) in CHCl_3 (10 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **59** als farbloses Öl (2,1 g; 77 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,45$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,29$ (d; $J = 7,0 \text{ Hz}$; 1H); 7,21 – 7,16 (m; 3H); 4,51 (s; 2H); 4,07 (q; $J = 7,5 \text{ Hz}$; 2H); 3,71 (s; 2H); 1,18 (t; $J = 7,5 \text{ Hz}$; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,00$; 136,35; 133,49; 131,24; 130,70; 129,17; 127,95; 61,11; 38,41; 31,79; 14,17. **MS** (ESI^+): m/z 257,10 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

3-Brommethylphenylelessigsäureethylester (60)



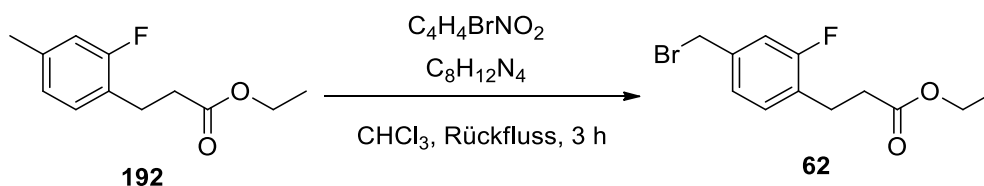
Darstellung nach **AAV 2** aus 3-Methylphenylelessigsäureethylester (**184**; 0,7 g; 4,0 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,7 g; 4,0 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,06 g; 0,4 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl_3 (5 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **60** als farbloses Öl (0,75 g; 74 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,50$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,34 - 7,29$ (m; 3H); 7,23 (t; $J = 5,1 \text{ Hz}$; 1H); 4,48 (s; 2H); 4,17 (q; $J = 7,2 \text{ Hz}$; 2H); 3,61 (s; 2H); 1,26 (t; $J = 7,2 \text{ Hz}$; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,04$; 138,05; 134,73; 129,81; 129,23; 128,58; 128,21; 60,97; 41,17; 33,30; 14,81. **MS** (ESI^+): m/z 279,11 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-Brommethyl-2-fluorbenzoesäureethylester (61)



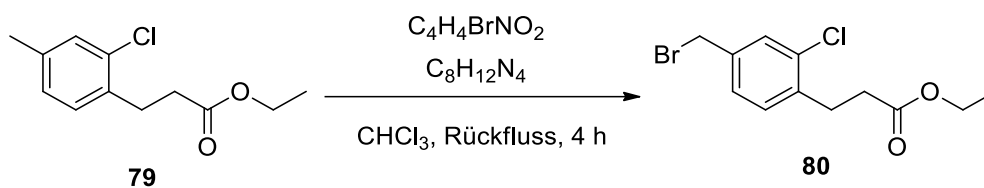
Darstellung nach **AAV 2** aus 2-Fluor-4-methylbenzoesäureethylester (**190**; 0,45 g; 2,5 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,44 g; 2,5 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,04 g; 0,25 mmol; 0,1 Äq.) in $CHCl_3$ (5 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **61** als farbloses Öl (0,36 g; 56%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,55. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,84 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 7,14 (d; J = 8,0; 1H); 7,10 (d; J = 11,1 Hz; 1H); 4,37 (s; 2H); 4,32 (q; J = 7,4 Hz; 2H); 1,32 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 163,92 (d; J = 3,9 Hz); 161,78 (d; J = 261,0 Hz); 144,51 (d; J = 8,7 Hz); 132,56; 124,40 (d; J = 3,3 Hz); 118,88 (d; J = 10,0 Hz); 117,38 (d; J = 24,2 Hz); 61,43; 31,04 (d; J = 1,4 Hz); 14,23. **MS** (ESI+): m/z 283,01 ($[M+H^+]$).

4-Brommethyl-2-fluorphenylpropansäureethylester (62)



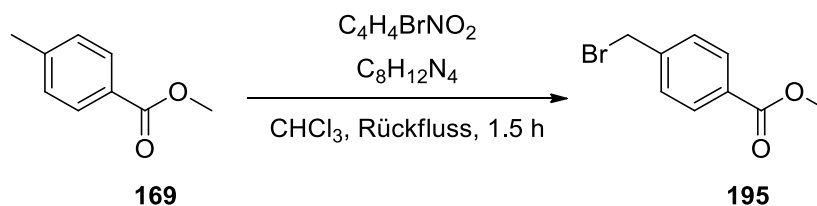
Darstellung nach **AAV 2** aus 2-Fluor-4-methylphenylpropansäureethylester (**192**; 0,98 g; 4,6 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,83 g; 4,6 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,08 g; 0,46 mmol; 0,1 Äq.) in $CHCl_3$ (8 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **62** als farbloses Öl (0,26 g; 19%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,42. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,11 (t; J = 7,9 Hz; 1H); 7,03 – 6,97 (m; 2H); 4,36 (s; 2H); 4,05 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,89 (t; J = 7,7 Hz; 2H); 2,54 (t; J = 7,8 Hz; 2H); 1,16 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 172,52; 160,94 (d; J = 246,6 Hz); 138,07 (d; J = 7,8 Hz); 130,98 (d; J = 5,3 Hz); 127,80 (d; J = 15,9 Hz); 124,61 (d; J = 3,3 Hz); 115,95 (d; J = 23,0 Hz); 60,52; 34,22 (d; J = 1,6 Hz); 32,27 (d; J = 1,8 Hz); 24,38 (d; J = 1,6 Hz); 14,18. **MS** (ESI+): m/z 310,98 ($[M+Na^+]$).

4-Bromomethyl-2-chlorphenylpropansäureethylester (80)



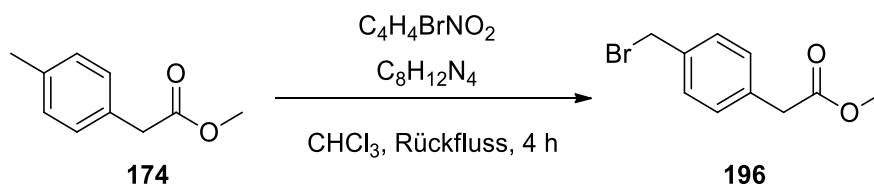
Darstellung nach **AAV 2** aus 2-Chlor-4-methylphenylpropansäureethylester (**79**; 0,7 g; 3,2 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,56 g; 3,2 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,05 g; 0,32 mmol; 0,1 Äq.) in $CHCl_3$ (5 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **80** als farbloses Öl (0,1 g, 10%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,47. **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,32 (d; J = 1,4 Hz; 1H); 7,16 (s; 1H); 7,15 (d; J = 1,6 Hz; 1H); 4,34 (s; 2H); 4,06 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,98 (t; J = 7,7 Hz; 2H); 2,56 (t; J = 7,7 Hz; 2H), 1,17 (t; J = 7,1 Hz; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 172,56; 138,42; 137,64; 134,15; 130,84; 130,02; 127,51; 60,56; 33,80; 32,02; 28,67; 14,21. **MS** (ESI⁺): m/z 306,90 ([M+H⁺]); 328,89 ([M+Na⁺]).

4-Bromomethylbenzoesäuremethylester (195)



Darstellung nach **AAV 2** aus 4-Methylbenzoesäuremethylester (**169**; 0,5 g; 3,3 mmol; 1,0 Äq.); N-Bromsuccinimid (0,6 g; 3,3 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,05 g; 0,33 mmol; 0,1 Äq.) in $CHCl_3$ (4 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **195** als farbloses Öl (0,6 g; 79 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,45. **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,83 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,25 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 4,32 (s; 2H); 3,78 (s; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 166,10; 142,52; 130,08; 129,01; 126,61; 61,13; 32,30. **MS** (ESI⁺): m/z 251,04 ([M+Na⁺]).

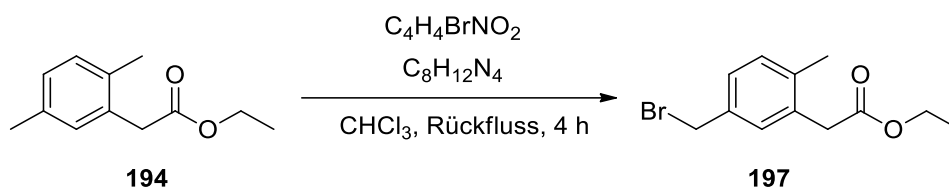
4-Bromomethylphenyllessigsäuremethylester (196)



Darstellung nach **AAV 2** aus 4-Methylphenyllessigsäureethylester (**174**; 0,5 g; 2,8 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,5 g; 2,8 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,28 g; 0,28 mmol; 0,1 Äq.)

in CHCl_3 (5 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **196** als farbloses Öl (0,5 g; 67 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,49$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,21$ (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,13 (d; $J = 7,1$ Hz; 2H); 4,34 (s; 2H); 3,53 (s; 3H); 3,47 (s; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,26$; 136,59; 134,60; 129,79; 129,31; 61,16; 41,10; 33,25. **MS** (ESI⁺): m/z 265,06 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

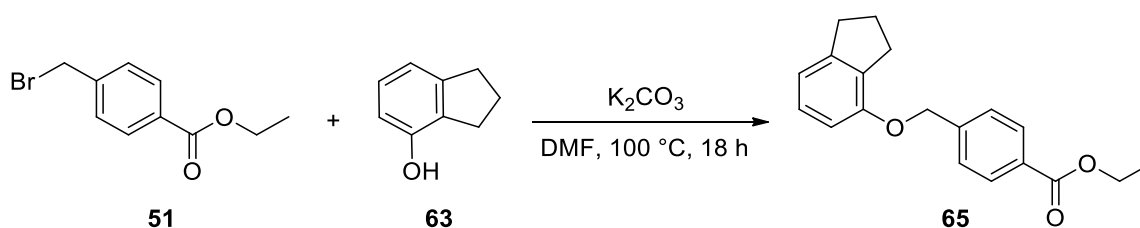
5-Bromomethyl-2-methylphenylelessigsäureethylester (**197**)



Darstellung nach **AAV 2** aus 2,5-Dimethylphenylelessigsäureethylester (**194**; 0,6 g; 3,0 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,55 g; 3,0 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,05 g; 0,3 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl_3 (5 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **197** als ein farbloses Öl (0,2 g; 24%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,55$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,22$ (m; 2H); 7,15 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 4,47 (s; 2H); 4,16 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 3,62 (s; 2H); 2,31 (s; 3H); 1,26 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,18$; 137,39; 135,57; 133,42; 130,84; 130,81; 128,01; 60,91; 39,14; 33,46; 19,39; 4,19. **MS** (ESI⁺): m/z 293,00 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

5.5.3 Darstellung der Ether

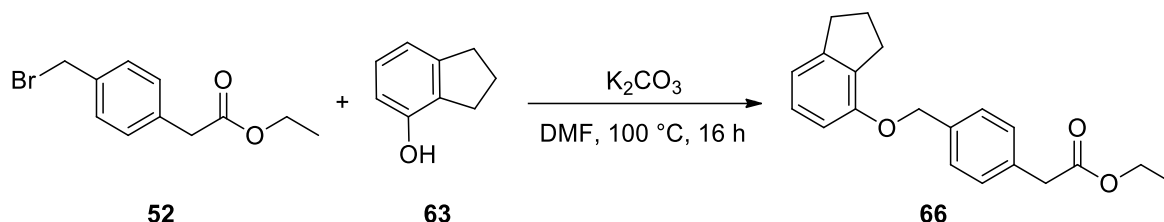
4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (**65**)



Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Bromomethyl)benzoesäureethylester (**51**; 0,5 g; 2,1 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**, 0,28 g; 2,1 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,57 g; 4,2 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (5,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **65** als farbloses Öl (0,59 g; 97 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,45$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,97$ (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,41 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,00 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,79 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H); 6,58 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,06 (s; 2H); 4,30 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,91 – 2,81 (m; 4H); 2,00 (p; $J = 7,5$ Hz;

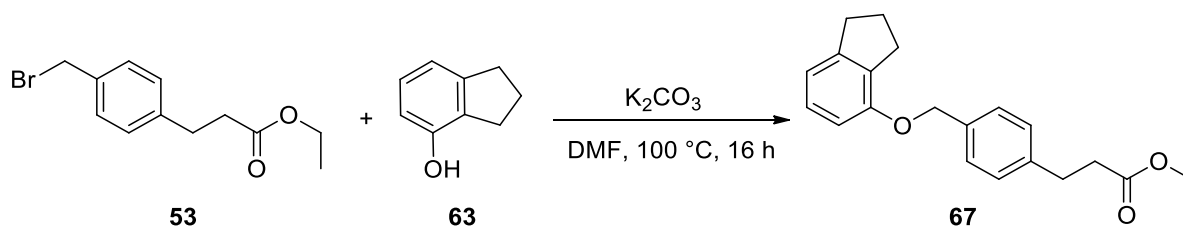
2H); 1,31 (t; $J = 7,6$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,53; 155,09; 146,65; 142,79; 132,39; 130,00; 129,95; 127,58; 126,78; 117,54; 109,31; 69,26; 61,07; 33,39; 29,65; 25,05; 14,46$. **MS** (ESI+): m/z 297,38 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäureethylester (66)



Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)phenyllessigsäureethylester (**52**; 0,3 g, 1,2 mmol, 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,16 g; 1,2 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,32 g, 2,3 mmol, 2,0 eq) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **66** als farbloses Öl (0,10 g; 28 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,47$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,26$ (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,17 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 6,96 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,74 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H); 6,57 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,93 (s; 2H); 4,03 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 3,48 (s; 2H); 2,85 – 2,76 (m; 4H); 1,94 (p; $J = 7,0$ Hz; 2H); 1,13 (t; $J = 7,2$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,51; 155,29; 146,34; 136,41; 133,65; 132,23; 129,39; 127,47; 127,39; 117,19; 109,25; 69,46; 60,87; 41,13; 33,30; 29,58; 24,95; 14,21$. **MS** (ESI+): m/z 370,36 ($[\text{M}+\text{K}^+]$).

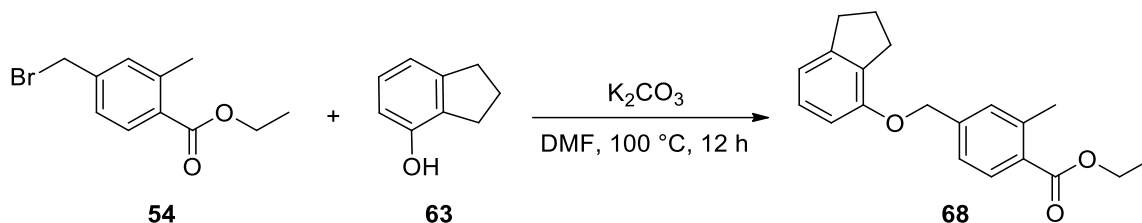
4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylpropansäureethylester (67)



Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)phenylpropansäureethylester (**53**; 0,8 g; 3,0 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,4 g; 3,0 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,8 g; 6,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (6,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **67** als farbloses Öl (0,43 g, 44 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,54$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,26$ (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 7,12 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,00 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,77 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,61 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,96 (s; 2H); 4,04 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,90 – 2,80 (m; 6H); 2,53 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 1,98 (p; $J = 7,4$ Hz; 2H); 1,14 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta =$

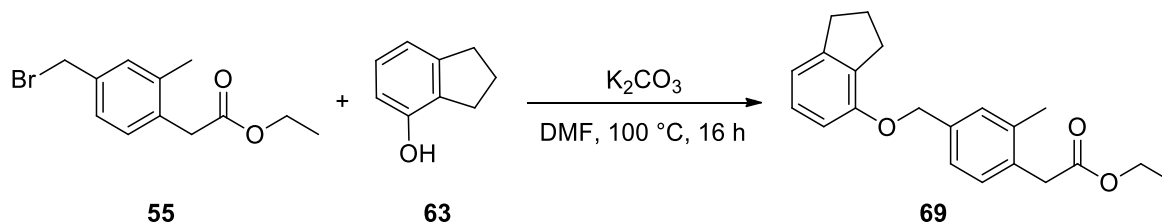
172,88; 155,34; 146,37; 140,15; 135,54; 132,30; 128,47; 128,25; 127,43; 117,16; 109,28; 69,62; 60,45; 35,93; 33,31; 30,73; 29,58; 24,96; 14,25. **MS** (ESI+): m/z 325,18 ([M+Na⁺]).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylbenzoesäureethylester (**68**)



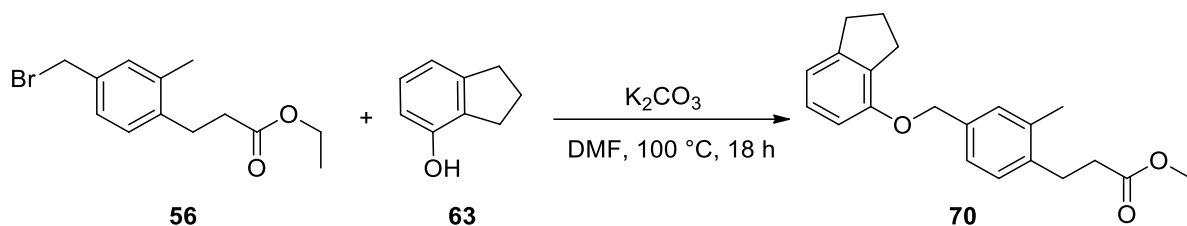
Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)-2-methylbenzoesäureethylester (**54**; 0,3 g; 1,2 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,16 g, 1,2 mmol, 1,0 eq) und K₂CO₃ (0,32 g; 2,3 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **68** als farbloses Öl (0,15 g, 41%) erhalten wurde. R_f(Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,46. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,85 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,51 (s; 1H); 7,06 (m; 1H); 6,99 (d; *J* = 7,72 Hz; 1H); 6,78 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 6,65 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 5,40 (s; 2H); 4,25 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 2,89 (m; 4H); 2,33 (s; 3H); 2,02 (p; *J* = 7,4 Hz; 2H); 1,29 (t; *J* = 7,7 Hz; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 169,87; 154,99; 146,86; 139,69; 137,05; 134,84; 130,07; 129,04; 127,03; 126,74; 125,30; 118,31; 110,51; 72,21; 61,28; 33,21; 29,19; 27,45; 21,07; 14,70. **MS** (ESI+): m/z 333,21 ([M+Na⁺]).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyllessigsäureethylester (**69**)



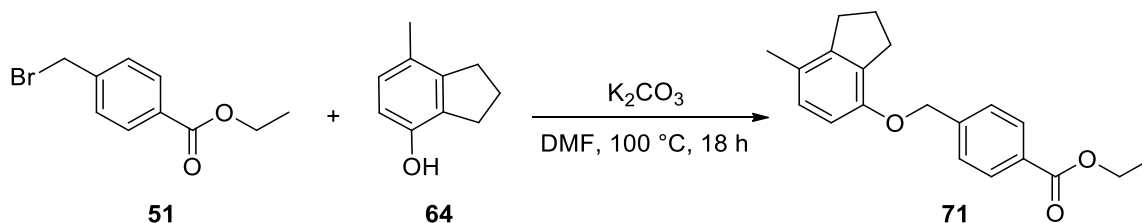
Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)-2-methylphenyllessigsäureethylester (**55**; 0,26 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,13 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) und K₂CO₃ (0,27 g; 2,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **69** farbloses Öl (0,07 g; 23 %) erhalten wurde. R_f(Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,62. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,21 – 7,11 (m; 3H); 7,01 (t; *J* = 7,7 Hz; 1H); 6,78 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 6,62 (d; *J* = 8,3 Hz; 1H); 4,95 (s; 2H); 4,07 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,55 (s; 2H); 2,85 (t; *J* = 7,5 Hz; 4H); 2,25 (s; 3H); 2,00 (p; *J* = 7,5 Hz; 2H); 1,17 (t; *J* = 7,5 Hz; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 171,55; 155,48; 146,46; 137,13; 136,70; 134,40; 132,52; 130,43; 129,29; 127,54; 125,09; 117,24; 109,37; 69,70; 50,78; 39,16; 33,40; 29,68; 25,05; 19,78; 14,30. **MS** (ESI+): m/z 325,19 ([M+H⁺]).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylpropansäureethylester (70)



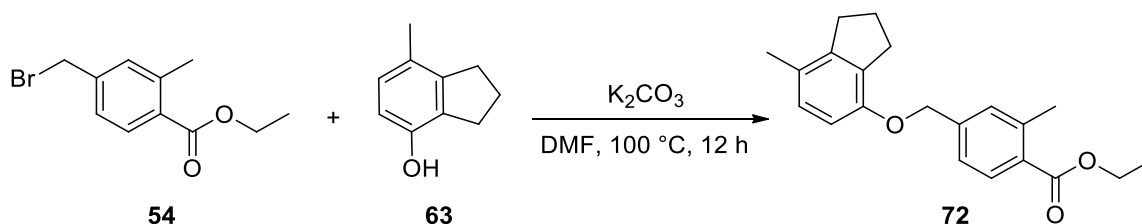
Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)-2-methylphenylpropansäureethylester (**56**; 0,09 g; 0,33 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,045 g; 0,33 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,09 g; 0,66 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **70** farbloses Öl (0,04 g; 35 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,56. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,16 (s; 1H); 7,07 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,06 – 7,00 (m; 2H); 6,80 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,70 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 4,96 (s; 2H); 4,04 (q; J = 7,4 Hz; 2H); 2,90 (t; J = 7,6 Hz; 4H); 2,96 – 2,83 (m; 4H); 2,56 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 2,25 (s; 3H); 1,98 (p; J = 7,5 Hz; 2H); 1,13 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 173,11; 155,49; 146,51; 136,51; 136,14; 134,82; 132,35; 130,34; 129,35; 129,30; 127,59; 117,33; 109,24; 68,57; 60,51; 35,85; 33,40; 29,70; 27,33; 25,05; 21,13; 14,31. **MS** (ESI+): m/z 361,30 ($[M+Na]^+$).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (71)



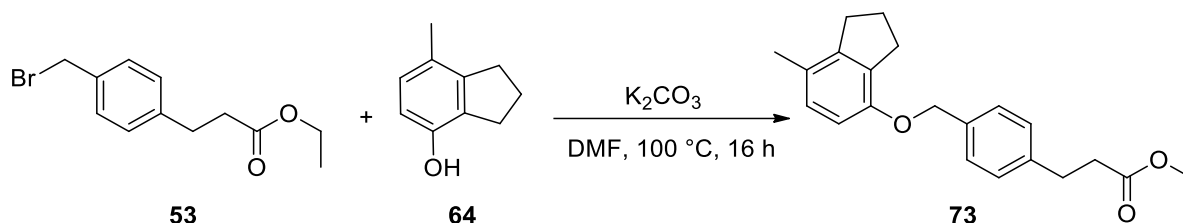
Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)benzoesäureethylester (**51**; 0,8 g; 3,29 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,49 g; 3,3 mmol, 1,0 eq) and K_2CO_3 (0,9 g; 6,6 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (6,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **71** farbloses Öl (0,45 g; 44%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,68. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,97 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 7,41 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 6,80 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,51 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 5,04 (s; 2H); 4,30 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,88 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,77 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,12 (s; 3H); 2,02 (p; J = 7,5 Hz; 2H); 1,31 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 166,57; 153,20; 145,23; 143,03; 132,02; 129,93; 129,89; 127,94; 126,73; 126,68; 109,79; 69,44; 61,07; 32,11; 29,99; 24,63; 18,53; 14,46. **MS** (ESI+): m/z 311,24 ($[M+H]^+$).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylbenzoesäureethylester (72)



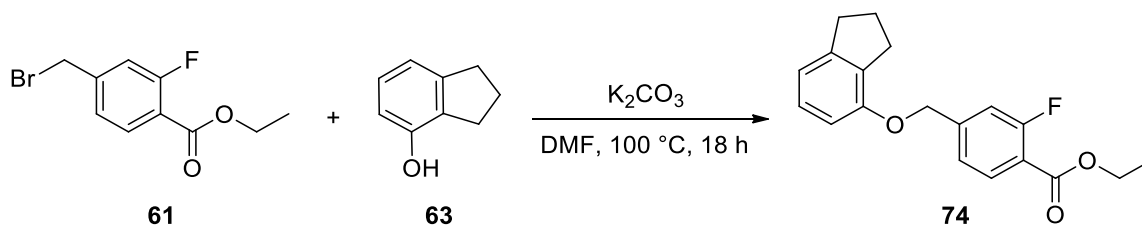
Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)-2-methylbenzoesäureethylester (**54**; 0,63 g; 2,5 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,37 g; 2,5 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,38 g; 5,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (6,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **72** als farbloses Öl (0,24 g; 30%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,46. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,85 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,51 (s; 1H); 7,06 (m; 1H); 6,99 (d; J = 7,72 Hz; 1H); 6,78 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 6,65 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 5,40 (s; 2H); 4,25 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,89 (m; 4H); 2,33 (s; 3H); 2,21 (s; 3H); 2,02 (p; J = 7,4 Hz; 2H); 1,29 (t; J = 7,7 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 169,87; 154,99; 146,86; 139,69; 137,05; 134,84; 130,07; 129,04; 127,03; 126,74; 125,30; 118,31; 110,51; 72,21; 61,28; 33,21; 29,19; 27,45; 21,07; 19,35; 14,70. **MS** (ESI+): m/z 347,13 ($[M+Na^+]$).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylpropansäureethylester (73)



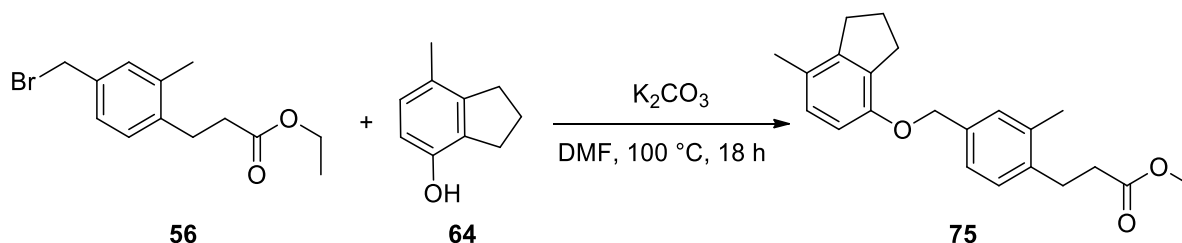
Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)phenylpropansäureethylester (**53**; 0,45 g; 1,7 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**, 0,25 g; 1,7 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,46 g; 3,4 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (4,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **73** als farbloses Öl (0,21 g, 38%) erhalten wurde. R_f (Hexane/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,55. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,13 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 6,81 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,55 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 4,95 (s; 2H); 4,05 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,91 – 2,83 (m; 4H); 2,76 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,54 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,11 (s; 3H); 2,00 (p; J = 7,5 Hz; 2H); 1,16 (t; J = 7,5 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 173,01; 153,55; 145,16; 140,18; 135,83; 132,05; 128,59; 127,90; 127,52; 126,37; 109,87; 69,90; 60,56; 36,05; 32,12; 30,83; 30,01; 24,64; 18,54; 14,38. **MS** (ESI+): m/z 339,18 ($[M+H^+]$).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorbenzoesäureethylester (**74**)



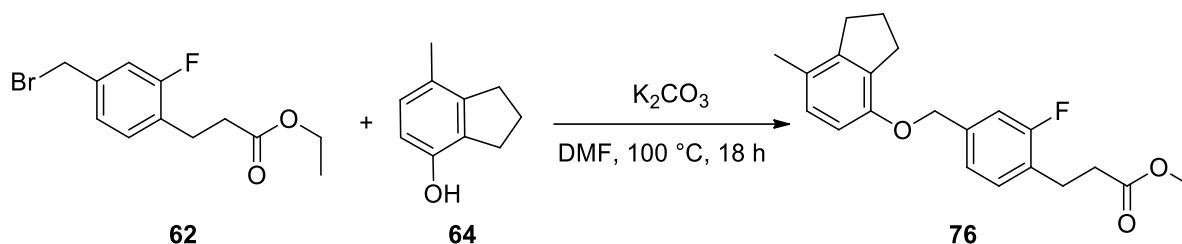
Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Bromomethyl)-2-fluorbenzoesäureethylester (**61**; 0,1 g; 0,38 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,05 g 0,38 mmol, 1,0 eq) und K_2CO_3 (0,1 g; 0,76 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **74** als farbloses Öl (0,30 g; 25%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,53. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,86 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 7,17 – 7,13 (m; 2H); 7,00 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,80 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 6,55 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 5,03 (s; 2H); 4,31 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,90 – 2,83 (m; 4H); 2,01 (p; J = 7,5 Hz; 2H); 1,32 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 164,26 (d; J = 3,9 Hz); 162,14 (d; J = 260,2 Hz); 154,68; 146,67; 145,17 (d; J = 8,4 Hz); 143,57; 132,26; 127,51; 121,86 (d; J = 3,3 Hz); 118,12 (d; J = 10,0 Hz); 117,65; 115,08 (d; J = 23,4 Hz); 109,10; 68,35 (d; J = 1,2 Hz); 61,30; 33,26; 29,52; 24,93; 14,27. **MS** (ESI+): m/z 315,24 ([M+H⁺]).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylpropansäureethylester (**75**)



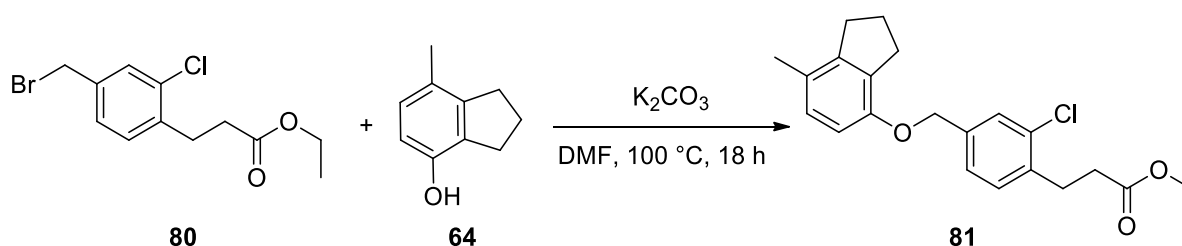
Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Bromomethyl)-2-methylphenylpropansäureethylester (**56**; 0,09 g; 0,33 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,049 g; 0,33 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,09 g, 0,66 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **75** als farbloses Öl (0,04 g; 35 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,62. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,26 (s; 1H); 7,18 – 7,10 (m; 2H); 6,96 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,74 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 5,04 (s; 2H); 4,14 (q; J = 7,4 Hz; 2H); 3,10 (t; J = 7,6 Hz; 4H); 2,96 – 2,83 (m; 4H); 2,66 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,36 (s; 3H); 2,24 (s; 3H); 2,09 (p; J = 7,5 Hz; 2H); 1,24 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 173,11; 155,49; 146,51; 136,51; 136,14; 134,82; 132,35; 130,34; 129,35; 129,30; 127,59; 117,33; 109,24; 68,57; 60,51; 35,85; 33,40; 29,70; 27,33; 25,05; 21,13; 19,26; 14,31. **MS** (ESI+): m/z 391,28 ([M+K⁺]).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylpropansäureethyl-ester (76)



Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)-2-fluorphenylpropansäureethylester (**62**; 0,13 g; 0,43 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,06 g; 0,43 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,12 g; 0,86 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **76** als farbloses Öl (0,09 g; 56 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,55$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,11$ (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,06 – 6,99 (m; 2H); 6,80 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,51 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,92 (s; 2H); 4,04 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,94 – 2,82 (m; 4H); 2,76 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,53 (t; $J = 7,7$ Hz; 2H); 2,11 (s; 3H); 2,01 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,15 (t; $J = 7,5$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 172,21$; 161,25 (d; $J = 245,7$ Hz); 153,13; 145,08; 138,43 (d; $J = 7,7$ Hz); 131,90; 130,67 (d; $J = 5,5$ Hz); 127,82; 126,66 (d; $J = 16,0$ Hz); 126,48; 122,51 (d; $J = 3,6$ Hz); 114,00 (d; $J = 23,1$ Hz); 109,61; 69,00 (d; $J = 2,0$ Hz); 60,51; 34,43 (d; $J = 1,6$ Hz); 32,01; 29,89; 24,53; 24,46 (d; $J = 2,7$ Hz); 18,44; 14,23. **MS** (ESI+): m/z 379,34 ($[M+Na^+]$).

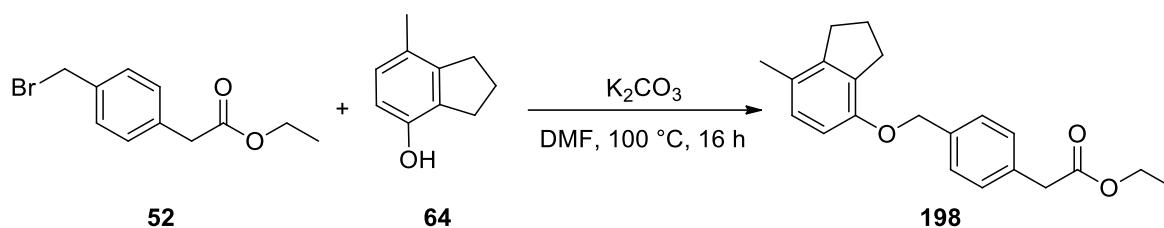
4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-chlorphenylpropansäureethyl-ester (81)



Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)-2-chlorphenylpropansäureethylester (**80**; 0,09 g; 0,28 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,04 g; 0,28 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,08 g; 0,56 mmol; 2,0 eq) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **81** als farbloses Öl (0,06 g; 58%) erhalten. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,52$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,34$ (s; 1H); 7,18 – 7,14 (m; 2H); 6,81 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,52 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,91 (s; 2H); 4,06 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,98 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 2,86 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,76 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,56 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 2,12 (s; 3H); 2,02 (p; $J = 7,6$ Hz;

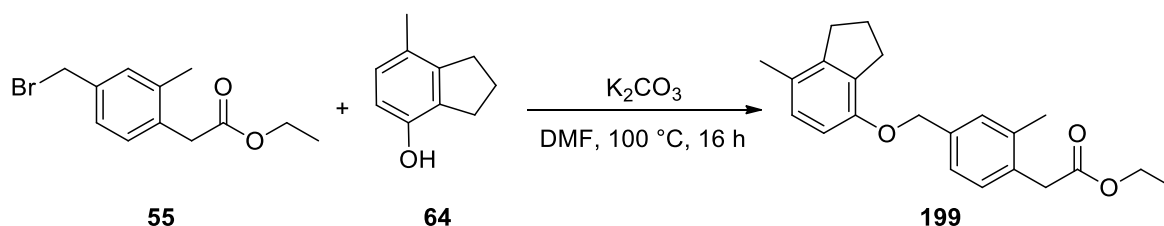
2H); 1,18 (t; $J = 7,8$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 177,78; 153,23; 145,25; 138,16; 137,11; 134,21; 132,06; 130,64; 128,31; 127,95; 126,69; 125,77; 109,77; 69,05; 61,15; 33,61; 32,12; 30,01; 28,55; 24,65; 18,57; 14,66$. **MS** (ESI+): m/z 395,88 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylethylsäureethylester (198)



Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)phenylethylsäureethylester (**52**; 0,3 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,16 g; 1 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,32 g; 2,3 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **198** als farbloses Öl (0,2 g; 54 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,47. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,49$ (d; $J = 7,8$ Hz; 2H); 7,40 (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 6,98 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 6,74 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 5,14 (s; 2H); 4,25 (q; $J = 7,0$ Hz; 2H); 3,71 (s; 2H); 3,06 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,95 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,30 (s; 3H); 2,19 (p; $J = 7,4$ Hz; 2H); 1,35 (t; $J = 7,5$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,52; 153,40; 144,91; 136,61; 133,57; 131,86; 129,36; 127,83; 127,37; 126,23; 109,71; 69,61; 60,88; 41,14; 32,00; 29,91; 24,52; 18,42; 14,20$. **MS** (ESI+): m/z 363,04 ($[\text{M}+\text{K}^+]$).

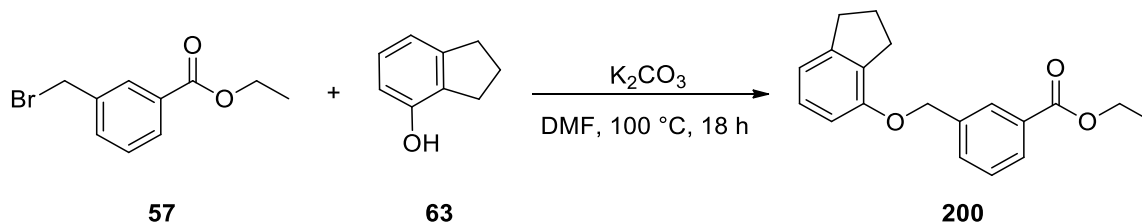
4-(((7-Methyl-2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylethylsäureethylester (199)



Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Brommethyl)-2-methylphenylethylsäureethylester (**55**; 0,26 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.); 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,14 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,26 g; 2,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **199** als farbloses Öl (0,08 g; 26 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,63. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,21 - 7,11$ (m; 3H); 7,01 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,78 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,62 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H); 4,95 (s; 2H); 4,07 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 3,55 (s; 2H); 2,85 (t; $J = 7,5$ Hz; 4H); 2,25 (s; 3H); 2,13 (s; 3H); 2,00 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,17 (t; $J = 7,5$ Hz; 3H). ^{13}C

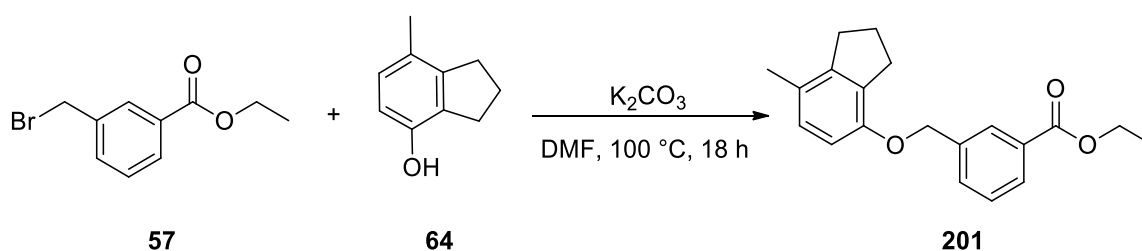
NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 171,55; 155,48; 146,46; 137,13; 136,70; 134,40; 132,52; 130,43; 129,29; 127,54; 125,09; 117,24; 109,37; 69,70; 50,78; 39,16; 33,40; 29,68; 25,05; 19,78; 18,06; 14,30. **MS** (ESI+): m/z 339,18 ([M+H⁺]).

3-(((2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (**200**)



Darstellung nach **AAV 3** aus 3-(Brommethyl)benzoesäureethylester (**57**; 0,5 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,27 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.) und K₂CO₃ (0,57 g; 4,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (5,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **200** als farbloses Öl (0,40 g; 67 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,46. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,03 (s; 1H); 7,91 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,56 (d; J = 7,7 Hz; 1H); 7,37 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 7,01 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 6,79 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 6,61 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 5,05 (s; 2H); 4,31 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,86 (m; 4H); 2,00 (p; J = 7,5 Hz; 2H); 1,32 (t; J = 7,5 Hz; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 166,58; 155,19; 146,62; 138,10; 132,46; 131,62; 130,90; 129,04; 128,71; 128,36; 127,59; 117,51; 109,39; 69,40; 61,16; 33,40; 29,66; 25,06; 14,46. **MS** (ESI+): m/z 297,22 ([M+H⁺]); 319,17 ([M+Na⁺]).

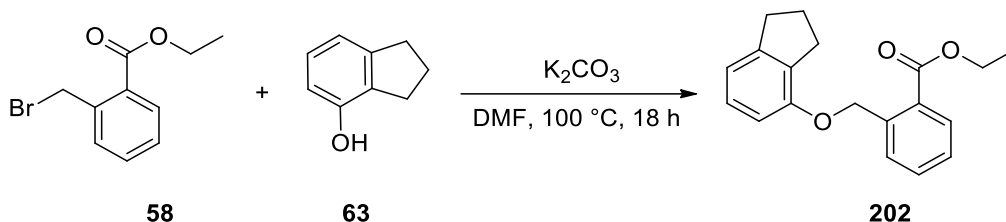
3-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (**201**)



Darstellung nach **AAV 3** aus 3-(Brommethyl)benzoesäureethylester (**57**; 0,5 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,3 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.) und K₂CO₃ (0,57 g; 4,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (5,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **201** als farbloses Öl (0,36 g; 56 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,52. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,5 Hz,

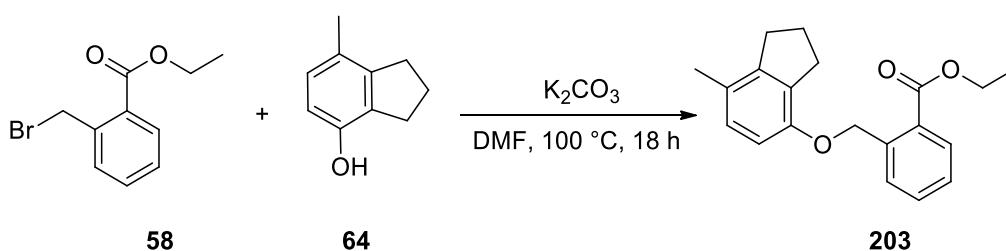
3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.49, 153.18, 145.07, 138.19, 131.97, 131.50, 130.75, 128.87, 128.57, 128.23, 127.83, 126.51, 109.76, 69.45, 61.03, 32.00, 29.88, 24.53, 18.42, 14.34. MS (ESI+): m/z 311.20 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

2-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (202)



Darstellung nach **AAV 3** aus 2-(Brommethyl)benzoesäureethylester (**58**; 0,5 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,27 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,57 g; 4,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (5,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **202** als farbloses Öl (0,40 g; 66 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,68. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,98 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,73 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,49 (t; J = 7,4 Hz; 1H); 7,30 (t; J = 7,3 Hz; 1H); 7,04 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 6,81 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 6,66 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 5,46 (s; 2H); 4,31 (q; J = 7,4 Hz; 2H); 2,98 – 2,83 (m; 4H); 2,05 (p, J = 7,5 Hz, 2H); 1,33 (t; J = 7,5 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 167,18; 153,37; 145,01; 140,37; 132,59; 131,76; 130,73; 128,07; 127,98; 127,21; 127,10; 126,28; 109,71; 68,14; 61,13; 32,13; 30,03; 24,66; 14,42. MS (ESI+): m/z 297,21 ($[\text{M}+\text{H}^+]$), 319,16 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

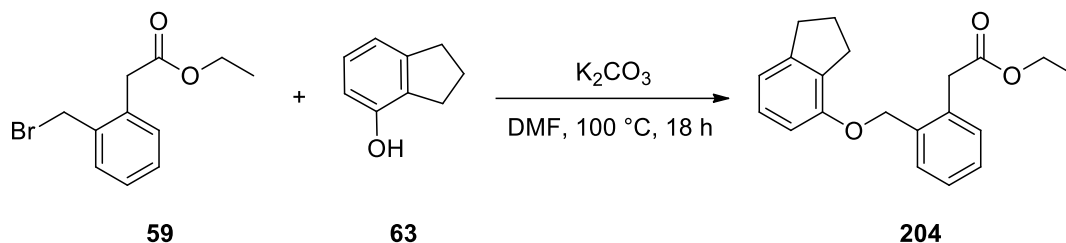
2-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (203)



Darstellung nach **AAV 3** aus 2-(Brommethyl)benzoesäureethylester (**58**; 0,5 g; 2,0 mmol; 1,0 eq), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,3 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,57 g; 4,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (5,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **203** als farbloses Öl (0,26 g; 40%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,69. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,04 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,80 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 7,55 (t; J = 7,6 Hz; 1H); 7,37 (t; J = 7,6 Hz; 1H); 6,90 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,65 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 5,50 (s; 2H); 4,38 (q; J = 7,1 Hz; 1H); 3,02 (t; J = 7,5 Hz; 1H); 2,87 (t; J = 7,4 Hz; 1H); 2,21 (s; 3H); 2,12 (p; J = 7,5 Hz; 2H); 1,40 (t;

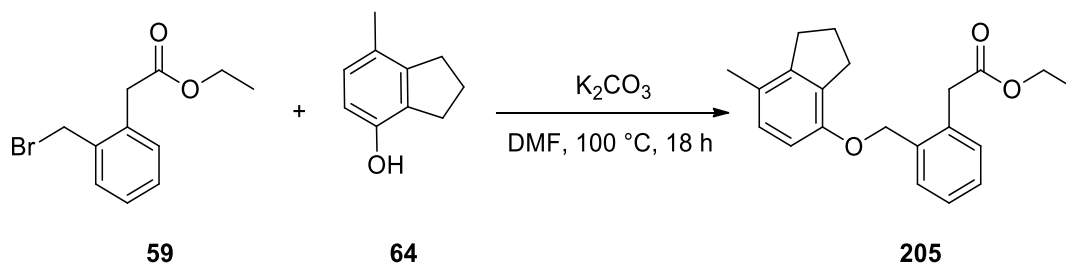
$J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 167,18; 153,37; 145,01; 140,37; 132,59; 131,76; 130,73; 128,07; 127,98; 127,21; 127,10; 126,28; 109,71; 68,14; 61,13; 32,13; 30,03; 24,66; 18,53; 14,42$. **MS** (ESI+): m/z 311,19 ($[\text{M}+\text{H}^+]$); 333,19 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

2-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäureethylester (204)



Darstellung nach **AAV 3** aus 2-(Brommethyl)phenyllessigsäureethylester (**59**; 0,2 g; 0,8 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,1 g; 0,8 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,22 g; 1,6 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **204** als farbloses Öl (0,12 g; 48 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,53$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,43$ (d; $J = 4,6$ Hz; 1H); 7,30 – 7,22 (m; 2H); 7,18 – 7,02 (m; 2H); 6,84 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,71 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,09 (s; 2H); 4,09 (q; $J = 7,5$ Hz; 2H); 3,72 (s; 2H); 2,92 – 2,82 (m; 4H); 2,03 (p; $J = 7,7$ Hz; 1H); 1,17 (t; $J = 7,2$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,45; 155,26; 146,42; 135,90; 133,00; 132,28; 130,78; 129,05; 128,34; 127,56; 117,33; 109,23; 68,34; 60,96; 38,52; 33,35; 29,60; 24,99; 14,37$. **MS** (ESI+): m/z 311,24 ($[\text{M}+\text{H}^+]$); 333,22 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

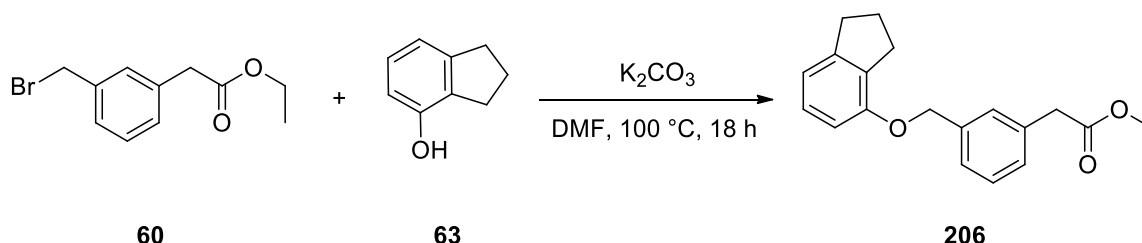
2-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäureethylester (205)



Darstellung nach **AAV 3** aus 2-(Brommethyl)phenyllessigsäureethylester (**59**; 0,13 g; 0,5 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,07 g; 0,5 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,14 g; 1,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **205** als farbloses Öl (0,05 g; 30%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,56$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,38$ (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,22 – 7,15 (m; 3H); 6,81 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,57 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,99 (s; 2H); 4,00 (q; $J = 7,9$ Hz; 2H); 3,66 (s; 2H); 2,82 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,74 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,11 (s; 3H); 1,97 (p; $J = 7,1$ Hz; 2H); 1,11 (t; $J = 7,1$

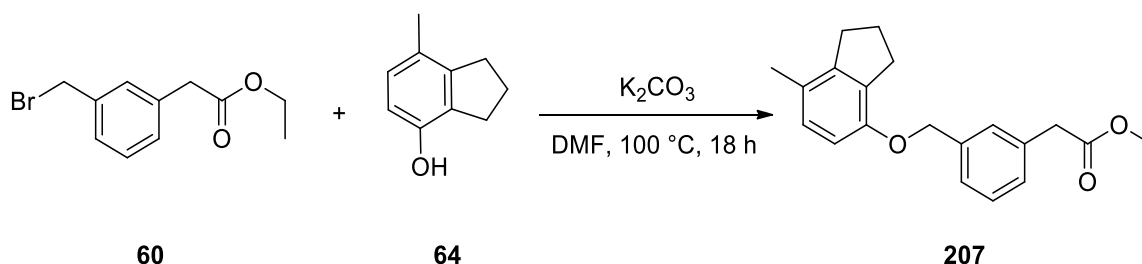
Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171,48; 153,35; 145,00; 136,05; 132,97; 131,91; 130,72; 129,03; 128,24; 127,89; 127,52; 126,40; 109,68; 68,47; 60,89; 38,48; 32,04; 29,91; 24,60; 18,47; 14,23. **MS** (ESI+): m/z 325,20 ($[\text{M}+\text{H}^+]$); 347,21 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

3-(((2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylethylsäureethylester (206)



Darstellung nach **AAV 3** aus 3-(Brommethyl)phenylethylsäureethylester (**59**; 0,26 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,13 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,28 g; 2,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (5,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **206** als farbloses Öl (0,15 g; 48 %). R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,47. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,27 – 7,20 (m; 3H); 7,12 (d; J = 7,1 Hz; 1H); 6,98 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 6,76 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 6,59 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 4,96 (s; 2H); 4,04 (q; J = 7,4 Hz; 2H); 3,52 (s; 2H); 2,83 (m; 4H); 1,97 (p; J = 7,7 Hz; 2H); 1,14 (t; J = 7,5 Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171,56; 155,34; 146,41; 138,00; 134,45; 132,32; 128,78; 128,70; 128,37; 128,37; 125,93; 117,26; 109,35; 69,61; 60,94; 41,44; 33,35; 29,62; 25,01; 14,15. **MS** (ESI+): m/z 311,21 ($[\text{M}+\text{H}^+]$); 333,18 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

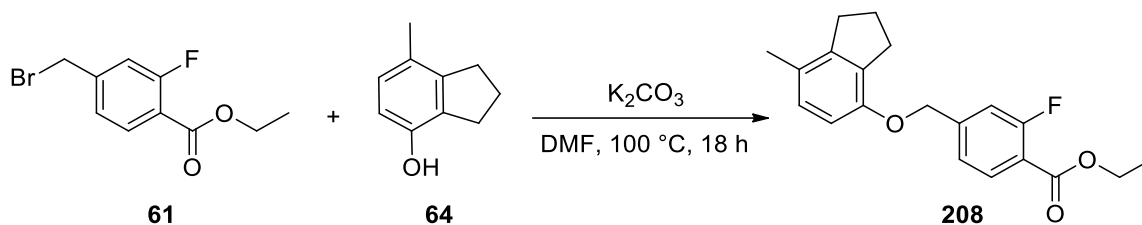
3-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylethylsäureethylester (207)



Darstellung nach **AAV 3** aus 3-(Brommethyl)phenylethylsäureethylester (**59**; 0,45 g; 1,7 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,26 g; 1,7 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,48 g; 3,4 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (4,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **207** als farbloses Öl (0,23 g; 40%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,48. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,27 – 7,21 (m; 3H); 7,12 (d; J = 7,2 Hz; 1H); 6,79 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,53 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 4,94 (s; 2H); 4,05 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 3,52 (s; 2H); 2,86 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,74 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,10 (s; 3H); 1,98 (p; J = 7,5 Hz; 1H); 1,15 (t; J = 7,1 Hz;

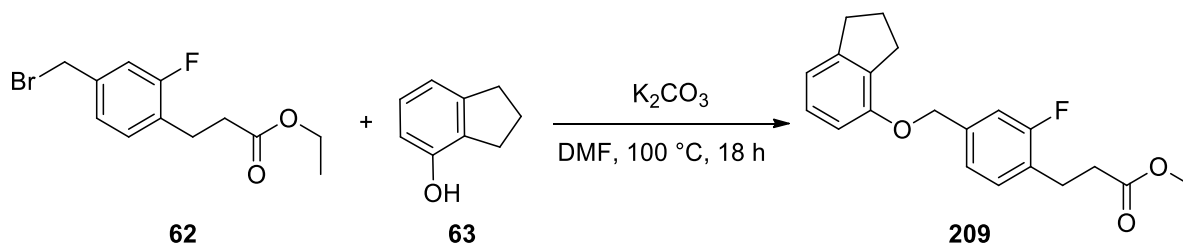
3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171,57; 153,44; 144,98; 138,18; 134,41; 131,95; 128,75; 128,63; 128,03; 127,86; 126,33; 125,92; 109,82; 69,85; 60,92; 41,45; 32,05; 29,95; 24,58; 18,46; 14,23. **MS** (ESI+): m/z 325,20 ($[\text{M}+\text{H}^+]$); 347,21 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorbenzoesäureethylester (208)



Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Bromomethyl)-2-fluorbenzoesäureethylester (**61**; 0,3 g; 1,1 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,17 g; 1,1 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,32 g; 2,2 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **208** als farbloses Öl (0,15 g; 39 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,54$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,86 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,17 – 7,15 (m; 2H); 6,81 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,48 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,02 (s; 2H); 4,32 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,89 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,78 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,12 (s; 3H); 2,03 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,32 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 164,27 (d; $J = 3,9$ Hz); 162,20 (d; $J = 260,24$ Hz); 152,78; 145,39 (d; $J = 8,5$ Hz); 145,24; 132,25; 131,88; 127,85; 126,80; 121,81 (d; $J = 3,5$ Hz); 118,05 (d; $J = 10,0$ Hz); 115,07 (d; $J = 23,1$ Hz); 109,54; 68,52 (d; $J = 1,2$ Hz); 61,27; 31,98; 29,85; 24,50; 18,41; 14,26. **MS** (ESI+): m/z 329,26 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

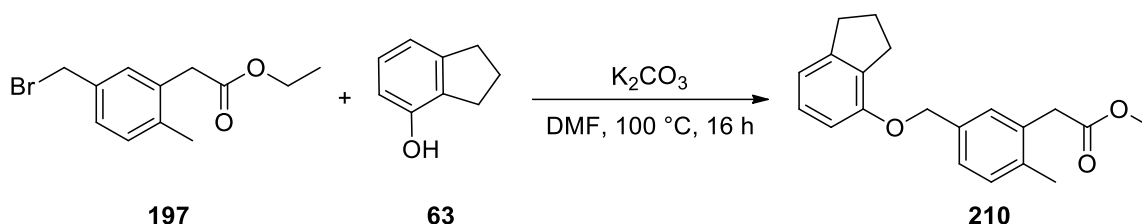
4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorphenylpropansäureethylester (209)



Darstellung nach **AAV 3** aus 4-(Bromomethyl)-2-fluorphenylpropansäureethylester (**62**; 0,13 g; 0,43 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,06 g; 0,43 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,12 g; 0,86 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **209** als farbloses Öl (0,09 g; 63 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,54$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,12 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,05 – 7,01 (m; 2H); 6,99 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,78 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,58 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,95 (s; 2H); 4,04 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,89 (t; $J =$

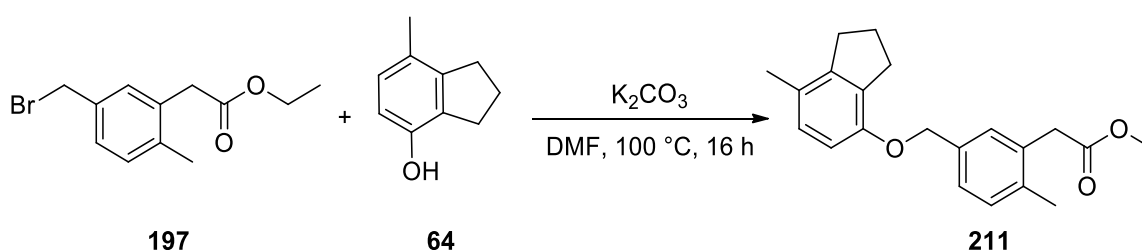
7,8 Hz; 2H); 2,84 (t; $J = 7,5$ Hz; 4H); 2,54 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 2,00 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,15 (t; $J = 7,0$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 172,73$; 161,23 (d; $J = 245,7$ Hz); 155,01; 146,49; 138,21 (d; $J = 7,7$ Hz); 132,26; 130,69 (d; $J = 5,5$ Hz); 127,46; 126,71 (d; $J = 16,0$ Hz); 122,51 (d; $J = 3,6$ Hz); 117,36; 114,00 (d; $J = 23,1$ Hz); 109,15; 68,83 (d; $J = 2,0$ Hz); 60,53; 34,43 (d; $J = 1,7$ Hz); 33,29; 29,55; 24,95; 24,46 (d; $J = 2,8$ Hz); 14,22. **MS** (ESI+): m/z 365,30 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

5-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylessigsäureethylester (210)



Darstellung nach **AAV 3** aus 5-(Brommethyl)-2-methylphenylessigsäureethylester (**197**; 0,09 g; 0,3 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,04 g; 0,3 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,09 g; 0,6 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **210** als farbloses Öl (0,05 g; 49 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,54$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,20 - 7,16$ (m; 2H); 7,11 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 7,01 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,78 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,63 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 4,96 (s; 2H); 4,08 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 3,56 (s; 2H); 2,84 (t; $J = 7,5$ Hz; 4H); 2,24 (s; 3H); 1,99 (p; $J = 7,1$ Hz; 2H); 1,17 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 171,42$; 155,37; 146,33; 136,40; 135,34; 133,03; 132,29; 130,50; 129,10; 127,41; 126,30; 117,11; 109,29; 69,59; 60,83; 39,33; 33,29; 29,56; 24,93; 19,37; 14,19. **MS** (ESI+): m/z 347,25 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

5-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylessigsäureethylester (211)

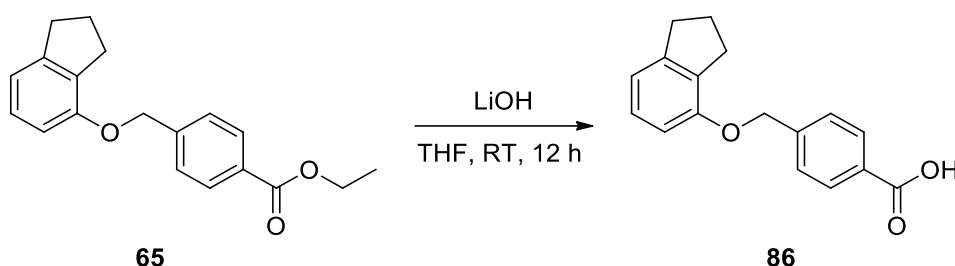


Darstellung nach **AAV 3** aus 5-(Brommethyl)-2-methylphenylessigsäureethylester (**197**; 0,09 g; 0,3 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,05 g; 0,3 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,09 g; 0,6 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **211** als farbloses Öl (0,03 g; 28 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} =$

87,5:10,5:2) = 0,56. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,20 – 7,14 (m; 2H); 7,09 (d; *J* = 7,7 Hz; 1H); 6,81 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 6,56 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 4,93 (s; 2H); 4,07 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,55 (s; 2H); 2,86 (t; *J* = 7,5 Hz; 2H); 2,76 (t; *J* = 7,5 Hz; 2H); 2,23 (s; 3H); 2,12 (s; 3H); 2,00 (p; *J* = 7,1 Hz; 2H); 1,17 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 171,44; 153,48; 144,91; 136,33; 135,54; 132,99; 131,93; 130,48; 129,09; 127,78; 126,25; 109,79; 69,77; 60,83; 39,35; 32,00; 29,90; 24,52; 19,37; 18,42; 14,19. **MS** (ESI+): *m/z* 339,25 ([M+H⁺]).

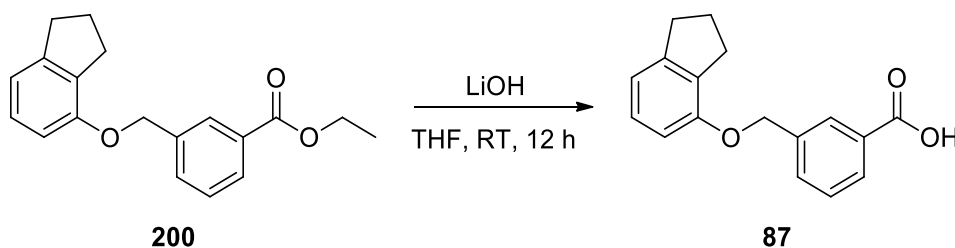
5.5.4 Esterspaltung zu Endsubstanzen

4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäure (86)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethyl-ester (**65**; 0,3 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) in THF (3,0 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 5,1 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus *n*-Hexan, wobei **86** als farbloser Feststoff (0,19 g; 70%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,54. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,96 (d; *J* = 7,9 Hz; 2H); 7,55 (d; *J* = 7,8 Hz; 2H); 7,06 (t; *J* = 7,7 Hz; 1H); 6,83 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 6,77 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 5,19 (s; 2H); 2,85 (q; *J* = 7,0 Hz; 4H); 2,01 (p; *J* = 7,3 Hz; 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 166,91; 154,32; 145,45; 142,36; 131,00; 129,89; 129,26; 127,36; 126,82; 116,83; 109,36; 68,17; 32,47; 28,89; 24,25. **HRMS** (MALDI): *m/z* berechnet 269,11722 für C₁₇H₁₇O₃; gefunden: 269,11712 ([M+H⁺]).

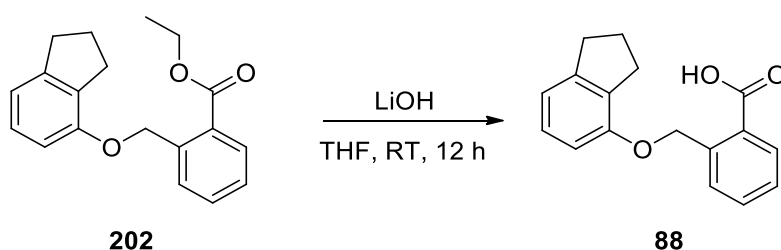
3-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäure (87)



Darstellung nach **AAV 4** aus 3-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethyl-ester (**200**; 0,087 g; 0,29 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-

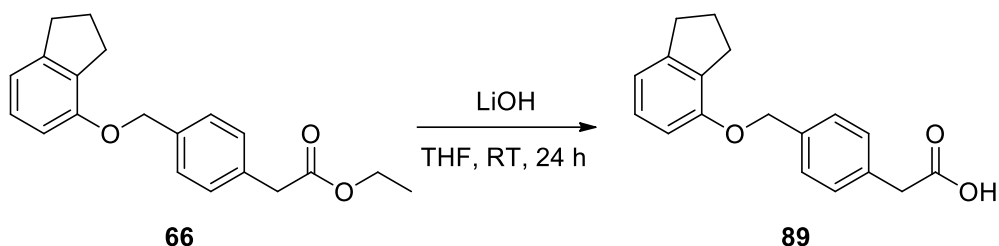
Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,47 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **87** als farbloser Feststoff (0,065 g, 82 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,68$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,80$ (s; 1H); 8,04 (s; 1H); 7,90 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,68 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,51 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,07 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,83 (d; $J = 7,45$ Hz; 2H); 6,81 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,18 (s; 2H); 2,93 – 2,74 (m; 4H); 2,00 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 167,15$; 154,58; 145,61; 138,08; 131,54; 131,18; 130,95; 128,71; 128,54; 127,94; 127,53; 116,98; 109,61; 68,43; 32,65; 29,08; 24,42. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 291,09923 für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 291,09925 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

2-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäure (**88**)



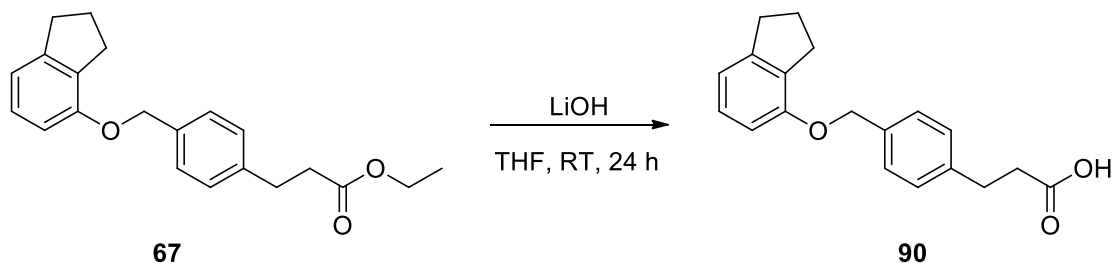
Darstellung nach **AAV 4** aus 2-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (**202**; 0,181 g; 0,61 mmol; 1,0 Äq.) in THF (5 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 3,05 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **88** als farbloser Feststoff (0,074 g; 45 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,59$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s; 1H); 7,97 – 7,86 (m; 1H); 7,67 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,61 (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,45 (t; $J = 8,1$ Hz; 1H); 7,09 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,85 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 6,71 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 5,46 (s; 2H); 2,98 – 2,72 (m; 4H); 2,03 (p; $J = 6,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 168,21$; 154,67; 145,60; 138,62; 132,04; 131,13; 130,34; 129,41; 127,59; 127,49; 116,87; 109,25; 67,31; 32,67; 29,04; 24,40. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 291,09917 für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 291,09931 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäure (**89**)



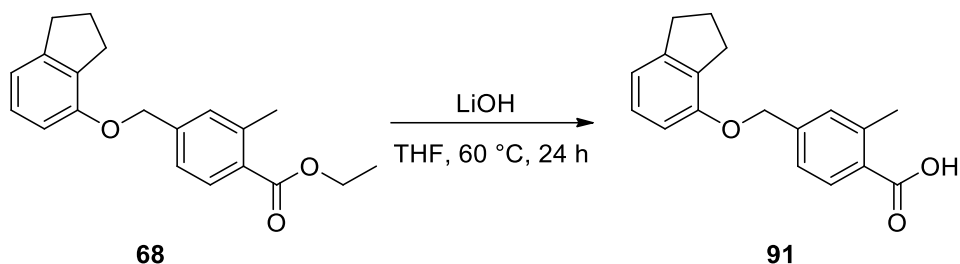
Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäureethylester (**66**; 0,10 g; 0,32 mmol; 1,0 Äq.) in THF (3 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,6 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus *n*-Hexan, wobei **89** als farbloser Feststoff (0,09 g; 98 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,44$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7.40$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 4H), 2.01 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 172.62, 154.74, 145.52, 135.73, 134.47, 131.13, 129.41, 127.50, 127.42, 116.80, 109.50, 68.75, 32.66, 29.10, 24.42, 21.01$. HRMS (MALDI): m/z berechnet 305.11482 für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$, gefunden: 305,11496 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylpropansäure (**90**)



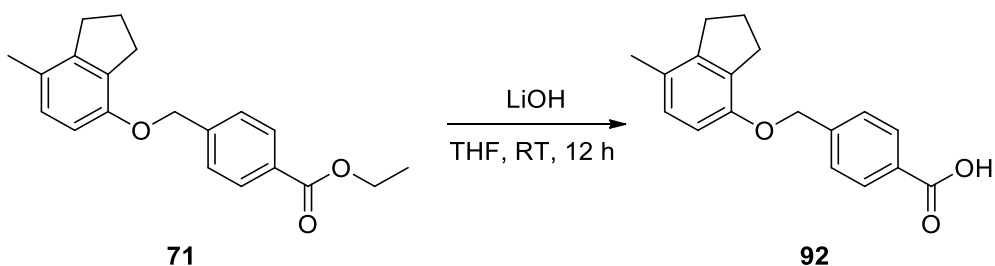
Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylpropansäureethylester (**67**; 0,15 g; 0,46 mmol; 1,0 Äq.) in THF (3 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 2,3 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus *n*-Hexan, wobei **90** als farbloser Feststoff (0,110 g; 80%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,67$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,28$ (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 7,17 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,00 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,75 (d, $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,72 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,99 (s; 2H); 2,80 – 2,71 (m; 6H); 2,47 (t; $J = 7,6$ Hz; 2H); 1,92 (p; $J = 7,4$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 173,78; 154,82; 145,56; 140,41; 135,12; 131,18; 128,31; 127,55; 127,50; 116,82; 109,52; 68,84; 35,19; 32,72; 30,10; 29,15; 24,48$. HRMS (MALDI): m/z berechnet 319,13047 für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 319,13094 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylbenzoesäure (91)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylbenzoesäureethyl-ester (**68**; 0,12 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) in THF (3,0 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,9 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **91** als farbloser Feststoff (0,08 g; 87 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,60. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,84 (d; J = 5,2 Hz; 1H); 7,36 (s; 1H); 7,34 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,07 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 6,83 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 6,78 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 5,14 (s; 2H); 2,85 (m; 4H); 2,54 (s; 3H); 2,01 (p; J = 7,5 Hz; 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO- d_6) δ = 168,26; 154,70; 145,63; 141,28; 139,27; 131,18; 130,52; 130,01; 129,64; 127,60; 124,39; 116,94; 109,54; 68,32; 32,67; 29,10; 24,46; 21,64. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 305,11482 für $C_{18}H_{18}O_3Na$; gefunden: 305,11494 ($[M+Na^+]$).

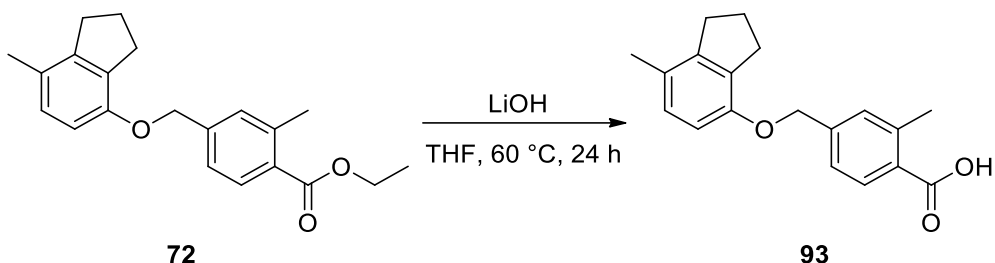
4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäure (92)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((7-Methyl-2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (**71**; 0,40 g; 1,3 mmol; 1,0 Äq.) in THF (3 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 6,4 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **92** als farbloser Feststoff (0,30 g; 82 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,63. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,95 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 7,53 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 6,86 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,68 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 5,15 (s; 2H); 2,85 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 2,77 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 2,12 (s; 3H); 2,01 (p; J = 7,5 Hz; 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO- d_6) δ = 167,09; 152,54; 144,24; 142,73; 130,78;

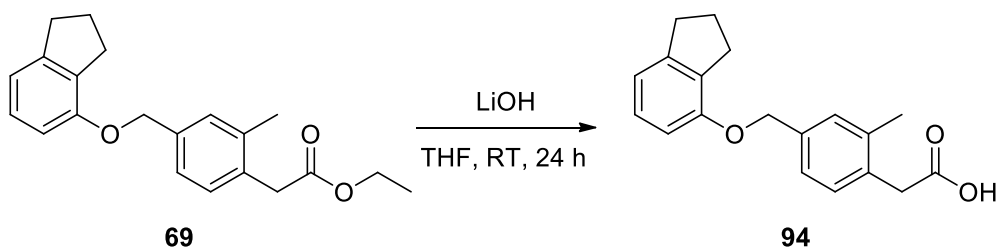
129,97; 129,41; 127,79; 126,95; 125,54; 109,86; 68,38; 31,35; 29,44; 23,97; 18,05. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 283,13287 für $C_{18}H_{19}O_3$; gefunden: 283,13291 ($[M+H^+]$).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylbenzoesäure (**93**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylbenzoesäureethyl-ester (**72**; 0,048 g; 0,148 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,74 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **93** als farbloser Feststoff (0,030 g; 68 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,36. **1H NMR** (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,83 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,33 (s; 1H); 7,32 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 6,86 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,68 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 5,09 (s; 2H); 2,85 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,77 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 2,52 (s; 3H); 2,13 (s; 3H); 2,01 (p; J = 7,5 Hz; 2H). **^{13}C NMR** (126 MHz, DMSO- d_6) δ = 168,50; 152,64; 144,26; 141,44; 139,23; 130,81; 130,50; 129,97; 129,68; 127,85; 125,54; 124,36; 109,89; 68,39; 31,40; 29,51; 24,06; 21,39; 18,12. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 319,13047 für $C_{19}H_{20}O_3Na$; gefunden: 319,13050 ($[M+Na^+]$).

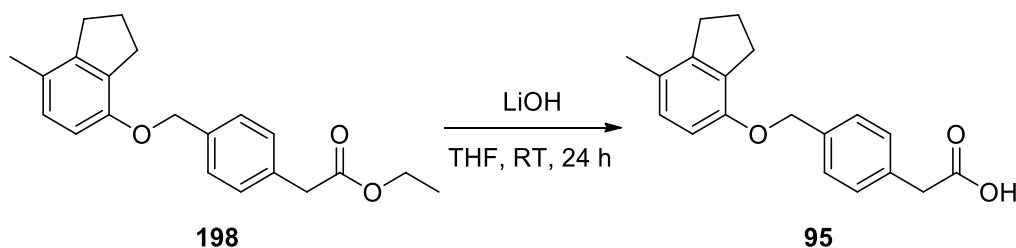
4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyllessigsäure (**94**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyllessigsäureethylester (**69**; 0,05 g; 0,15 mmol; 1,0 Äq.) in THF (3 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,8 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **94** als farbloser Feststoff (0,04 g; 87 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,70. **1H NMR** (500 MHz, DMSO- d_6)

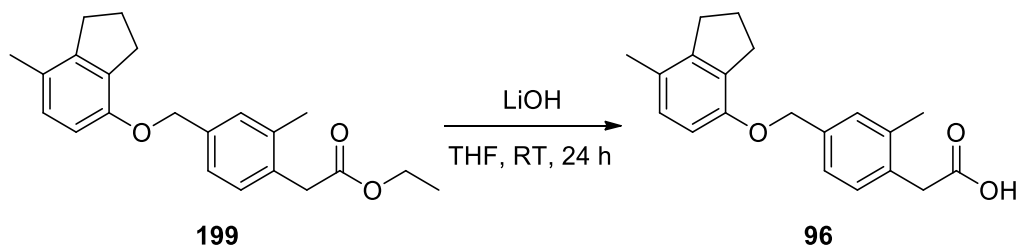
$\delta = 7,23$ (s; 1H); 7,18 (d; $J = 1,4$ Hz; 1H); 7,18 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H); 7,06 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,81 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H); 6,78 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 5,02 (s; 2H); 3,57 (s, 2H); 2,84 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,79 (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,23 (s; 3H); 1,99 (p; $J = 5,9$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 172,48$; 154,82; 145,52; 136,72; 135,93; 133,35; 131,12; 130,34; 129,04; 127,54; 124,94; 116,80; 109,49; 68,83; 38,49; 32,69; 29,14; 24,46; 19,16. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 319,13089 für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 319.13094 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylelessigsäure (95)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylelessigsäureethylester (**198**; 0,13 g; 0,40 mmol; 1,0 Äq.) in THF (5 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 2,03 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **95** als farbloser Feststoff (0,105 g; 87 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,64. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,38$ (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 7,27 (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 6,88 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,72 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,05 (s; 2H); 3,58 (s; 2H); 2,84 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,78 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,14 (s; 3H); 2,01 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 172,63$; 152,79; 144,14; 135,91; 134,40; 130,76; 129,39; 127,78; 127,30; 125,31; 109,85; 68,78; 40,37; 31,37; 29,49; 23,98; 18,08. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 319,13047 für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 319,13047 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

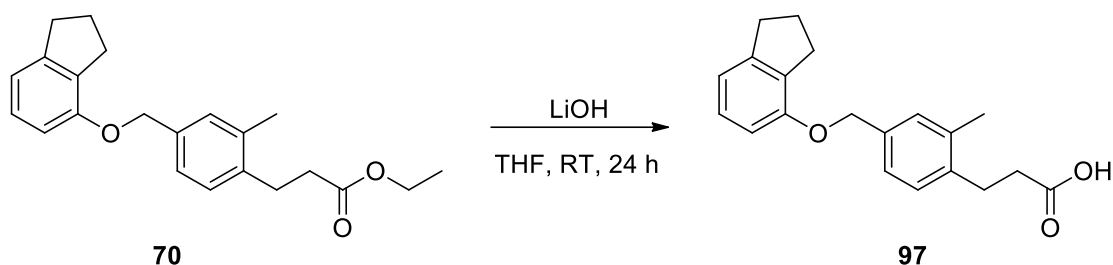
4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylelessigsäure (96)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylelessigsäureethylester (**199**; 0,07 g; 0,20 mmol; 1,0 Äq.) in THF (3 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,03 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch

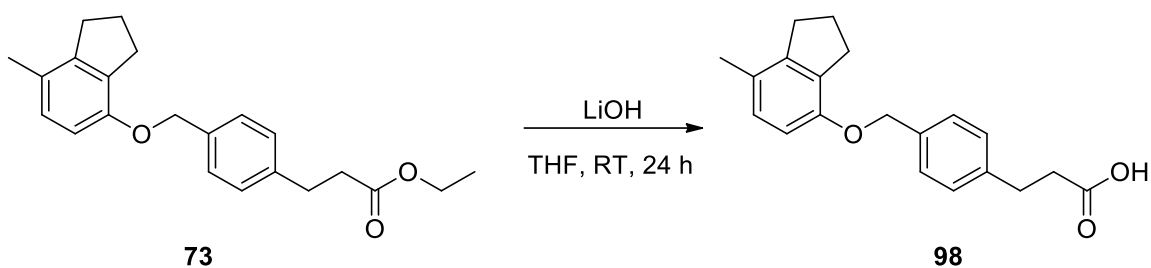
Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **96** als farbloser Feststoff (0,05 g, 78 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,63$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,22$ (s; 1H); 7,17 (s; 2H); 6,86 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,70 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,00 (s; 2H); 3,57 (s; 2H); 2,81 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,77 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,23 (s; 3H); 2,13 (s; 3H); 2,04 – 1,95 (p; $J = 7,0$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 172,95$; 153,31; 144,59; 137,13; 136,55; 133,74; 131,19; 130,76; 129,43; 128,26; 125,75; 125,34; 110,29; 69,31; 38,97; 31,84; 29,97; 24,46; 19,62; 18,52. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 333,14612 für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 333,14614 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylpropansäure (**97**)



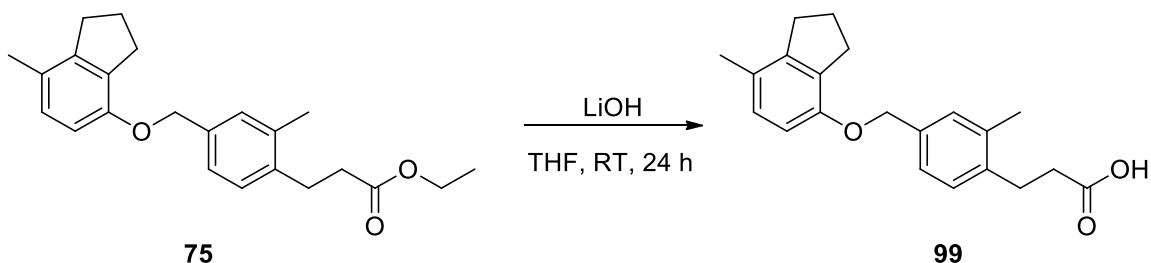
Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylpropansäureethylester (**70**; 0,040 g; 0,12 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,59 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **97** als farbloser Feststoff (0,025 g; 68 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,42$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,26$ (s; 1H); 7,18 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,15 – 7,09 (m; 2H); 6,90 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,85 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 5,07 (s; 2H); 2,87 (t; $J = 7,6$ Hz; 4H); 2,78 (t; $J = 7,3$ Hz; 2H); 2,55 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,29 (s; 3H); 2,00 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 173,83$; 154,87; 145,51; 136,91; 135,08; 134,55; 131,00; 130,00; 128,92; 128,86; 127,57; 116,84; 109,38; 67,81; 35,04; 32,65; 29,05; 26,50; 24,43; 20,55. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 333,14612 für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 333,14624 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((7-Methyl-2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylpropansäure (**98**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenylpropansäureethylester (**73**; 0,19 g; 0,56 mmol; 1,0 Äq.) in THF (5 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,59 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus *n*-Hexan, wobei **98** als farbloser Feststoff (0,140 g; 80%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,63$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,33$ (d; $J = 7,8$ Hz; 2H); 7,23 (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 6,87 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,70 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,02 (s; 2H); 2,85 – 2,79 (m; 4H); 2,77 (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,57 – 2,51 (m; 2H); 2,13 (s; 3H); 2,00 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 173,75$; 152,83; 144,14; 140,31; 135,26; 130,76; 128,26; 127,80; 127,43; 125,30; 122,15; 109,85; 68,83; 35,18; 31,38; 29,79; 24,00; 18,10. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 333,14613 für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 333,14611 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

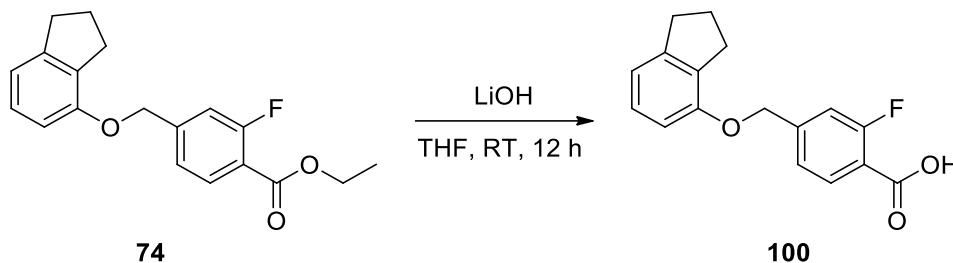
4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylpropansäure (**99**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenylpropansäureethylester (**75**; 0,05 g; 0,14 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,71 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus *n*-Hexan, wobei **99** als farbloser Feststoff (0,038 g; 82 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,32$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,17$ (s; 1H); 7,08–7,01 (m; 2H); 6,85 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,63 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,93 (s; 2H); 2,92 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,82 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,76 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,62 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,26 (s; 3H); 2,13 (s; 3H); 1,98 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 178,98$; 153,55; 145,18; 136,34; 136,24; 134,99; 132,00; 130,53; 129,37; 129,23; 127,96; 126,52;

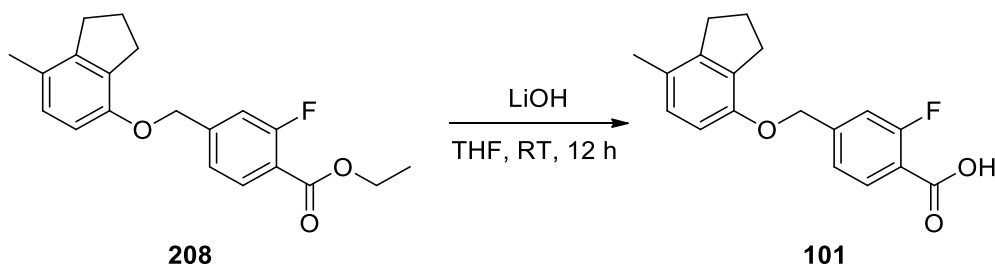
109,67; 68,79; 35,46; 32,11; 30,05; 26,98; 24,65; 21,14; 18,57. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 347,16177 für $C_{21}H_{24}O_3Na$; gefunden: 347,16126 ($[M+Na]^+$).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorbenzoesäure (**100**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorbenzoesäure-ethylester (**74**; 0,030 g; 0,09 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,48 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **100** als farbloser Feststoff (0,027 g; 99 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,25. **1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,90 (t; J = 7,9 Hz; 1H); 7,42 – 7,32 (m; 2H); 7,09 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,86 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 6,78 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 5,21 (s; 2H); 2,96 – 2,82 (m; 4H); 2,03 (p; J = 7,5 Hz; 2H). **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO) δ = 164,65 (d; J = 3,9 Hz); 161,06 (d; J = 258,3 Hz); 154,28; 145,71; 145,08 (d; J = 8,4 Hz); 132,09; 131,19; 127,56; 122,58 (d; J = 3,3 Hz); 118,56 (d; J = 10,5 Hz); 117,15; 114,98 (d; J = 23,3 Hz); 109,51; 67,58 (d; J = 1,3 Hz); 32,65; 29,04; 24,43. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 309,08974 für $C_{17}H_{15}FO_3Na$; gefunden: 309,09001 ($[M+Na]^+$).

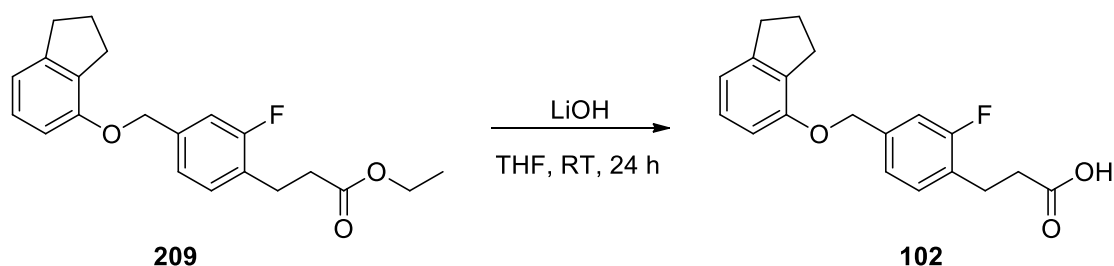
4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorbenzoesäure (**101**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorbenzoesäure-ethylester (**208**; 0,15 g; 0,45 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 2,3 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **101** als farbloser Feststoff (0,115 g; 84 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,28. **1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6)

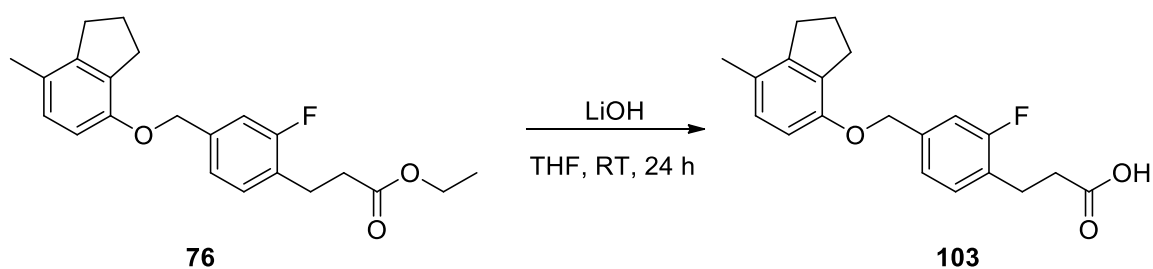
δ = 13,21 (s; 1H); 7,88 (t; J = 7,9 Hz; 1H); 7,36 – 7,29 (m; 2H); 6,87 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,67 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 5,16 (s; 2H); 2,87 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,78 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,13 (s; 3H); 2,02 (p; J = 7,5 Hz; 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ = 164,81 (d; J = 3,9 Hz); 161,12 (d; J = 257,1 Hz); 152,31; 145,39 (d; J = 8,6 Hz); 144,34; 132,11; 130,79; 127,83; 125,71; 122,54 (d; J = 3,8 Hz); 118,24 (d; J = 10,5 Hz); 114,95 (d; J = 23,3 Hz); 109,81; 67,59 (d; J = 1,3 Hz); 31,38; 29,44; 24,00; 18,09. HRMS (MALDI): m/z berechnet 323,10509 für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FO}_3\text{Na}$: gefunden: 323.10511 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorphenylpropansäure (102)



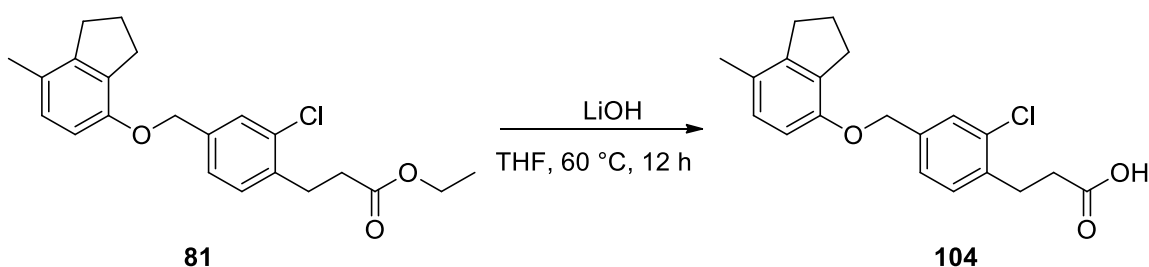
Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorphenylpropansäureethylester (**209**; 0,090 g; 0,26 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,3 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **102** als farbloser Feststoff (0,050 g; 61 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,35. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,14 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 7,06 (s; 1H); 7,04 (s; 1H); 7,01 (d; J = 7,7 Hz; 1H); 6,80 (d; J = 7,5 Hz; 1H); 6,59 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 4,97 (s; 2H); 2,91 (t; J = 7,7 Hz; 2H); 2,86 (t; J = 7,5 Hz; 4H); 2,62 (t; J = 7,7 Hz; 2H); 2,01 (p; J = 7,5 Hz; 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 178,25; 167,16 (d; J = 246,0 Hz); 155,14; 146,66; 138,56 (d; J = 7,6 Hz); 132,43; 130,77 (d; J = 5,3 Hz); 127,59; 126,43 (d; J = 15,9 Hz); 122,70 (d; J = 3,7 Hz); 117,52; 114,18 (d; J = 22,7 Hz); 109,31; 69,01 (d; J = 1,8 Hz); 34,08 (d; J = 1,6 Hz); 33,41; 29,67; 25,06; 24,25 (d; J = 2,7 Hz). HRMS (MALDI): m/z berechnet 315,13910 für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FO}_3$; gefunden: 315,13878 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorphenylpropansäure (103)



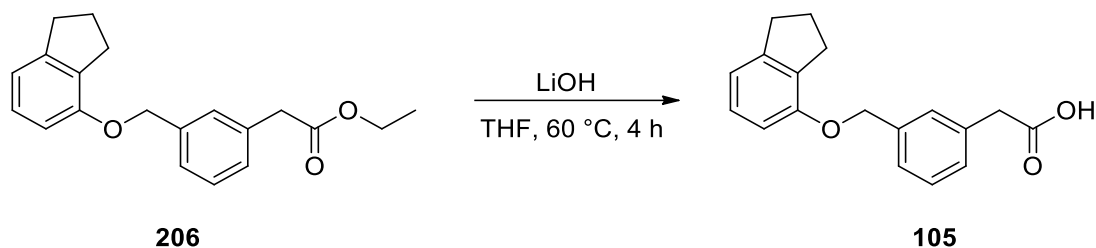
Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorphenylpropan-säureethylester (**76**; 0,085 g; 0,24 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,2 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **103** als farbloser Feststoff (0,050 g, 64 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,32$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,26$ (s; 1H); 7,39 (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,27 (m; 1H); 7,25 (s; 1H); 6,95 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,76 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,13 (s; 2H); 2,95 – 2,88 (m, 4H); 2,85 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,64 – 2,59 (m; 2H); 2,21 (s; 3H); 2,09 (p; $J = 7,6$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 173,43$; 161,58 (d; $J = 245,7$ Hz); 152,56; 144,21; 138,29 (d; $J = 7,7$ Hz); 130,76; 130,60 (d; $J = 5,5$ Hz); 127,80; 126,62 (d; $J = 16,0$ Hz); 125,47; 123,04 (d; $J = 3,6$ Hz); 113,89 (d; $J = 23,1$ Hz); 109,82; 68,00 (d; $J = 2,0$ Hz); 33,68; 31,36; 29,44; 23,97; 23,49 (d; $J = 1,6$ Hz); 18,07. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 351,13669 für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_3\text{Na}$; gefunden: 351,13656 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-chlorphenylpropansäure (**104**)



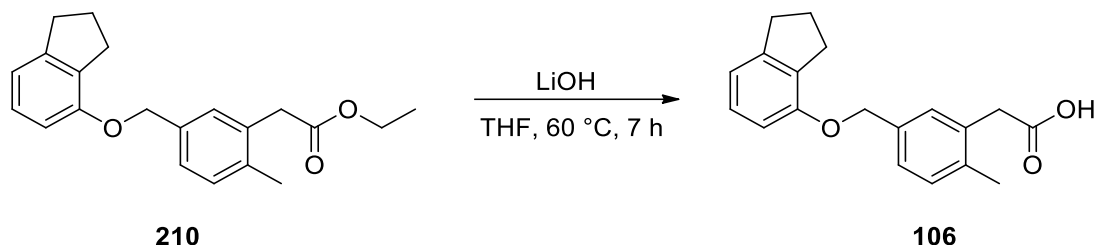
Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-fluorphenylpropansäureethylester (**81**; 0,060 g; 0,16 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,8 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **104** als farbloser Feststoff (0,02 g, 40%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,33$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,36$ (s; 1H); 7,19 – 7,18 (m; 2H); 6,82 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,53 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,93 (s; 2H); 3,00 (t; $J = 7,7$ Hz; 2H); 2,87 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,77 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,64 (t; $J = 7,8$ Hz; 2H); 2,13 (s; 3H); 2,02 (p; $J = 7,6$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 177,78$; 153,23; 145,25; 138,16; 137,11; 134,21; 132,06; 130,64; 128,31; 127,95; 126,69; 125,77; 109,77; 69,05; 33,61; 32,12; 30,01; 28,55; 24,65; 18,57. **HRMS** (ESI-): m/z berechnet 343,11065 für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClO}_3$, gefunden: 343,11087 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

3-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäure (**105**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 3-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäureethylester (**206**; 0,110 g; 0,35 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,77 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **105** als farbloser Feststoff (0,086 g; 86 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,41$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,36$ (s; 1H); 7,38 – 7,32 (m; 3H); 7,26 – 7,22 (m; 1H); 7,09 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,86 – 6,81 (m; 2H); 5,10 (s; 2H); 3,61 (s; 2H); 2,90 – 2,81 (m; 4H); 2,02 (p; $J = 7,6$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 172,58$; 154,79; 145,53; 137,45; 135,16; 131,17; 128,74; 128,32; 128,28; 127,52; 125,62; 116,86; 109,55; 68,96; 40,63; 32,67; 29,11; 24,44. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 305,11492 für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 305.11494 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

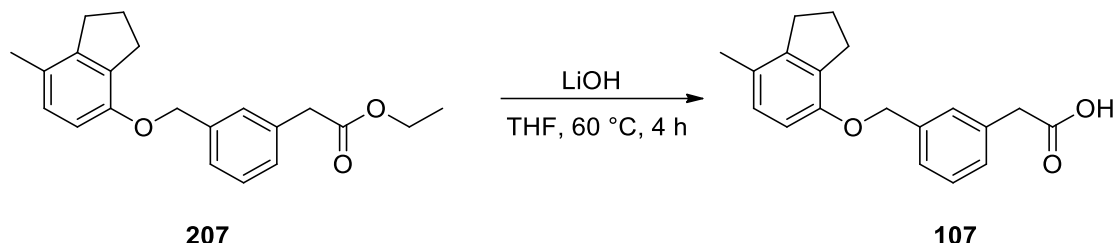
5-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyllessigsäure (**106**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 5-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyllessigsäureethylester (**210**; 0,044 g; 0,13 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,68 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **106** als farbloser Feststoff (0,025 g; 62 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,24$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,19$ (d; $J = 5,4$ Hz; 1H); 7,18 (s; 1H); 7,11 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H); 7,00 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,77 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,61 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,95 (s; 2H); 3,59 (s; 2H); 2,83 (td; $J = 7,5$; 2,2 Hz; 4H); 2,24 (s; 3H); 1,98 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz; CDCl_3) $\delta = 177,78$; 155,44; 146,48; 136,62; 135,63; 132,44; 132,24 130,74; 129,36; 127,55; 126,77; 117,29; 109,43;

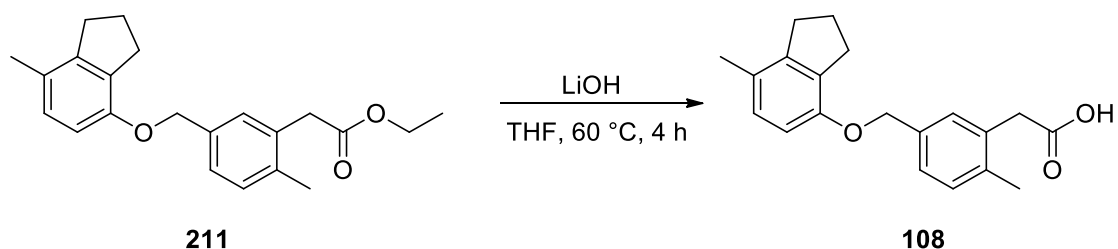
69,63; 39,02; 33,41; 29,69; 25,05; 19,46. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 297,14852 für $C_{19}H_{21}O_3$; gefunden: 297,14888 ($[M+H^+]$).

3-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäure (107)



Darstellung nach **AAV 4** aus 3-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäureethylester (**207**; 0,110 g; 0,34 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,70 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **107** als farbloser Feststoff (0,090 g; 90%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,51. **1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,31 (s; 1H); 7,37 – 7,29 (m; 3H); 7,23 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 6,89 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 6,73 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 5,06 (s; 2H); 3,59 (s; 2H); 2,85 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,79 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 2,15 (s; 3H); 2,01 (p; J = 7,5 Hz; 2H). **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO- d_6) δ = 172.58, 152.84, 144.14, 137.61, 135.13, 130.78, 128.67, 128.28, 128.22, 127.79, 125.57, 125.37, 109.90, 68.99, 40.64, 31.36, 29.48, 23.98, 18.06. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 319,13132 für $C_{19}H_{20}O_3Na$, gefunden: 319,13136 ($[M+Na^+]$).

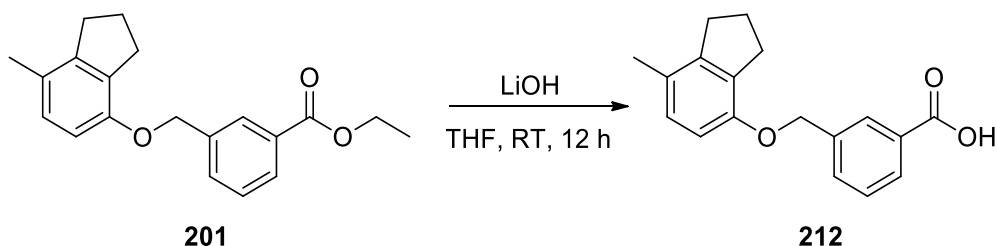
5-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyllessigsäure (108)



Darstellung nach **AAV 4** aus 5-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyllessigsäureethylester (**211**; 0,022 g; 0,065 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,32 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **108** als farbloser Feststoff (0,015 g; 74 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,23. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,19 (d; J = 4,3 Hz; 1H); 7,18 (s; 1H); 7,11 (d; J = 8,3 Hz; 1H); 6,81 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,55

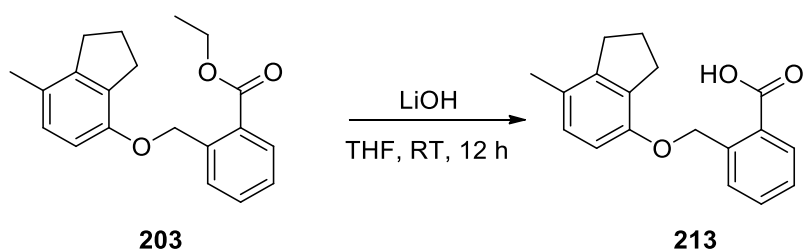
(d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,93 (s; 2H); 3,60 (s; 2H); 2,85 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,76 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,24 (s; 3H); 2,12 (s; 3H); 1,99 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 177,27$; 153,56; 145,07; 136,55; 135,84; 132,24 132,09; 130,73; 129,36; 127,92; 126,77; 126,41; 109,94; 69,83; 38,98; 32,12; 30,03; 24,64; 19,46; 18,55. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 333,14612 für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 333,14608 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

3-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäure (212)



Darstellung nach **AAV 4** aus 3-(((7-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (**201**; 0,245 g; 0,79 mmol; 1,0 Äq.) in THF (7 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 3,95 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **212** als farbloser Feststoff (0,140 g; 62 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,55. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 12,95$ (s; 1H); 8,02 (s; 1H); 7,88 (d; $J = 6,0$ Hz; 1H); 7,66 (d; $J = 6,6$ Hz; 1H); 7,51 (t; $J = 7,6$ Hz; 1H); 6,84 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,69 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 5,13 (s; 2H); 2,84 (t; $J = 6,7$ Hz; 2H); 2,76 (t; $J = 6,5$ Hz; 2H); 2,11 (s; 3H); 1,98 (p; $J = 7,3$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 167,16$; 152,61; 144,21; 138,24; 131,48; 130,92; 130,79; 128,66; 128,48; 127,89; 127,80; 125,51; 109,94; 68,45; 31,34; 29,45; 23,96; 18,04. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 305,11482 für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 305,11482 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

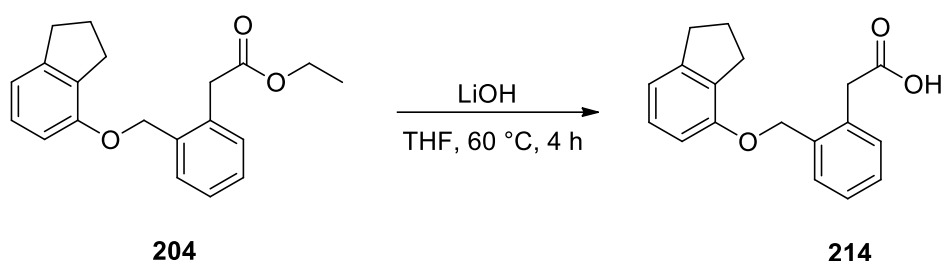
2-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäure (213)



Darstellung nach **AAV 4** aus 2-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)benzoesäureethylester (**203**; 0,138 g; 0,44 mmol; 1,0 Äq.) in THF (5 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 2,22 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler

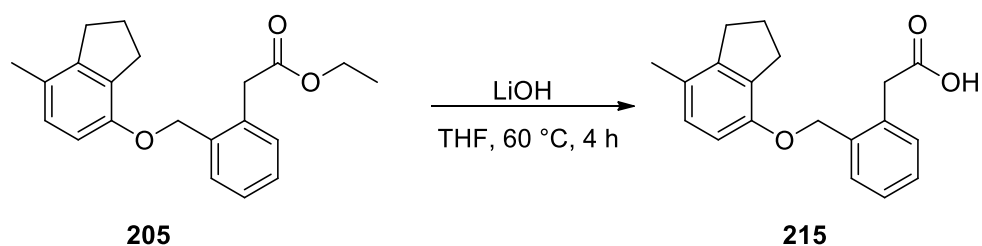
Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **213** als farbloser Feststoff (0,100 g; 79 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,55$. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,91$ (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); $7,64$ (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); $7,58$ (t; $J = 7,6$ Hz; 1H); $7,42$ (t; $J = 7,5$ Hz; 1H); $6,86$ (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); $6,59$ (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); $5,40$ (s; 2H); $2,86$ (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); $2,78$ (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); $2,13$ (s; 3H); $2,01$ (p; $J = 7,4$ Hz; 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 173,44$; $157,96$; $149,46$; $144,10$; $137,26$; $135,97$; $135,57$; $134,54$; $133,07$; $132,63$; $130,62$; $114,76$; $72,56$; $36,61$; $34,65$; $29,19$; $23,30$. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet $305,11482$ für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: $305,11499$ ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

2-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäure (**214**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 3-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäure-ethylester (**204**; 0,115 g; 0,37 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,85 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **214** als farbloser Feststoff (0,090 g; 86 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,51$. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 12,35$ (s; 1H); $7,45$ (d; $J = 6,0$ Hz; 1H); $7,31 - 7,26$ (m; 3H); $7,08$ (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); $6,83$ (m; 2H); $5,11$ (s; 2H); $3,71$ (s; 2H); $2,86$ (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); $2,80$ (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); $2,00$ (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 172,39$; $154,68$; $145,53$; $135,71$; $133,80$; $131,15$; $130,90$; $128,31$; $127,86$; $127,51$; $126,89$; $116,89$; $109,36$; $67,44$; $37,75$; $32,66$; $28,99$; $24,41$. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet $305,11482$ für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: $305,11490$ ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

2-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäure (**215**)

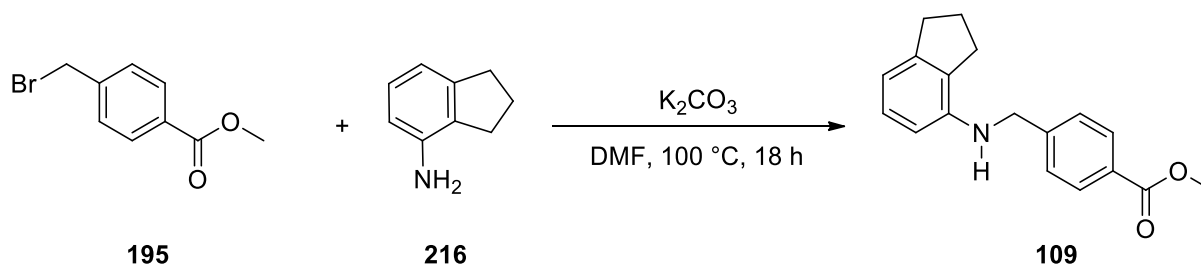


Darstellung nach **AAV 4** aus 2-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyllessigsäureethylester (**205**; 0,045 g; 0,14 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,70 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **215** als farbloser Feststoff (0,025 g; 64 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,50$. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,31 (s; 1H); 7,43 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,27 (m; 3H); 6,87 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 6,72 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 5,06 (s; 2H); 3,69 (s; 2H); 2,78 (m; 4H); 2,13 (s; 3H); 1,99 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 172,39; 152,74; 144,15; 135,87; 133,75; 130,86; 130,75; 128,26; 127,78; 127,76; 126,85; 125,41; 109,68; 67,47; 37,73; 31,55; 29,36; 23,96; 18,08, **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 319,13047 für C₁₉H₂₀O₃Na; gefunden: 319,13052 ([M+Na⁺]).

5.6 Darstellung der Indanylaminomethylbenzoesäure-Derivate

5.6.1 Darstellung des sekundärenamins

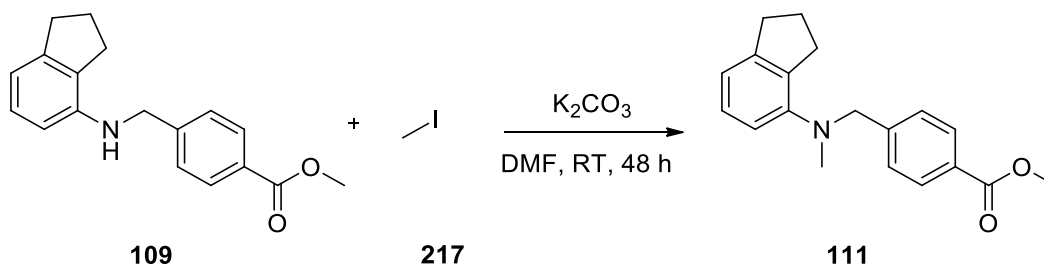
4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)amino)methyl)benzoesäuremethylester (**109**)



Darstellung nach **AAV 5** aus methyl 4-(Brommethyl)benzoesäuremethylester (**195**; 0,5 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.); 2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-amin (**216**; 0,29 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,6 g; 4,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (5,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **109** als farbloses Öl (0,34 g, 55 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,30$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,02$ (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,46 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,02 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,69 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 6,35 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 4,46 (s; 2H); 3,92 (s; 3H); 2,95 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,75 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,18 – 2,10 (m; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 166,97$; 145,20; 145,00; 144,04; 129,97; 129,10; 128,24; 127,65; 127,13; 114,07; 107,70; 52,07; 47,96; 33,38; 29,44; 24,59. **MS** (ESI+): m/z 282,28 ($[M+H]^+$).

5.6.2 Darstellung des tertiärenamins

4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)(methyl)amino)methyl)benzoesäuremethylester (**111**)

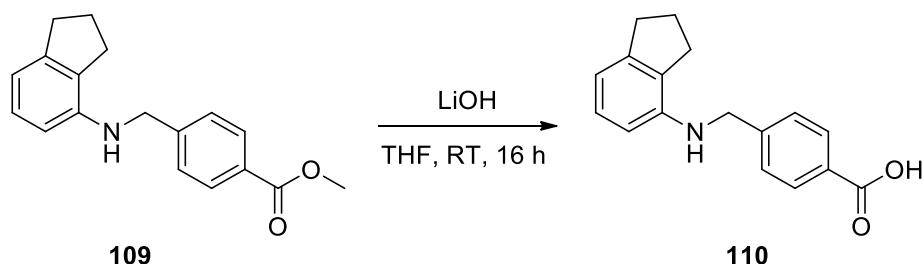


Darstellung nach **AAV 6** aus 4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)amino)methyl)benzoesäuremethylester (**109**; 0,21 g, 0,76 mmol; 1,0 Äq), K_2CO_3 (0,21 g; 1,5 mmol; 2,0 Äq.) und Iodmethan (**217**; 0,11 g; 0,76 mmol; 1,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **111** als farbloses Öl (0,14 g; 62 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,56$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,92$ (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,36 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,02 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,82 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,67 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 4,16 (s; 2H); 3,83 (s; 3H); 2,87

– 2,80 (m; 4H); 2,61 (s; 3H); 1,98 (p; $J = 7,3$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 167,07$; 149,34; 146,19; 144,74; 135,60; 129,72; 128,96; 127,81; 127,11; 117,94; 115,07; 59,13; 52,03; 39,55; 33,34; 32,15; 25,78. **MS** (ESI+): m/z 296,25 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

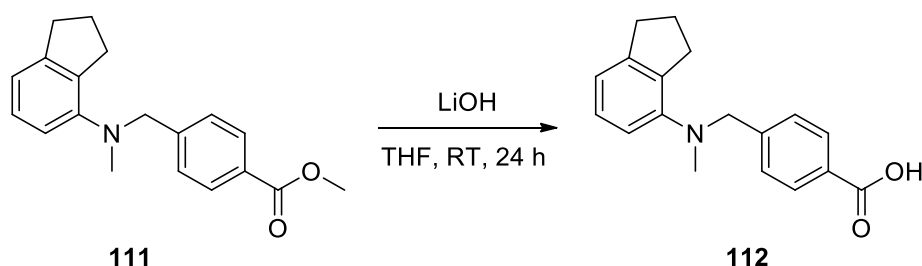
5.6.3 Hydrolyse der Ester zu Endsubstanzen

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)amino)methyl)benzoesäure (**110**)



Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)amino)methyl)benzoesäuremethylester (**109**; 0,100 g; 0,35 mmol; 1,0 Äq) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,78 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **110** als farbloser Feststoff (0,060 g; 63 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,46$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,88$ (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,46 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 6,80 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,45 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,11 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 4,40 (s; 2H); 2,80 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,74 (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,05 – 1,96 (m; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 167,71$; 146,65; 144,64; 144,30; 129,80; 129,54; 128,15; 127,55; 127,35; 112,76; 107,64; 46,64; 33,33; 29,94; 24,62. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 268,13321 für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2$; gefunden: 268,13309 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)(methyl)amino)methyl)benzoesäure (**112**)



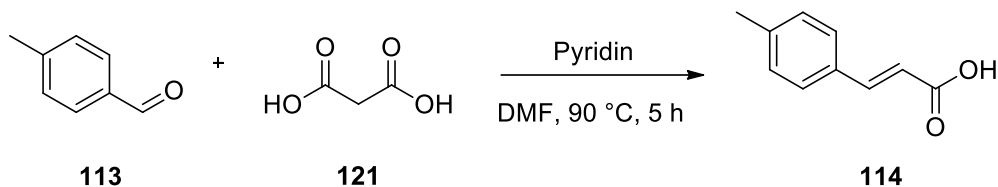
Darstellung nach **AAV 4** aus 4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)(methyl)amino)methyl)benzoesäuremethylester (**111**; 0,14 g; 0,47 mmol; 1,0 Äq.) in THF (5 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 2,4 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **112** als hellbrauner Feststoff (0,055 g; 41 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,27$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ = 7,91 (d; J = 8,3 Hz; 2H); 7,44 (d; J = 8,3 Hz; 2H); 7,03 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 6,83 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 6,71 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 4,23 (s; 2H); 2,87 (t; J = 7,2 Hz; 2H); 2,83 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 2,64 (s; 3H); 1,98 (p; J = 7,5 Hz; 2H). **^{13}C NMR** (126 MHz, DMSO- d_6) δ = 167,20; 148,82; 145,30; 144,23; 134,83; 129,43; 129,40; 127,82; 127,80; 126,91; 117,42; 114,99; 58,08; 32,77; 31,60; 25,32. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 282,14886 für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2$; gefunden: 282,14883 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

5.7 Darstellung der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate

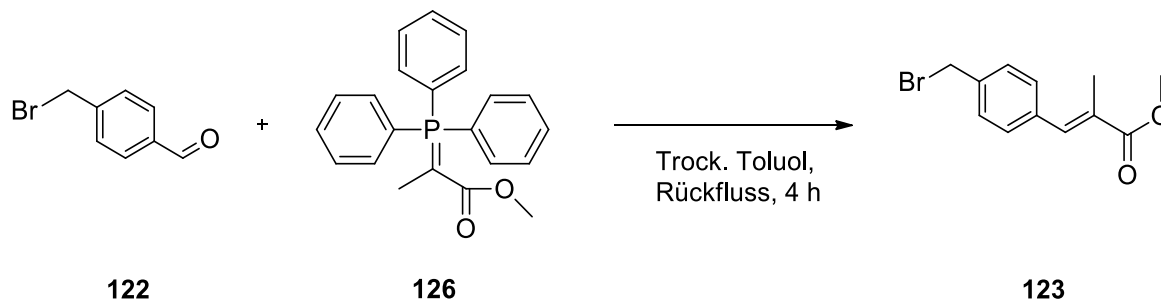
5.7.1 Darstellung der Acrylsäure-Teilstrukturen

(E)-3-(4-Methylphenyl)acrylsäure (114)



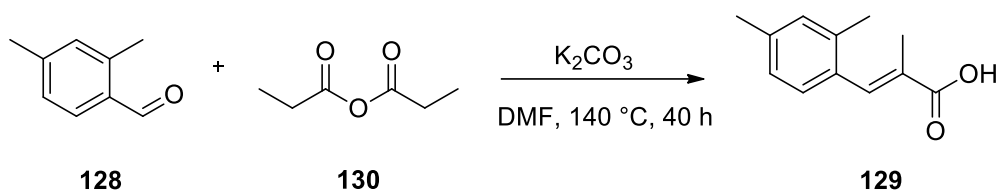
Darstellung nach **AAV 7** aus 4-Methylbenzaldehyd (**113**; 0,4 g; 3,3 mmol; 1,0 Äq.), Malonsäure (**121**; 1,0 g; 10,0 mmol; 3,0 Äq.) und Pyridin (0,8 g; 10,0 mmol; 3,0 Äq.) in DMF (4 mL), wobei **114** als farbloser Feststoff (0,52 g; 96%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,35. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,58 – 7,52 (m; 3H); 7,21 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 6,45 (d; J = 16,1 Hz; 1H); 2,31 (s; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ = 167,72; 143,96; 140,18; 131,53; 129,54; 128,20; 118,12; 21,02. **MS** (ESI+): m/z berechnet 162,02 für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$; gefunden: 163,13 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

(E)-3-(4-(Brommethyl)phenyl)-2-methacrylsäuremethylester (123)



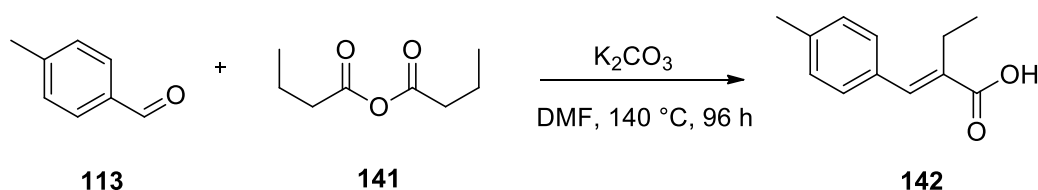
Darstellung nach **AAV 9** aus 4-(Brommethyl)benzaldehyd (**122**; 0,12 g; 0,6 mmol; 1,0 Äq.) und 2-(Triphenylphosphoranyliden)propansäuremethylester (**126**; 0,26 g; 0,76 mmol; 1,0 Äq.) in Toluol (2 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **123** als gelbes Öl (0,04 g; 22 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,65. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,58 (s; 1H); 7,29 – 7,35 (m; 4H); 4,43 (s; 2H); 3,75 (s; 3H); 2,05 (s; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 169,12; 138,24; 137,95; 136,16; 130,19; 129,21; 129,08; 52,03; 33,23; 14,26. **MS** (ESI+): m/z 268,01 berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$; gefunden: 269,12 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

(E)-3-(2,4-(Dimethyl)phenyl)-2-methacrylsäure (**129**)



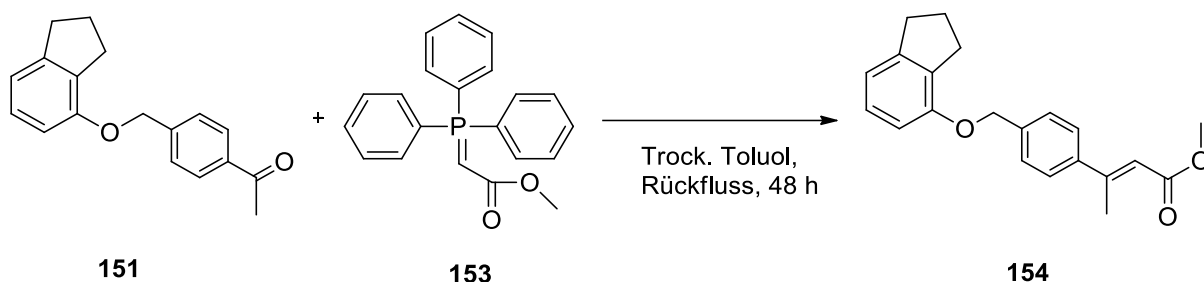
Darstellung nach **AAV 8** aus 2,4-Dimethylbenzaldehyd (**128**; 2,0 g; 15,0 mmol; 1,0 Äq.), Propansäureanhydrid (**130**; 17,5 g; 134,0 mmol; 9,0 Äq.) und K_2CO_3 (18,5 g; 134,0 mmol; 9,0 Äq.) in DMF (50 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase, wobei **129** als farbloser Feststoff (0,39 g; 14 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,42$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,91$ (s; 1H); 7,17 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,06 (s; 1H); 7,04 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 2,35 (s; 3H); 2,29 (s; 3H); 2,02 (s; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 168,91$; 135,16; 133,21; 131,79; 126,53; 125,68; 123,57; 122,30; 120,96; 15,91; 14,49; 8,30. **MS** (ESI+): m/z berechnet 134,07 für $C_{12}H_{14}O_2$; gefunden: 135,05 ($[M+H^+]$).

(E)-3-(4-Methylphenyl)-2-ethylacrylsäure (**142**)



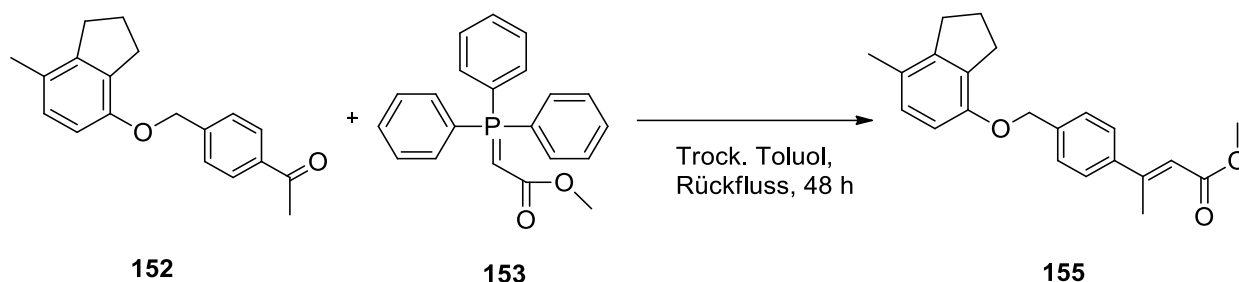
Darstellung nach **AAV 10** aus 4-Methylbenzaldehyd (**113**; 2,0 g; 17,0 mmol; 1,0 Äq.), Butansäureanhydrid (**141**; 24,0 g; 150,0 mmol; 9,0 Äq.) und K_2CO_3 (21,0 g; 150,0 mmol; 9,0 Äq.) in DMF (50 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase, wobei **142** als farbloser Feststoff (0,180 g; 6%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,34$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,69$ (s; 1H); 7,29 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,19 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 2,54 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,36 (s; 3H); 1,18 (t; $J = 7,3$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 168,48$; 138,34; 138,31; 134,22; 132,99; 129,28; 129,19; 21,30; 20,82; 13,82. **MS** (ESI+): m/z berechnet 190,10 für $C_{12}H_{14}O_2$; gefunden: 191,21 ($[M+H^+]$).

(E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-3-methacrylsäuremethylester (154)



Darstellung nach **AAV 11** aus 1-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)ethanon (**151**; 0,2 g; 0,8 mmol; 1,0 Äq.) und (Triphenylphosphoranyliden)essigsäuremethylester (**153**; 0,75 g; 2,4 mmol; 3,0 Äq.) in Toluol (2 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **154** als farbloses Öl (0,115 g; 47 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,56$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,41$ (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,36 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,02 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,80 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,61 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,08 (s; 1H); 5,03 (s; 2H); 3,68 (s; 3H); 2,86 (t; $J = 7,4$ Hz; 4H); 2,51 (s; 3H); 2,01 (p; $J = 7,3$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,22$; 154,41; 154,10; 145,44; 140,50; 137,59; 131,24; 126,42; 126,15; 125,46; 116,28; 115,64; 108,17; 68,23; 50,08; 32,25; 28,51; 23,90; 16,90. **MS** (ESI+): m/z berechnet 322,16 für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$; gefunden: 323,17 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

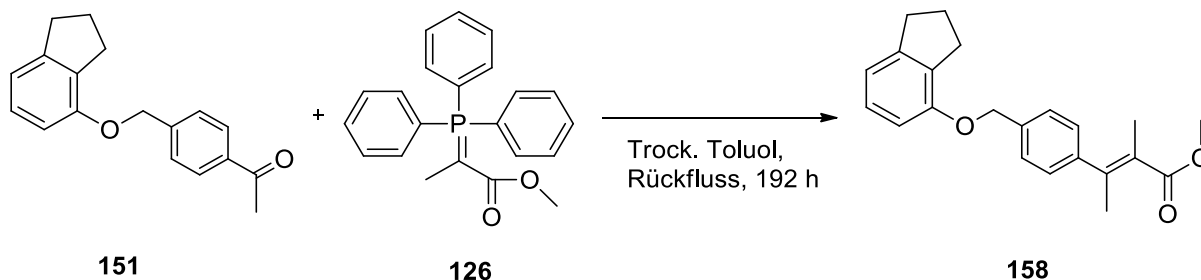
(E)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-3-methacrylsäuremethylester (155)



Darstellung nach **AAV 11** aus 1-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)ethanon (**152**; 0,2 g; 0,7 mmol; 1,0 Äq.) und (Triphenylphosphoranyliden)essigsäuremethylester (**153**; 0,7 g; 2,1 mmol; 3,0 Äq.) in Toluol (2 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **155** als farbloses Öl (0,115 g; 47 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,56$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,39$ (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,34 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 6,81 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,53 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,07 (s; 1H); 4,99 (s; 2H); 3,67 (s; 3H); 2,87 (t; $J = 7,5$ Hz; 4H); 2,76 (t; $J = 7,5$ Hz; 4H); 2,11 (s; 3H); 2,01 (p; $J = 7,3$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)

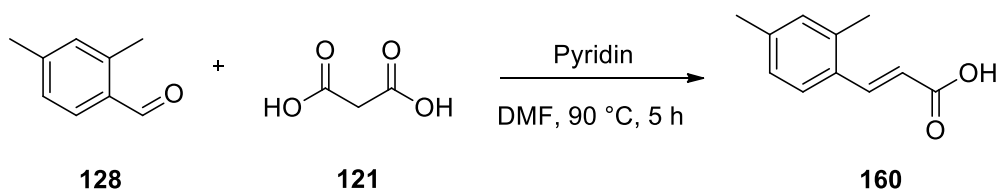
$\delta = 167,27; 155,49; 153,25; 145,05; 141,47; 138,86; 131,90; 127,82; 126,17; 126,46; 116,64; 109,64; 69,42; 51,12; 32,01; 29,90; 24,52; 18,43; 17,94$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 336,17 für $C_{22}H_{24}O_3$; gefunden: 337,16 ($[M+H]^+$).

(E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-2,3-Dimethylacrylsäuremethylester (158)



Darstellung nach **AAV 12** aus 1-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)ethanon (**151**; 0,25 g; 0,94 mmol; 1,0 Äq.) und 2-(Triphenylphosphoranyliden)propansäuremethylester (**126**; 1,96 g; 5,6 mmol; 6,0 Äq.) in Toluol (2 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **158** als farbloses Öl (0,04 mg; 13 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,65. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d; $J = 7,7$ Hz; 2H); 7,16 (d; $J = 7,7$ Hz; 2H); 7,12 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,89 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,73 (d; $J = 7,7$ Hz; 2H); 5,10 (s; 2H); 3,81 (s; 3H); 3,00 – 2,91 (m; 4H); 2,27 (s; 3H); 2,09 (p; $J = 7,7$ Hz; 2H); 1,77 (s; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 174,71; 155,1; 149,86; 146,46; 143,11; 136,58; 132,31; 127,45; 127,21; 127,13; 123,81; 117,22; 109,16; 69,49; 54,10; 33,30; 29,52; 24,90; 23,69; 17,41$. **MS** (ESI+): m/z 359,08 ($[M+Na]^+$).

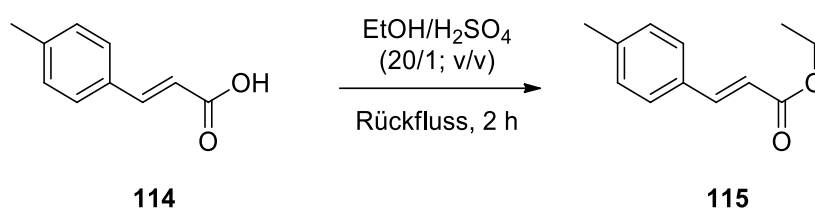
(E)-3-(2,4-Dimethylphenyl)acrylsäure (160)



Darstellung nach **AAV 7** aus 2,4-Dimethylbenzaldehyd (**128**; 2,0 g; 15,0 mmol; 1,0 Äq.), Malonsäure (**121**; 4,7 g; 45,0 mmol; 3,0 Äq.) und Pyridin (3,5 g; 45,0 mmol; 3,0 Äq.) in DMF (5 mL), wobei **160** als farbloser Feststoff (1,9 g; 73 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,40. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) $\delta = 12,34$ (s; 1H); 7,78 (d; $J = 15,9$ Hz; 1H); 7,59 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,07 (s; 1H); 7,04 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H); 6,36 (d; $J = 15,9$ Hz; 1H); 2,34 (s; 3H); 2,28 (s; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) $\delta = 167,64; 141,05; 139,73; 137,07; 131,32; 130,04; 127,11; 126,44; 118,98; 20,82; 19,16$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 176,08 für $C_{11}H_{12}O_2$; gefunden: 177,10 ($[M+H]^+$).

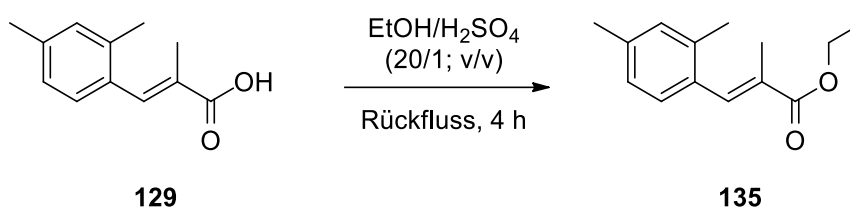
5.7.2 Darstellung der Ester

(*E*)-3-(4-Methylphenyl)acrylsäureethylester (**115**)



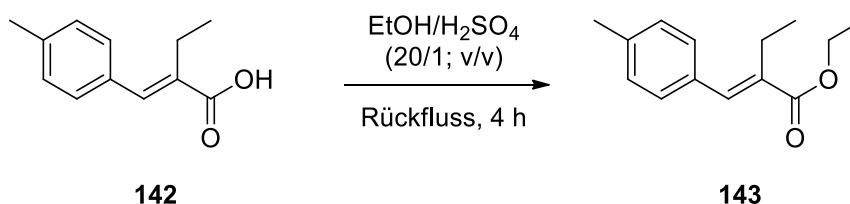
Darstellung nach **AAV 1** aus (*E*)-3-(4-Methylphenyl)acrylsäure (**114**; 0,5 g; 3,0 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (5 mL), wobei **115** als gelber Feststoff (0,52 g; 90%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,56$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,66$ (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 7,42 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,18 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 6,39 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 4,26 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,37 (s; 3H); 1,34 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 167,29$; 144,68; 140,70; 131,87; 129,71; 128,14; 117,31; 60,49; 21,54; 14,44. **MS** (ESI+): m/z berechnet 190,10 für C₁₂H₁₄O₂; gefunden: 191,09 ([M+H⁺]).

(*E*)-3-(2,4-(Dimethyl)phenyl)-2-methacrylsäureethylester (**135**)



Darstellung nach **AAV 1** aus (*E*)-3-(2,4-(Dimethyl)phenyl)-2-methacrylsäure (**129**; 0,39 g; 2,0 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (5 mL), wobei **135** als gelber Feststoff (0,43 g; 96%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,66$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,65$ (s; 1H); 7,04 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,96 (s; 1H); 6,94 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 4,20 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,26 (s; 3H); 2,18 (s; 3H); 1,89 (s; 3H); 1,28 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 168,67$; 138,06; 138,01; 136,86; 132,24; 130,88; 128,85; 128,70; 126,19; 60,75; 21,19; 19,82; 14,34; 13,95. **MS** (ESI+): m/z berechnet 218,13 für C₁₄H₁₈O₂; gefunden: 219,12 ([M+H⁺]).

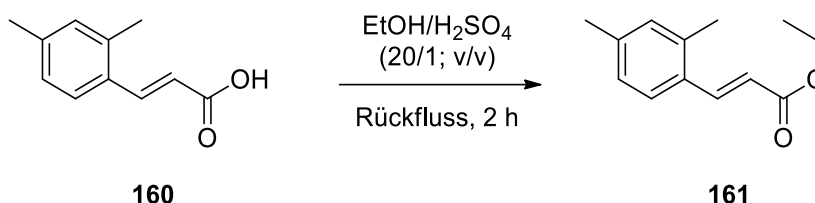
(*E*)-3-(4-Methylphenyl)-2-ethylacrylsäureethylester (**143**)



Darstellung nach **AAV 1** aus (*E*)-3-(4-Methylphenyl)-2-ethylacrylsäure (**142**; 0,180 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) in EtOH/H₂SO₄ (2 mL), wobei **143** als farbloser Feststoff (0,191 g; 92%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexane}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,76$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,54$ (s;

1H); 7,21 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,12 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 4,19 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,48 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,29 (s; 3H); 1,27 (t; $J = 7,3$ Hz; 3H); 1,10 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 168,48; 138,34; 138,31; 134,22; 132,99; 129,28; 129,19; 60,64; 21,30; 20,82; 14,33; 13,82$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 218,13 für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$; gefunden: 119,15 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

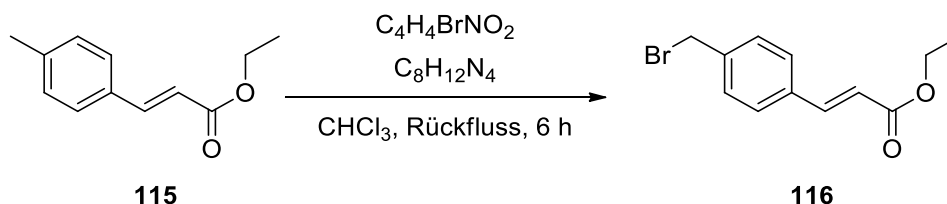
(E)-3-(2,4-Dimethylphenyl)acrylsäureethylester (161)



Darstellung nach **AAV 1** aus (E)-3-(2,4-Dimethylphenyl)acrylsäure (**160**, 1,9 g; 11,0 mmol; 1,0 Äq.) in $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (10 mL), wobei **161** als farbloser Feststoff (2,0 g; 91%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,68$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,95$ (d; $J = 15,9$ Hz; 1H); 7,46 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 7,06 – 6,99 (m; 2H); 6,33 (d; $J = 15,9$ Hz; 1H); 4,27 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,41 (s; 3H); 2,33 (s; 3H); 1,34 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 167,27; 142,20; 140,24; 137,61; 131,56; 130,61; 127,14; 126,40; 118,20; 60,39; 21,28; 19,71; 14,35$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 204,12 für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$; gefunden: 205,14 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

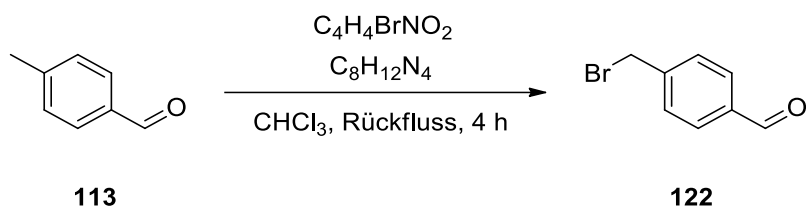
5.7.3 Darstellung der Bromderivate

(E)-3-(4-(Brommethyl)phenyl)acrylsäureethylester (116)



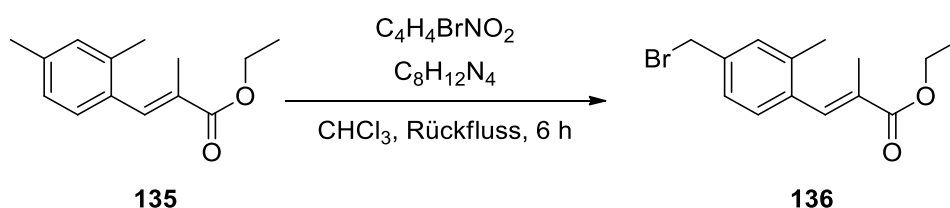
Darstellung nach **AAV 2** aus (E)-3-(4-Methylphenyl)acrylsäureethylester (**115**; 0,5 g; 2,6 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,47 g; 2,6 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,43 g; 0,26 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl_3 (4 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **116** als gelbes Öl (0,52 g; 73 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,43$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,59$ (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 7,42 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,33 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 6,37 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 4,41 (s; 2H); 4,19 (q; $J = 7,2$ Hz; 2H); 1,27 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,8; 143,63; 139,79; 134,62; 129,58; 128,43; 118,99; 60,64; 32,71; 14,31$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 268,01 für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$; gefunden: 269,09 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

4-Brommethylbenzaldehyd (122)



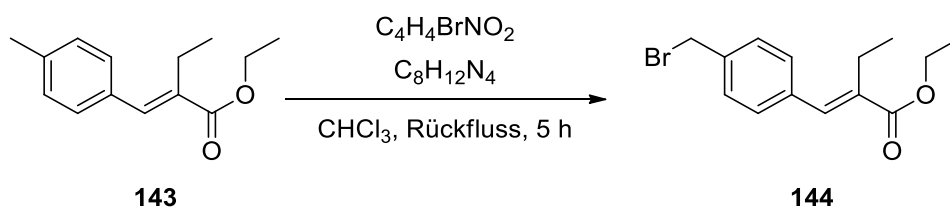
Darstellung nach **AAV 2** aus 4-Methylbenzaldehyd (**113**; 0,15 g; 1,3 mmol; 1,0 Äq), N-Bromsuccinimid (0,22 g; 1,3 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,02 g; 0,26 mmol; 0,1 Äq.) in $CHCl_3$ (2 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **122** als gelbes Öl (0,2 g; 80%) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,41. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,95 (s; 1H); 7,80 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 7,49 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 4,45 (s; 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 191,65; 144,39; 136,28; 130,32; 129,82; 32,10. MS (ESI+): m/z calculated 197,97 für C_8H_7BrO ; found 199,08 ($[M+H^+]$).

(E)-3-(4-(Brommethyl)-2-methylphenyl)-2-methylacrylsäureethylester (136)



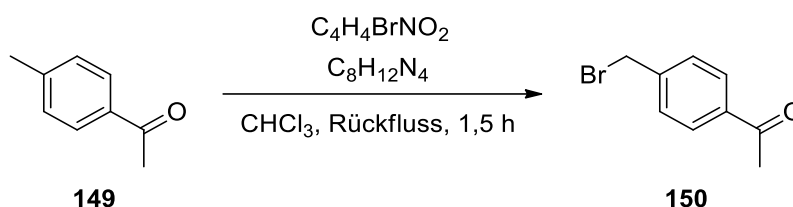
Darstellung nach **AAV 2** aus (E)-3-(2,4-(Dimethyl)phenyl)-2-methylacrylsäureethylester (**135**; 0,415 g; 1,9 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,34 g; 1,9 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,31 g; 0,2 mmol; 0,1 Äq.) in $CHCl_3$ (5 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **136** als farbloses Öl (2,32 g; 73 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,61. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,62 (s; 1H); 7,17 – 7,13 (m; 2H); 7,10 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 4,40 (s; 2H); 4,20 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,20 (s; 3H); 1,88 (s; 3H); 1,28 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 168,83; 137,82; 137,61; 131,10; 130,98; 129,75; 129,46; 129,37; 126,60; 61,21; 32,87; 18,94; 13,75; 13,29. MS (ESI+): m/z berechnet 296,04 für $C_{14}H_{17}BrO_2$; gefunden: 297,01 ($[M+H^+]$).

(E)-3-(4-(Brommethyl)phenyl)-2-ethylacrylsäureethylester (144)



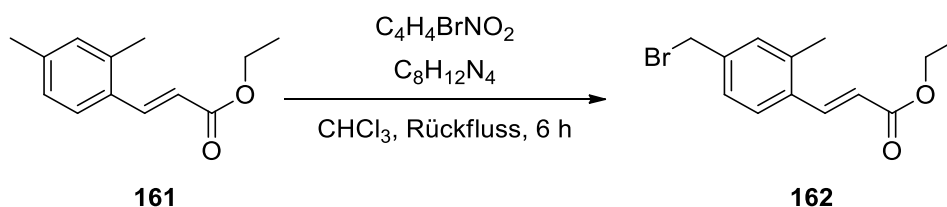
Darstellung nach **AAV 2** aus (*E*)-3-(4-Methylphenyl)-2-ethylacrylsäureethylester (**143**, 0,191 g, 0,9 mmol, 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (0,16 g; 0,9 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,014 g; 0,09 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl₃ (2 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **144** als farbloses Öl (0,07 g; 28 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,66$. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,53$ (s; 1H); 7,33 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,27 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 4,42 (s; 2H); 4,20 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,46 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 1,27 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H); 1,09 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 168,15$; 137,76; 137,42; 136,04; 135,70; 129,66; 129,16; 60,80; 33,00; 20,86; 14,31; 13,84. **MS** (ESI+): m/z berechnet 296,04 für C₁₄H₁₇BrO₂; gefunden: 297,10 ([M+H⁺]).

1-(4-(Brommethyl)phenyl)ethan-1-on (**150**)



Darstellung nach **AAV 2** aus 1-(4-Methylphenyl)ethan-1-on (**149**; 2,0 g; 15,0 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (2,65 g; 15,0 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,25 g; 1,5 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl₃ (12 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **150** als farbloses Öl (2,32 g; 73 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,45$. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,86$ (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,41 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 4,43 (s; 2H); 2,52 (s; 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 197,47$; 142,92; 137,04; 129,36; 128,89; 32,22; 26,77. **MS** (ESI+): m/z berechnet 211,98 für C₉H₉BrO; gefunden: 212,96 ([M+H⁺]).

(*E*)-3-(4-(Brommethyl)-2-methylphenyl)acrylsäureethylester (**162**)

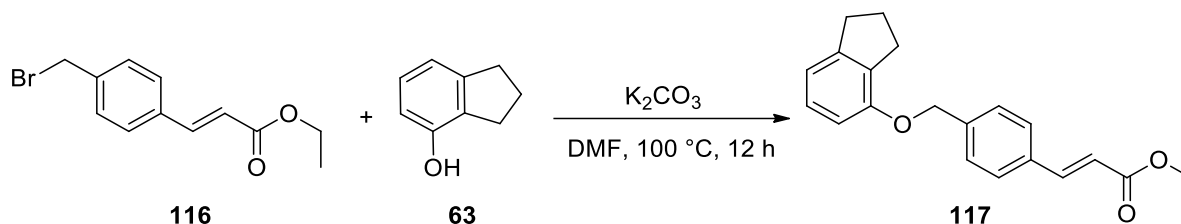


Darstellung nach **AAV 2** aus (*E*)-3-(2,4-Dimethylphenyl)acrylsäureethylester (**161**; 2,0 g; 9,8 mmol; 1,0 Äq.), N-Bromsuccinimid (1,75 g; 9,8 mmol; 1,0 Äq.) und AIBN (0,16 g; 1,0 mmol; 0,1 Äq.) in CHCl₃ (5 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **162** als farbloses Öl (0,7 g; 25%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,61$. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta =$

7,85 (d; $J = 15,9$ Hz; 1H); 7,45 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,18 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,15 (s; 1H); 6,28 (d; $J = 15,9$ Hz; 1H); 4,38 (s; 2H); 4,20 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,36 (s; 3H); 1,27 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,89; 141,43; 139,40; 138,15; 133,66; 131,38; 127,01; 126,92; 119,97; 60,57; 32,89; 19,76; 14,32$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 282,03 für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$; gefunden: 283,05 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

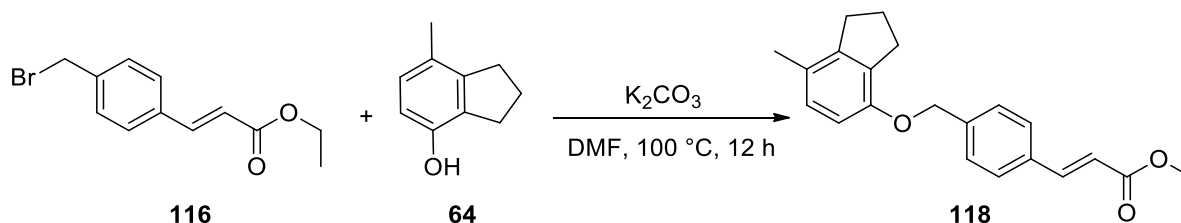
5.7.4 Darstellung der Ether

(*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)acrylsäureethylester (**117**)



Darstellung nach **AAV 3** aus (*E*)-3-(4-(Brommethyl)phenyl)acrylsäureethylester (**116**; 0,5 g; 1,9 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,25 g; 1,9 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,5 g; 3,8 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (5,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit *n*-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **117** als gelbes Öl (0,47 g; 78 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,56. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,70$ (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 7,54 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,46 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,10 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,89 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H); 6,69 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,46 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 5,12 (s; 2H); 4,28 (q; $J = 7,1$ Hz); 2,98 – 2,92 (m; 4H); 2,10 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,36 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 167,70; 154,58; 145,60; 143,20; 139,61; 133,73; 131,17; 128,24; 127,62; 127,53; 119,65; 116,93; 109,54; 68,47; 60,16; 32,68; 29,12; 24,45; 14,34$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 322,16 für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$; gefunden: 323,21 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

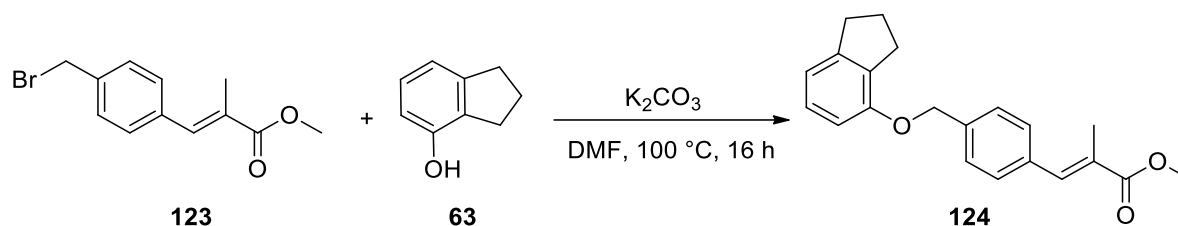
(*E*)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)acrylsäureethylester (**118**)



Darstellung nach **AAV 3** aus (*E*)-3-(4-(Brommethyl)phenyl)acrylsäureethylester (**116**; 0,27 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-ol (**64**; 0,15 g; 1,0 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,28 g; 2,0 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **118** als gelbes Öl (0,16 g; 47 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,52. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,68$ (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 7,54 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,46 (d; $J = 8,2$ Hz;

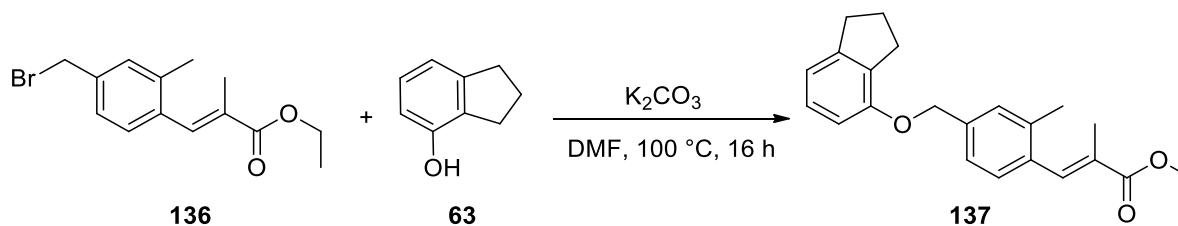
2H); 6,86 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 6,56 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 6,45 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 5,09 (s; 2H); 4,28 (q; $J = 7,1$ Hz); 2,90 – 2,85 (m; 4H); 2,19 (s; 3H); 2,11 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,36 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 167,09$; 153,16; 145,08; 144,28; 140,15; 133,86; 128,26; 128,22; 127,81; 127,43; 118,23; 112,67; 109,68; 69,43; 60,56; 31,98; 29,88; 24,51; 18,41; 14,33. **MS** (ESI+): m/z berechnet 336,17 für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$; gefunden: 337,16 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

(E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-2-methacrylsäuremethylester (124)



Darstellung nach **AAV 3** aus (*E*)-3-(4-(Brommethyl)phenyl)-2-methacrylsäuremethylester (**123**; 0,04 g; 0,13 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,02 g, 1,3 mmol, 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,04 g; 2,6 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit *n*-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **124** als gelbes Öl (0,03 g; 70%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,70$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,62$ (s; 1H); 7,42 – 7,30 (m; 4H); 7,03 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,80 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,63 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 5,04 (s; 2H); 3,75 (s; 3H); 2,93 – 2,85 (m; 4H); 2,06 (s; 3H); 2,00 (p; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 173,77$; 155,12; 146,51; 140,75; 138,30; 135,01; 132,30; 130,08; 127,54; 127,50; 127,08; 117,34; 109,20; 69,33; 52,06; 33,29; 29,56; 24,95; 13,83. **MS** (ESI+): m/z berechnet 322,16 für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$; gefunden: 323,11 ($[\text{M}+\text{H}^+]$); 345,11 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

(E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)-2-methacrylsäureethylester (137)

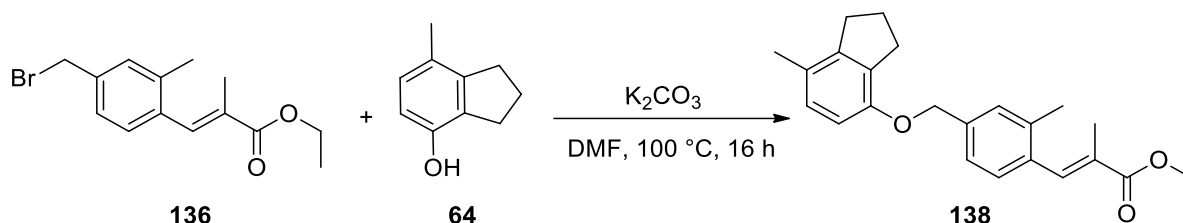


Darstellung nach **AAV 3** aus (*E*)-3-(4-(Brommethyl)-2-methylphenyl)-2-methacrylsäureethylester (**136**; 0,08 g; 0,3 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,04 g; 0,3 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,07 g; 0,5 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit *n*-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **137** als farbloses Öl (0,01 g; 13 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,63$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,66$ (s; 1H); 7,21 (s; 1H); 7,18 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 7,14 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 7,02 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,80 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,63 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 4,98 (s; 2H); 4,21 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,90 – 2,83 (m; $J = 7,5$; 3,8 Hz; 4H); 2,23 (s; 3H); 2,01

(p; $J = 7,6$ Hz; 2H); 1,89 (s; 3H); 1,28 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 168,52; 155,30; 146,44; 137,79; 137,35; 137,16; 134,69; 132,30; 129,43; 129,07; 128,79; 127,46; 124,31; 117,24; 109,26; 69,56; 60,84; 33,30; 29,59; 24,96; 19,99; 14,35; 13,99$.

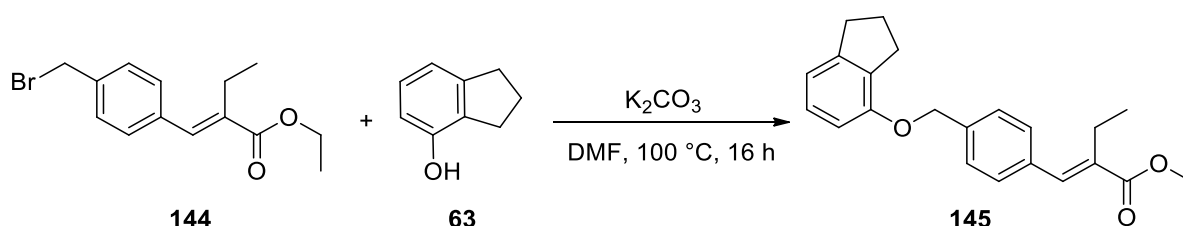
MS (ESI+): m/z berechnet 350,19 für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$; gefunden: 351,22 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

(*E*)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)-2-methacrylsäureethylester (137)



Darstellung nach **AAV 3** aus (*E*)-3-(4-(Brommethyl)-2-methylphenyl)-2-methacrylsäureethylester (**136**; 0,08 g; 0,3 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-ol (**64**; 0,04 g; 0,3 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,07 g; 0,5 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (2,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **138** als farbloses Öl (0,01 g, 11 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,65. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,91$ (s; 1H); 7,47 (s; 1H); 7,41 – 7,35 (m; 2H); 7,02 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 6,75 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 5,08 (s; 2H); 4,39 (q; $J = 7,6$ Hz; 2H); 2,98 – 2,90 (m; 4H); 2,49 (s; 3H); 2,30 (s; 3H); 2,18 (p; $J = 7,7$ Hz; 2H); 2,06 (s; 3H); 1,39 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 168,48; 155,27; 146,43; 137,76; 137,30; 137,15; 134,66; 132,31; 129,40; 129,00; 128,75; 127,42; 124,29; 117,19; 109,25; 69,51; 60,83; 33,26; 29,57; 24,90; 19,95; 18,52; 14,31; 13,90$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 364,20 für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3$; gefunden: 365,22 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

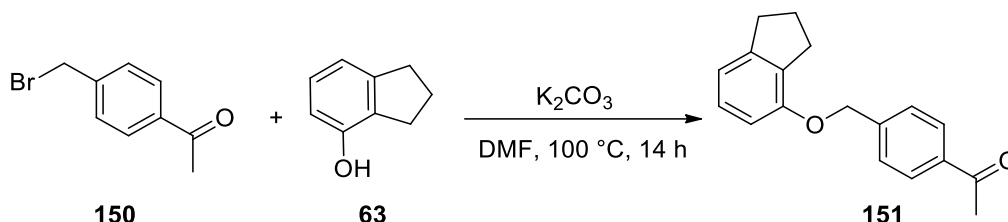
(*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-2-ethylacrylsäureethylester (145)



Darstellung nach **AAV 3** aus (*E*)-3-(4-(Brommethyl)phenyl)-2-ethylacrylsäureethylester (**144**; 0,074 g; 0,25 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,03 g; 0,25 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,07 g, 0,5 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **145** als farbloses Öl (0,02 g; 23 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,66. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,56$ (s; 1H); 7,38 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,31 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,02 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,80 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,62 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 5,03 (s; 2H); 4,20 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,90 – 2,83

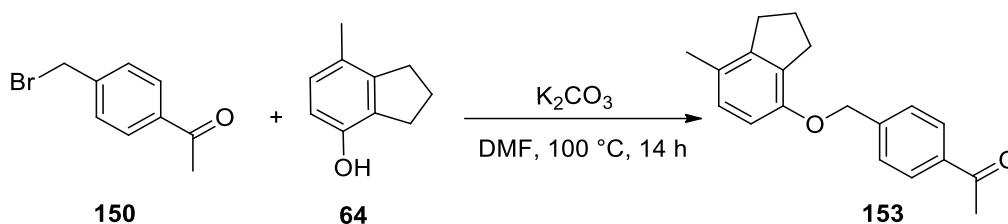
(m; 4H); 2,48 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,01 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,28 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H); 1,10 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 168,33; 155,16; 146,47; 137,85; 137,77; 135,29; 135,13; 132,28; 129,41; 127,32; 127,34; 117,30; 109,21; 69,37; 60,76; 33,29; 29,85; 24,94; 20,86; 14,34; 13,88$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 350,19 für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$; gefunden: 351,1 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

1-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)ethan-1-on (151)



Darstellung nach **AAV 3** aus 1-(4-Brommethyl)phenyl)ethan-1-on (**150**; 0,6 g; 2,8 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,38 g; 2,8 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,78 g; 5,6 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **151** als farbloses Öl (0,51 g; 68 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,56$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,98$ (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,54 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,10 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,89 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,67 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 5,16 (s; 2H); 2,99 - 2,93 (m; 4H); 2,63 (s; 3H); 2,11 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 197,88; 154,93; 146,64; 143,07; 136,53; 132,27; 128,64; 127,49; 126,90; 117,49; 109,18; 69,07; 33,28; 29,54; 26,64; 24,94$. **MS** (ESI+): m/z berechnet 266,13 für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$; gefunden: 267,19 ($[\text{M}+\text{H}^+]$).

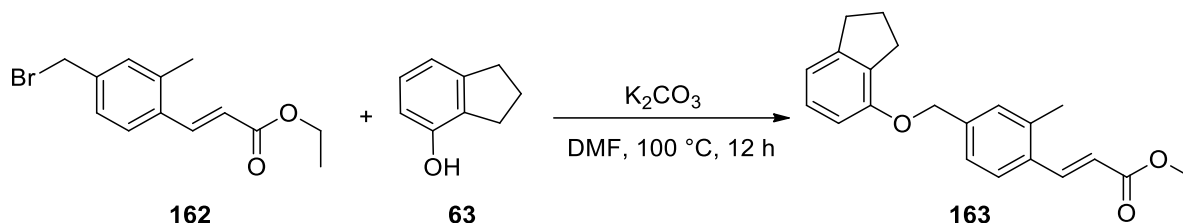
1-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)ethan-1-on (153)



Darstellung nach **AAV 3** aus 1-(4-Brommethyl)phenyl)ethan-1-on (**150**; 0,6 g; 2,8 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,4 g; 2,8 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,78 g; 5,6 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **153** als farbloses Öl (0,45 g; 58 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc} = 87,5:12,5) = 0,57$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,88$ (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,44 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 6,81 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,51 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,04 (s; 2H); 2,88 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,79 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,52 (s; 3H); 2,12 (s; 3H); 2,02 (p; $J = 7,6$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 197,93; 153,03; 150,06;$

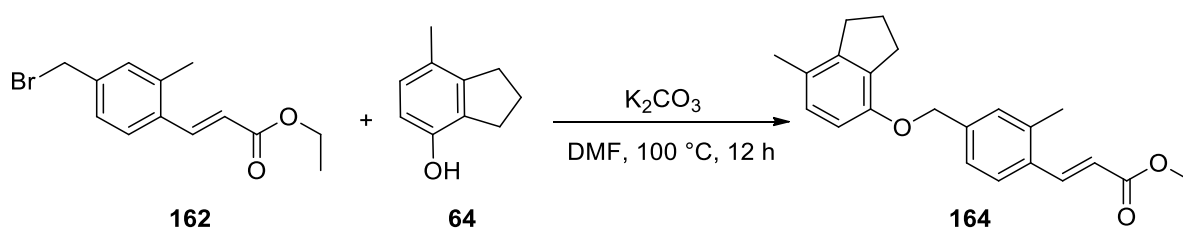
145,10; 143,30; 136,47; 128,90; 128,76; 126,88; 126,62; 109,63; 69,23; 32,00; 26,63; 24,62; 24,52; 18,42. **MS** (ESI+): m/z berechnet 280,15 für $C_{19}H_{20}O_2$; gefunden: 281,17 ($[M+H^+]$).

(E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)acrylsäureethylester (163)



Darstellung nach **AAV 3** aus (*E*)-3-(4-(Brommethyl)-2-methylphenyl)acrylsäureethylester (**162**, 0,35 g; 1,2 mmol; 1,0 Äq.), Indan-4-ol (**63**; 0,17 g; 1,2 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,34 g; 2,4 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **163** als farbloses Öl (0,26 g; 63 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,63. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,89 (d; J = 15,9 Hz; 1H); 7,48 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,22 – 7,16 (m; 2H); 7,01 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,79 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 6,60 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,29 (d; J = 15,9 Hz; 1H); 4,98 (s; 2H); 4,20 (q; J = 7,3 Hz; 2H); 2,88 – 2,81 (m; 4H); 2,37 (s; 3H); 2,00 (p; J = 7,6 Hz; 2H); 1,27 (t; J = 7,2 Hz; 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 167,07; 155,11; 146,61; 141,98; 139,54; 137,90; 132,73; 132,29; 129,31; 127,47; 126,79; 125,01; 119,34; 117,41; 109,42; 69,37; 60,53; 33,30; 29,53; 25,00; 19,92; 14,33. **MS** (ESI+): m/z berechnet 336,17 for $C_{22}H_{24}O_3$; gefunden: 337,15 ($[M+H^+]$).

(E)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)acrylsäureethylester (164)

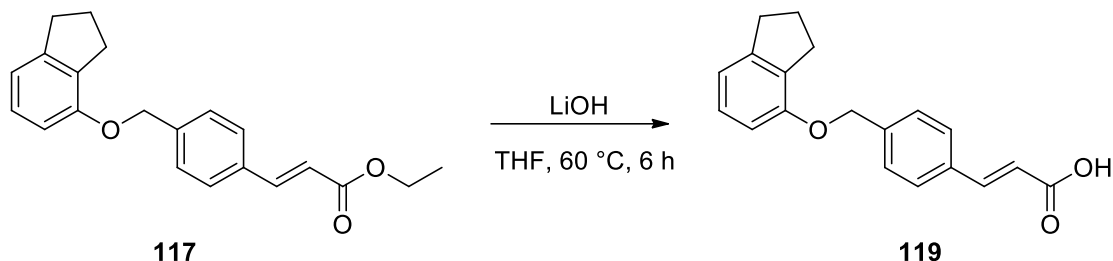


Darstellung nach **AAV 3** aus (*E*)-3-(4-(Brommethyl)-2-methylphenyl)acrylsäureethylester (**162**; 0,35 g; 1,2 mmol; 1,0 Äq.), 7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ol (**64**; 0,18 g; 1,2 mmol; 1,0 Äq.) und K_2CO_3 (0,34 g; 2,4 mmol; 2,0 Äq.) in DMF (3,0 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc (87,5:12,5) als mobiler Phase, wobei **164** als gelbes Öl (0,24 g; 65 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc = 87,5:12,5) = 0,66. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,88 (d; J = 15,9 Hz; 1H); 7,45 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,15 (s; 1H); 6,73 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 6,51 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,45 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 6,26 (d; J = 15,9 Hz; 1H); 4,93 (s; 2H); 4,19 (q; J = 7,2 Hz; 2H); 2,92 – 2,81 (m; 4H); 2,34 (s; 3H); 2,08 (s; 3H); 1,99 (p; J = 7,3 Hz; 2H); 1,25 (t; J = 7,1 Hz; 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 167,02; 155,08; 146,59;

141,97; 139,36; 137,85; 132,70; 132,20; 129,30; 128,66; 127,41; 126,74; 124,99 119,28; 109,39; 69,35; 60,50; 33,28; 29,50; 24,97; 19,99; 19,26; 14,26. **MS** (ESI+): m/z berechnet 350,19 für $C_{23}H_{26}O_3$; gefunden: 351,21 ($[M+H^+]$).

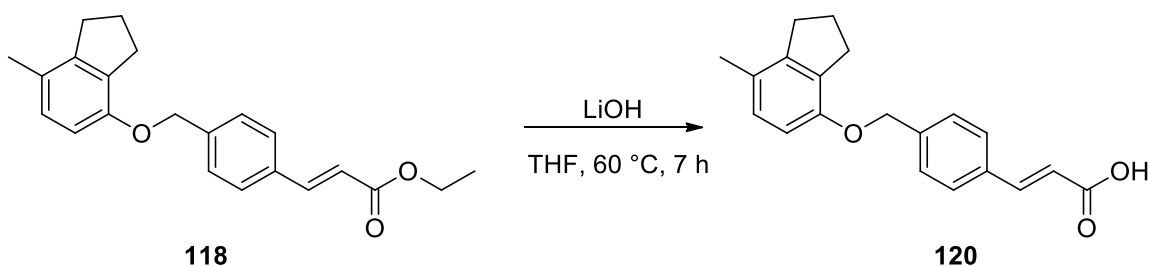
5.7.5 Spaltung der Ester zu Endsubstanzen

(*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)acrylsäure (**119**)



Darstellung nach **AAV 4** aus (*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)acrylsäureethylester (**117**; 0,32 g; 0,98 mmol; 1,0 Äq.) in THF (6 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 4,9 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus *n*-Hexan, wobei **119** als gelber Feststoff (0,20 g; 70 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,35. **1H NMR** (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,68 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 7,58 (d; J = 16,0 Hz; 1H); 7,47 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 7,06 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,82 (d; J = 6,1 Hz; 1H); 6,78 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,54 (d; J = 16,0 Hz; 1H); 5,15 (s; 2H); 2,88 – 2,80 (m; 4H); 2,01 (p; J = 7,5 Hz; 2H). **^{13}C NMR** (126 MHz, DMSO- d_6) δ = 167,70; 154,58; 145,60; 143,20; 139,61; 133,73; 131,17; 128,24; 127,62; 127,53; 119,65; 116,93; 109,54; 68,47; 32,68; 29,12; 24,45. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 318,11817 für $C_{19}H_{18}O_3Na$; gefunden: 318,11822 ($[M+Na^+]$); berechnet 333,08875 für $C_{19}H_{18}O_3K$ gefunden: 333,08840 ($[M+K^+]$).

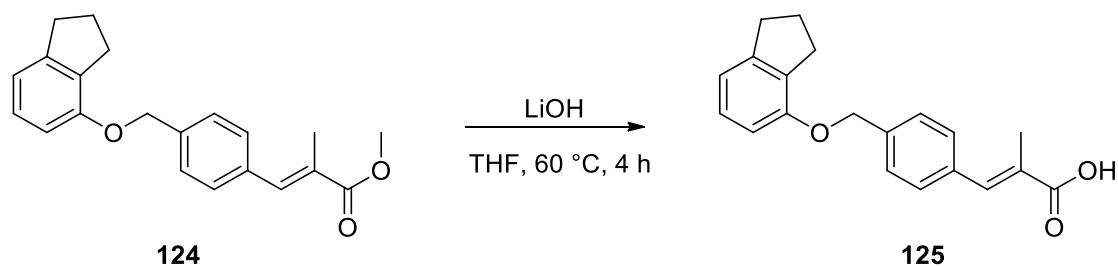
(*E*)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)acrylsäure (**120**)



Darstellung nach **AAV 4** aus (*E*)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)acrylsäureethylester (**118**; 0,14 g; 0,41 mmol; 1,0 Äq.) in THF (3 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 2,08 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit *n*-Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus *n*-Hexan, wobei **120** als gelber Feststoff (0,11 g; 86

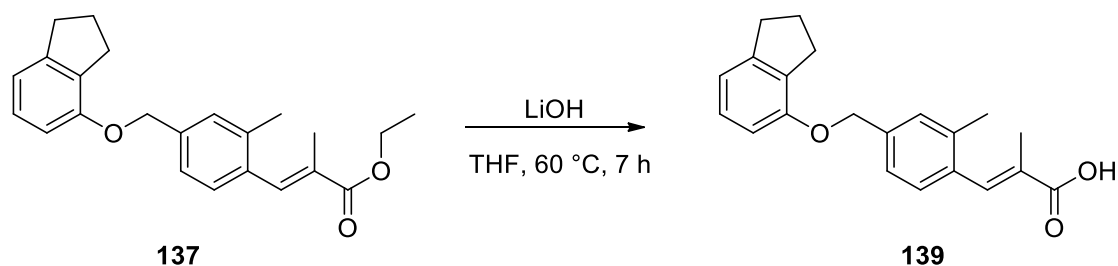
%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,37$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7,67$ (d; $J = 7,8$ Hz; 2H); 7,55 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 7,45 (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 6,86 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,68 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,53 (d; $J = 16,0$ Hz; 1H); 5,10 (s; 2H); 2,83 (t; $J = 7,3$ Hz; 2H); 2,77 (t; $J = 7,3$ Hz; 2H); 2,10 (s; 3H); 2,01 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 168,16$; 153,08; 144,68; 143,66; 140,26; 134,14; 131,24; 128,68; 128,28; 128,04; 125,92; 120,11; 110,36; 68,96; 31,85; 29,94; 24,46; 18,56. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 331,13047 für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 331,13032 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$); berechnet 347,10440 für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{K}$; gefunden: 347,10434 ($[\text{M}+\text{K}^+]$).

(E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-2-methacrylsäure (125)



Darstellung nach **AAV 4** aus (E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-2-methylacrylsäuremethylester (**124**; 0,03 g; 0,09 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,5 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **125** als gelber Feststoff (0,020 g; 65 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}/\text{HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,33$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,76$ (s; 1H); 7,44 – 7,36 (m; 4H); 7,03 (t; $J = 7,45$ Hz; 1H); 6,81 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,63 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 5,05 (s; 2H); 2,91 – 2,84 (m; 4H); 2,09 (s; 3H); 2,02 (p; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 173,77$; 155,12; 146,51; 140,75; 138,30; 135,01; 132,30; 130,08; 127,54; 127,50; 127,08; 117,34; 109,20; 69,33; 33,29; 29,56; 24,95; 13,83. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 331,13047 für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 331,13052 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$); berechnet 374,10440 für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{K}$; gefunden: 347,10465 ($[\text{M}+\text{K}^+]$).

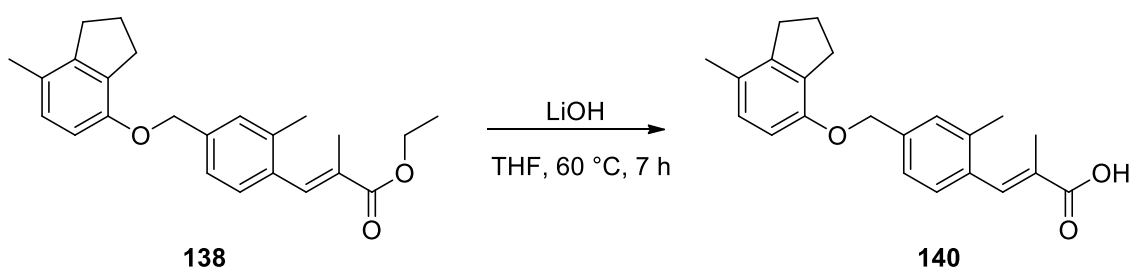
(E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)-2-methacrylsäure (139)



Darstellung nach **AAV 4** aus (E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)-2-methylacrylsäureethylester (**137**; 0,012 g; 0,03 mmol; 1,0 Äq.) in THF (1 mL)

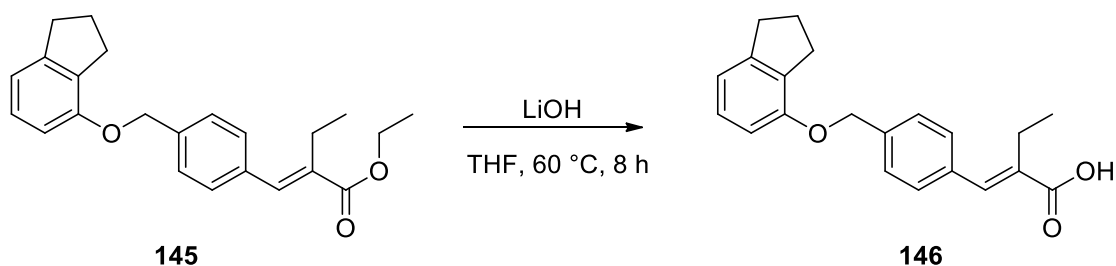
und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 0,2 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **139** als farbloser Feststoff (0,01 g; 90%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,36$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,83$ (s; 1H); 7,22 (d; $J = 4,0$ Hz; 2H); 7,19 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 7,03 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,80 (d; $J = 7,4$ Hz; 1H); 6,64 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,00 (s; 2H); 2,91 – 2,83 (m; 4H); 2,25 (s; 3H); 2,01 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,94 (s; 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 173,77$; 155,26; 146,47; 140,18; 137,95; 137,37; 134,23; 132,31; 128,99; 128,86; 128,36; 127,47; 124,35; 117,27; 109,25; 69,51; 33,30; 29,58; 24,96; 19,98; 13,68. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 322,15188 für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3$; gefunden: 322,15139 (M-H^+).

(E)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)-2-methacrylsäure (140)



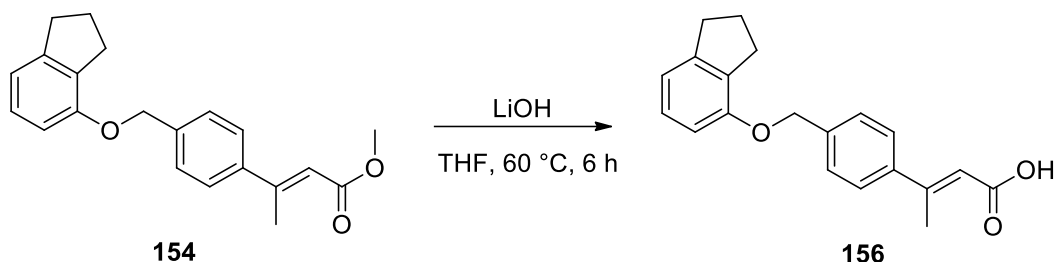
Darstellung nach **AAV 4** aus (E)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)-2-methylacrylsäureethylester (**138**; 0,01 g; 0,03 mmol; 1,0 Äq.) in THF (1 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq., 1,0 M; 0,2 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **140** als farbloser Feststoff (0,01 g; 87 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,34$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (s; 1H); 7,32 – 7,28 (m; 2H); 7,26 (s; 1H); 6,91 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 6,65 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 5,05 (s; 2H); 2,97 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,86 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,32 (s; 3H); 2,21 (s; 3H); 2,10 (p; $J = 7,6$ Hz; 2H); 2,01 (s; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 173,30$; 153,25; 145,16; 140,15; 138,13; 137,28; 134,28; 131,94; 129,02; 128,83; 128,17; 127,8; 126,33; 124,32; 109,75; 69,69; 32,53; 29,62; 24,92; 19,95; 18,45; 13,66. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 336,16753 für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3$; gefunden: 336,16660 ($[\text{M-H}^+]$).

(E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-2-ethacrylsäure (146)



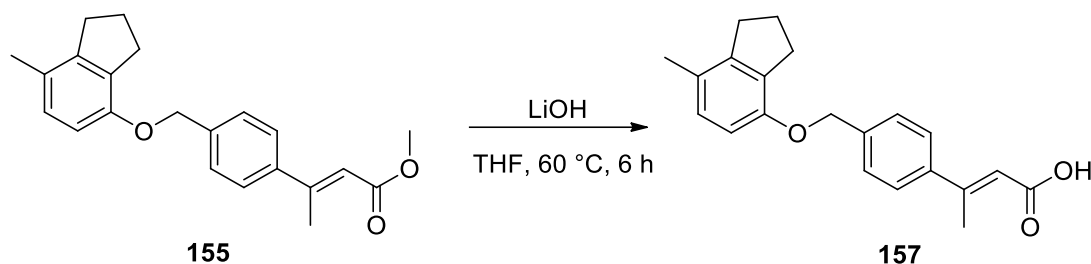
Darstellung nach **AAV 4** aus (*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-2-ethylacrylsäureethylester (**145**; 0,018 g; 0,06 mmol; 1,0 Äq.) in THF (1 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (1,0 M; 0,3 mL; 5,0 Äq.). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **146** als farbloser Feststoff (0,014 g, 70%) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,30$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,72$ (s; 1H); 7,41 (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,36 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,03 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,81 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,63 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 5,05 (s; 2H); 2,92 – 2,83 (m; 4H); 2,52 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,02 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,16 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 173,66$; 155,25; 146,64; 140,55; 138,46; 134,99; 134,05; 132,42; 129,77; 127,47; 127,30; 117,46; 109,33; 69,44; 33,42; 29,69; 25,08; 20,78; 13,89. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 345,14612 für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 345,14653 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

(*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-3-methacrylsäure (156**)**



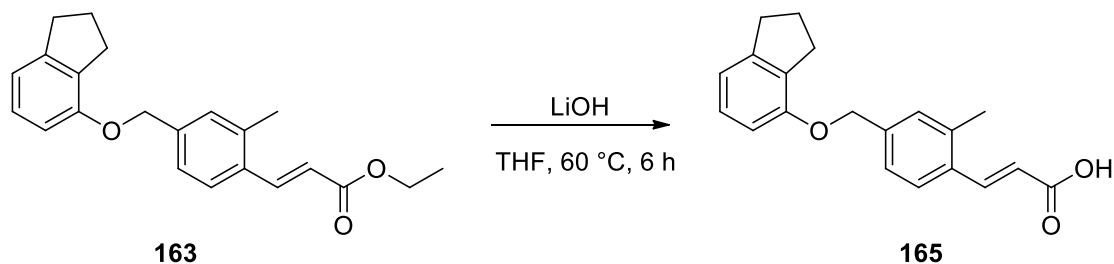
Darstellung nach **AAV 4** aus (*E*)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1*H*-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-3-methacrylsäuremethylester (**154**; 0,07 g; 0,22 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,09 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **156** als farbloser Feststoff (0,035 g; 52 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,44$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7,57$ (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 7,47 (d; $J = 7,9$ Hz; 2H); 7,07 (t; $J = 7,6$ Hz; 1H); 6,83 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 6,79 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 6,13 (s; 1H); 5,14 (s; 2H); 2,90 – 2,78 (m; 4H); 2,49 (s; 3H); 2,02 (p; $J = 7,3$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 168,00$; 155,09; 153,73; 146,05; 141,20; 138,94; 131,61; 128,01; 127,89; 126,75; 117,97; 117,37; 109,98; 68,90; 33,15; 29,58; 24,92; 17,64. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 331,13047 für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 331,13059 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

(E)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-3-methacrylsäure (157)



Darstellung nach **AAV 4** aus (E)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-3-methacrylsäuremethylester (**155**; 0,114 g; 0,34 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 1,69 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **157** als farbloser Feststoff (0,060 g; 55 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,56$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,56$ (d; $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,45 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 6,87 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,70 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,12 (s; 1H); 5,10 (s; 2H); 2,84 (t; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,78 (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,49 (s; 3H); 2,13 (s; 3H); 2,01 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 167,99$; 153,79; 153,12; 144,66; 141,12; 139,12; 131,22; 128,27; 127,83; 126,72; 125,88; 117,90; 110,32; 68,92; 31,84; 29,95; 24,46; 18,56; 17,64. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 345,14612 für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$; gefunden: 345,14622 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

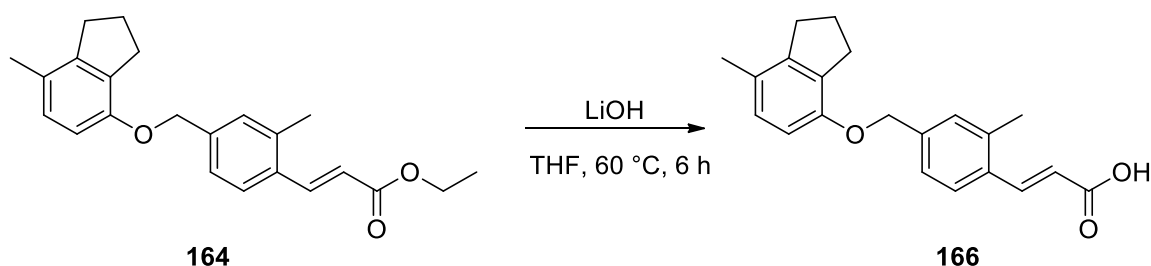
(E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)acrylsäure (165)



Darstellung nach **AAV 4** aus (E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)acrylsäureethylester (**163**; 0,26 g; 0,8 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 3,9 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **165** als farbloser Feststoff (0,13 g; 52 %) erhalten wurde. $R_f(\text{Hexan/EtOAc/HOAc} = 87,5:10,5:2) = 0,32$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,45$ (s; 1H); 7,82 (d; $J = 15,9$ Hz; 1H); 7,72 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,33 (s; 1H); 7,31 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 7,08 (t; $J = 7,7$ Hz; 1H); 6,84 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 6,79 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,44 (d; $J = 15,9$ Hz; 1H); 5,10 (s; 2H); 2,90 – 2,80 (m; 4H); 2,41 (s; 3H); 2,02 (p; $J = 7,5$ Hz; 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 167,58$; 154,60; 145,61; 140,84; 139,40; 137,32; 132,30;

131,04; 129,45; 127,57; 126,82; 125,25; 120,15; 116,93; 109,53; 68,16; 32,70; 29,03; 24,47; 19,14. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 331,13047 für $C_{20}H_{20}O_3Na$; gefunden: 331,13057 ($[M+Na^+]$).

(E)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)acrylsäure (166)



Darstellung nach **AAV 4** aus (E)-3-(4-(((7-Methyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-2-methylphenyl)acrylsäureethylester (**164**; 0,24 g; 0,7 mmol; 1,0 Äq.) in THF (2 mL) und einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (5,0 Äq.; 1,0 M; 3,4 mL). Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit n-Hexan/EtOAc/HOAc (87,5:10,5:2) als mobiler Phase und Umkristallisation aus n-Hexan, wobei **166** als gelber Feststoff (0,15 g; 62 %) erhalten wurde. R_f (Hexan/EtOAc/HOAc = 87,5:10,5:2) = 0,35. **1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,36 (s; 1H); 7,78 (d; J = 15,9 Hz; 1H); 7,68 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 7,28 (s; 1H); 7,25 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 6,84 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 6,66 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,40 (d; J = 15,9 Hz; 1H); 5,03 (s; 2H); 2,81 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 2,75 (t; J = 7,4 Hz; 2H); 2,37 (s; 3H); 2,11 (s; 3H); 1,98 (p; J = 7,3 Hz; 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 168,02; 153,12; 144,63; 141,29; 140,02; 137,72; 132,66; 131,19; 129,82; 128,26; 127,09; 125,82; 125,63; 120,53; 110,25; 68,96; 31,83; 29,94; 24,45; 19,81; 18,54. **HRMS** (MALDI): m/z berechnet 345,14612 für $C_{21}H_{22}O_3Na$; gefunden: 345,14620 ($[M+Na^+]$).

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifizierung der NRs in sieben Unterfamilien. Die formale (links) und triviale (rechts) Nomenklatur der NRs sind angegeben. ⁷	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der NR-Signalisierungsmechanismen. (A) Typ-I-NRs befinden sich im Zytoplasma (Z) im Komplex mit Hitzeschockproteinen. Nach der Liganden-Bindung dissoziieren die Hitzeschockproteine und die NRs translozieren in den Zellkern (K), wo sie als Homodimere an palindromische Hormonantwortelemente (HREs) binden, um die Transkription zu regulieren. (B) Typ II-NRs sind im Zellkern (K) lokalisiert. In Abwesenheit von Liganden interagieren sie mit Co-Repressor-Proteinen, welche bei Agonist-Bindung gegen Co-Aktivatoren ausgetauscht werden. NRs dieser Gruppe bilden im Allgemeinen heterodimere Komplexe mit RXR. (C) Ähnlich wie die Typ-II-NRs befinden sich die Typ-III-Rezeptoren im Zellkern (K) und tauschen Ligand-abhängig Co-Repressoren und Co-Aktivatoren aus. Diese Rezeptoren binden an direkte Wiederholungs-HREs (direct repeats) als Homodimere. (D) Typ-IV-NRs binden an HREs mit extended half sites als Monomere. Sowohl die palindromischen Sequenzen als auch die direct repeats sind durch unterschiedliche Längen von Abstandhaltenden Basenpaaren (spacers) getrennt, die in der Abbildung nicht gezeigt sind. ¹¹	3
Abbildung 3: Phylogenetischer Baum und schematische Struktur der orphan receptors bei Mensch, Maus und Ratte. ³¹	5
Abbildung 4: Strukturelle Domäne der Nukleären Rezeptoren. ²⁶	6
Abbildung 5: Agonist-induzierte Konformationsänderung und RXR-Aktivierung. Die hauptsächlich an der Ligandenbindung beteiligten sekundären Strukturelemente sind in Blau (H3) und Magenta (H11/H12) hervorgehoben. Links ist die apo-Form (Liganden-ungebunden) der RXR-Ligandenbindungsdomäne (PDB Code 1lbd) dargestellt. Bei der Bindung des Agonisten kommt es zu strukturellen Veränderungen wodurch die Helix H12 mit der Liganden-abhängigen Aktivierungsfunktion 2 (AF-2) in der so genannten aktiven Position stabilisiert wird (mittlere Abbildung). In dieser besonderen Konformation weist die Liganden-gebundene (holo) LBD (PDB Code 1mvc) eine hydrophobe Oberfläche auf, an der Reste von H12, H3 und H4 beteiligt sind, die speziell die kurzen helikalen LXXLL-Motive von Co-Aktivatoren (CoA; rechte Abbildung, grüne Helix) erkennen. ⁴⁰	8
Abbildung 6: Zusammenfassung der Aminosäure-Differenzen innerhalb der Ligandenbindungsdomäne (LBD) der drei RXR-Subtypen ⁴¹	9
Abbildung 7: Transkriptionsaktivierung durch nicht-permissive (A), permissive (B) und bedingt-permissive (C) RXR-Heterodimere. ³⁹	11
Abbildung 8: Molekülstrukturen der Retinsäuren als vermutliche endogene RXR-Liganden. 21	
Abbildung 9: Molekülstruktur von Docohexaensäure, Arachidonsäure und Phytansäure.	22
Abbildung 10: Bindungsmodus von Palmitinsäure (8) in den RXR-Subtypen. (a) Detaillierte Interaktionen zwischen 8 und den RXR-Subtypen zeigen einen einheitlichen Bindungsmodus in allen drei Subtypen (Nummerierung der Aminosäure-Reste am Beispiel von RXR α). (b) Struktureller Vergleich zwischen 8 und JP175, einem niedermolekularen RXR α -Agonisten zeigt einen ähnlichen Bindungsmodus. ⁴¹	22
Abbildung 11: Molekülstruktur der potenziell endogenen RXR-Liganden Stearinsäure (7), Palmitinsäure (8) und Myristinsäure (9).	23
Abbildung 12: Vermutliche RXR-Antagonisten Apocarotinoide β -apo-13-Carotinon (10) und β -apo-14'-Carotinal (11).	24

Abbildung 13: Molekülstruktur der natürlichen RXR-Liganden Honokiol (12), Magnolol (13), Bigelovin (14), Drupanin (15), Danthron (16), Rhein (17) und Valerensäure (18).....	27
Abbildung 14: Strukturen der rational entworfenen Rexinoid-Klassen als Kombination von Bausteinen mit hydrophoben Eigenschaften (grün), Linkern (pink) und polaren Motiven (blau). Antagonistische Eigenschaften werden an den mit Pfeilen markierten Positionen eingeführt. ¹⁶²	28
Abbildung 15: Bexaroten (19) und ausgewählte Bexaroten-Derivate 20-22 abgeleitet von 9CRA (1). 20 ist auch unter dem Namen LG268 bekannt.	29
Abbildung 16: Aus 9CRA (1) abgeleitete Polyensäuren.	31
Abbildung 17: Von 9CRA (1) abgeleitete ortho-Substituierte Biphenyle.	31
Abbildung 18: Molekülstruktur ausgewählter Diarylamine.....	33
Abbildung 19: Dibenzodiazepine HX600 (35) und HX531 (36) als RXR-Antagonisten.....	33
Abbildung 20: Ein neuartiger Biphenyl-basierter Chemotyp von Retinoid-X-Rezeptor-Liganden ermöglicht Subtyp- und Heterodimer-Präferenzen	34
Abbildung 21: Der NSAR Oxaprozin (41) und der durch den SOSA-Ansatz entwickelte RXR-Agonist 42 von Schierle et al. ²⁵¹	36
Abbildung 22: RXR-Ligand 43 mit unbekanntem Aktivierungsmechanismus.	36
Abbildung 23: Nicht-Klassische RXR-Modulatoren 44-47	37
Abbildung 24: Vergleich der RXR-Aktivität der Verbindungen 18 , 39 und 48-50 von denen der Chemotyp A abgeleitet wurde.....	39
Abbildung 25: Fusion der α - und β -Methylacrylsäure-Teilstruktur von 18 bzw. 1 mit dem Chemotyp A zu Chemotyp B , welcher zu RXR-Subtyp-präferentiellen Liganden optimiert werden soll.	40
Abbildung 26: Optimierung des Chemotyps A zur Leitstruktur 86	53
Abbildung 27: Profiling von 99 , 103 und 105 als chemische Tools. (a) 99 und 103 waren selektiv gegenüber verwandten Kernrezeptoren, 105 zeigte einen schwachen PPAR-Agonismus. Die Heatmap zeigt die mittlere relative Aktivierung im Vergleich zum jeweiligen Referenz-Agonisten, n=3. (b) Vorhergesagte Lipophilie (AlogP) und Löslichkeit (AlogS) von 99 , 103 und 105 (berechnet mit der ALOGPS-Ressource). ²⁶¹ Referenz-RXR-Agonist Bexaroten (19) zum Vergleich. Die Abbildung wurde aus eigener Publikation ²⁶⁰ entnommen und entsprechend angepasst.....	59
Abbildung 28: Vergleich der Docking-Softwares MOE, ²⁶² AutoDock Vina ²⁶⁴ und PLANTS ²⁶³ für die Anwendung auf RXR-Liganden. Bexaroten (19 , grün) wurde an die LBD von RXR α (pdb 7A77) aus einem Set einheitlicher Kristallstrukturen für RXR α (pdb 7A77), RXR β (pdb 7A78) und RXR γ (pdb 7A79) gedockt, die ursprünglich mit Palmitinsäure co-kristallisiert wurde. ⁴¹ Ein Vergleich mit dem an Bexaroten (19) gebundenen RXR α -Komplex (pdb 4K6I, gelb) ergab, dass die AutoDock-Vina-Vorhersage dem kristallisierten Bindungsmodus am besten ähnelt; RMSD 0,70. Diese Software schien daher am besten geeignet, um die Bindung von 99 , 103 und 105 an RXRs zu untersuchen. Die Docking-Experimente wurden durch Laura Isigkeit durchgeführt.	60
Abbildung 29: Vorausgesagte Bindungsmodi von 99 (a), 103 (b) und 105 (c) an die drei RXR-Subtyp-LBDs (pdb RXR α - 7A77, RXR β - 7A78, RXR γ - 7A79). ⁴¹ Das Docking wurde mit Auto-Dock Vina ²⁶⁴ durchgeführt. (a) Vorhergesagte Wechselwirkung von 99 mit RXR α . Bexaroten (19 , grau) zum Vergleich. Die rote Fläche zeigt das Wechselwirkungspotential für das	

Benzylether-Motiv. (b) Überlagerung der Bindungskonformationen von **99** für RXR α (grün), RXR β (dunkelgrün) und RXR γ (orange). (c) Vorhersage des Bindungsmodus von **103** in RXR γ -LBD (braun), die ein erhöhtes Wechselwirkungspotenzial für Fluor (roter Pfeil) und eine umgekehrte Ausrichtung von Ile325 anzeigt. Die Oberflächen zeigen das Wechselwirkungspotenzial von Fluor in RXR α (hellgrün) und RXR γ (dunkelgrün). Die Docking Experimente wurden durch Laura Isigkeit durchgeführt.²⁶⁰62

Abbildung 30: Vorausgesagte Bindungsmodi von **99**, **103** und **105** in RXR α (pdb 7A77), RXR β (pdb 7A78) und RXR γ (pdb 7A79). Angedockte Bindungsmodi von Bexaroten (**19**, grau) zum Vergleich. Das Docking wurde mit AutoDock Vina²⁶⁴ durchgeführt. Die Docking Experimente wurden durch Laura Isigkeit durchgeführt.²⁶⁰63

Abbildung 31: Die Subtyp-präferentiellen RXR-Agonisten **99**, **103** und **105** förderten die ASC-Differenzierung auf unterschiedliche Weise. Der RXR α -Agonist **99** potenzierte die differenzierungsfördernde Wirkung des PPAR γ -Agonisten Pioglitazon, während der RXR β -Agonist **105** und der RXR γ -Agonist **103** keine Wirkung zeigten. Die gezeigten Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen, n=4; * p<0,05, *** p<0,001 (ANOVA mit Bonferroni-Korrektur). Dieses Experiment wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Daniel Merk durchgeführt.²⁶⁰64

Abbildung 32: RXR-Subtypen-präferentielle Liganden **99** (RXR α -Aktivierung bei 1 μ M), **103** (RXR γ -Aktivierung bei 30 μ M) und **105** (RXR β -Aktivierung bei 30 μ M). Die gezeigten Werte sind die Mittelwerte \pm Standardabweichungen der relativen RXR-Aktivierung bei der angegebenen Konzentration im Vergleich zu 1 μ M Bexaroten (**19**); n \geq 4.....65

Abbildung 33: Allgemeine Strukturformel der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate...68

Abbildung 34: Entwicklung von Derivaten des Chemotyps **B** auf der Grundlage von Chemotyp **A**.81

Abbildung 35. Darstellung von **119** durch Einführung einer Doppelbindung in der Säurekette von **90**.81

Abbildung 36: Optimierung von **90** zu **99**.83

Abbildung 37: Vergleich der RXR-Aktivität der Verbindungen **18**, **39** und **48-50** von denen der Chemotyp **A** abgeleitet wurde.85

Abbildung 38: Die Subtyp-präferentiellen RXR-Agonisten **99**, **103** und **105** förderten die ASC-Differenzierung auf unterschiedliche Weise. Der RXR α -Agonist **99** potenzierte die differenzierungsfördernde Wirkung des PPAR γ -Agonisten Pioglitazon, während der RXR β -Agonist **105** und der RXR γ -Agonist **103** keine Wirkung zeigten. Die gezeigten Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen, n=4; * p<0,05, *** p<0,001 (ANOVA mit Bonferroni-Korrektur). Dieses Experiment wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Daniel Merk durchgeführt.²⁶⁰86

Abbildung 39: Entwicklung von Derivaten des Chemotyps **B** auf der Grundlage von Chemotyp **A**.87

6.2 Abkürzungsverzeichnis

9CDHRA	9-cis-13,14-Dihydroretinoic acid
9CRA	9-cis-retinoic acid
ABCA1	ATP binding cassette transporter A1
ABCG1	ATP-binding cassette sub-family G member 1
AF-1	Aktivierungsfunktion 1,
AF-2	Aktivierungsfunktion 2
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
AMPK	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
Ap2	Adipozytenprotein 2
ApoE	Apolipoprotein E
AR	Androgen Rezeptor
Arg	Arginin
ASC	adipose-derived stem cells
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
ATBC	all-trans- β -Carotin
ATRA	all-trans retinoic acid
ATRA	all-trans-Retinsäure
CAR	constitutive androstane receptor
COUP-TF	chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor
COX	Cyclooxygenase
CTCL	Cutane t-cell lymphom
CTD	Carboxy/C-terminale Domäne
DAX-1	dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenital critical region on the X chromosome, Gen 1
db/db	diabetic
DBD	DNA-Bindungsdomäne
DHA	Docohexaensäure
DNA	Deoxyribonucleic acid
DR	direct repeat
EAR-2	V-erbA-related protein 2
EC ₅₀	Half maximal effective concentration
E _{max}	Maximal effect
ER	Östrogen Rezeptor
ERR	estrogen receptor-related receptors
FABP4	fatty acid binding protein 4
FXR	farnesoid X receptor
GC	Glukokortikoid Rezeptor
GCNF	germ cell nuclear factor
Gln	Glutamin
GR	Glucocorticoid Rezeptor
GRIP-1	Glutamate Receptor Interacting Protein 1
HbA1c	Glycated hemoglobin
HDI	High density lipoprotein
HDL-c	High density lipoprotein-cholesterin
HEK	Human embryonic kidney
His	Histidin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A
HNF4	human nuclear factor 4
HRE	Hormone Response Elements
LBD	Ligandenbindungsdomäne

LDL	Low density lipoprotein
LDL-c	Low density lipoprotein-cholesterin
Leu	Leucin
LRH-1	liver receptor homolog-1
LXR	liver X receptor
MOE	root-mean-square deviation
MR	Mineralcorticoid Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
NBS	N-Bromsuccinimid
NF- κ B	nuclear factor k-light-chain-enhancer of activated B cells
NGFI-B	nerve growth Factor IB
NLS	Kernlokalisierungssequenz
NOR-1	neuron-derived orphan receptor-1
NR	Nukleärer Rezeptor
Nurr1	nurr-related Factor-1
PDB	Protein Data Base
PI3K	phosphatidylinositol 3' -kinase
PNR	photoreceptor cell-specific nuclear receptor
PPAR	peroxisome proliferator activated receptor
PR	Progesteron Rezeptor
PXR	pregnane X receptor
RAR	retinoic acid receptor
Rbp1	Retinol binding protein 1
RE	Response Elements
Rev-erb	Reverse erb
RMSD	root-mean-square deviation
ROR	RAR-related orphan receptor
RXR	retinoid X receptor
SAR	Structure Activity Relationship
SCR-1	Steroid receptor coactivator 1
SERMs	Selektive Estrogen-Rezeptoren-Modulatoren
SF-1	steroidogenic factor 1
SHP	small heterodimer partner
SMRT	silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors)
SOSA	elective optimization of side-activities
SR	Steroid Rezeptor
SREBP1c	sterol regulatory element-binding protein 1c
TF	Transkriptionsfaktor
TLL	tailless receptor
TNF	tumor necrosis factor alpha
TNF	Tumornekrosefaktor
TR	thyroid hormone receptor
TR2/4	testis receptor
Trp	Tryptophan
Val	Valin
VDR	vitamine D receptor
ZNS	Zentralnervensystem

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Interaktion der RXR-DBD mit der DNA. Die Zahl der zwischen den direct repeats liegenden Nukleotide variiert je nach Dimerisierungspartner. DR-1= direct repeats, die durch ein Nukleotid getrennt sind. DR-2= direct repeats, die durch zwei Nukleotide getrennt sind etc... ³⁹	10
Tabelle 2: Vergleich der EC ₅₀ -Werte der Verbindungen 37-40. ²⁵⁰	34
Tabelle 3: Daten zur in vitro-Aktivität sowie zu physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Bexaroten (19) und dem neuen RXR-Agonisten 42 . ²⁵¹	35
Tabelle 4: Einfluss der Geometrie der Benzoesäure (87,88) und der Kettenverlängerung (89,90) auf die Aktivität an RXR. Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporter-Gen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (19) bei 1 µM. Alle EC ₅₀ -Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte±Standardfehler, n≥3.	53
Tabelle 5: Strategische Methylierung von 86 . Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporter-Gen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (19) bei 1 µM. Die EC ₅₀ -Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte±Standardfehler, n≥3.	54
Tabelle 6: Strategische Methylierung von 89 . Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporter-Gen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (19) bei 1 µM. Die EC ₅₀ -Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte±Standardfehler, n≥3.	55
Tabelle 7: Strategische Methylierung von 90 führte zum RXRα-präferentiellen Liganden 99 . Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporter-Gen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (19) bei 1 µM. Die EC ₅₀ -Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte±Standardfehler, n≥3.	56
Tabelle 8: Die Einführung eines Fluoratoms in ortho-Position der Phenylpropansäurekette in Kombination mit einem Methylsubstituenten in Position 7 des 1,2-Dihydroindens führte zum RXRβ-präferentiellen Agonisten 103 . Die Aktivität an RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporter-Gen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (19) bei 1 µM. Die EC ₅₀ -Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte±Standardfehler, n≥3.	57
Tabelle 9: SAR der meta-Phenyllessigsäure führte zum RXRβ-präferentiellen Agonisten 105 . Die Aktivität auf RXRs wurde in einheitlichen Hybrid-Reporter-Gen-Assays bestimmt. Die maximale relative Aktivierung bezieht sich auf die Aktivität von Bexaroten (19) bei 1 µM. Die EC ₅₀ -Werte und die maximale relative Aktivierung sind die Mittelwerte±Standardfehler, n≥3.	58
Tabelle 10: Im ITC Experiment ermittelte Bindungsaffinitäten von 99 , 103 und 105 zu RXRα-, RXRβ- und RXRγ-LBD. Das ITC Experiment wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. Daniel Merk durchgeführt.	59
Tabelle 11: Vergleich des EC ₅₀ -Wertes des Ether-Derivats 86 mit den EC ₅₀ -Werten der Amine 110 und 112	67
Tabelle 12: Zusammenfassung der EC ₅₀ -Werte von 18 , 90 , 119 , 125 , 146 , 156 , 159	82
Tabelle 13: EC ₅₀ -Werte der Verbindungen 120 (zum Vergleich) und 125 , 139 , 140 , 165 und 166	83

Tabelle 14: Zusammenfassung der RXR-Subtyp-präferentiellen Liganden des Chemotyps **A**.
.....86

Tabelle 15: Zusammenfassung der EC₅₀-Werte von **18, 90, 119, 125, 146, 156** und **159**.....87

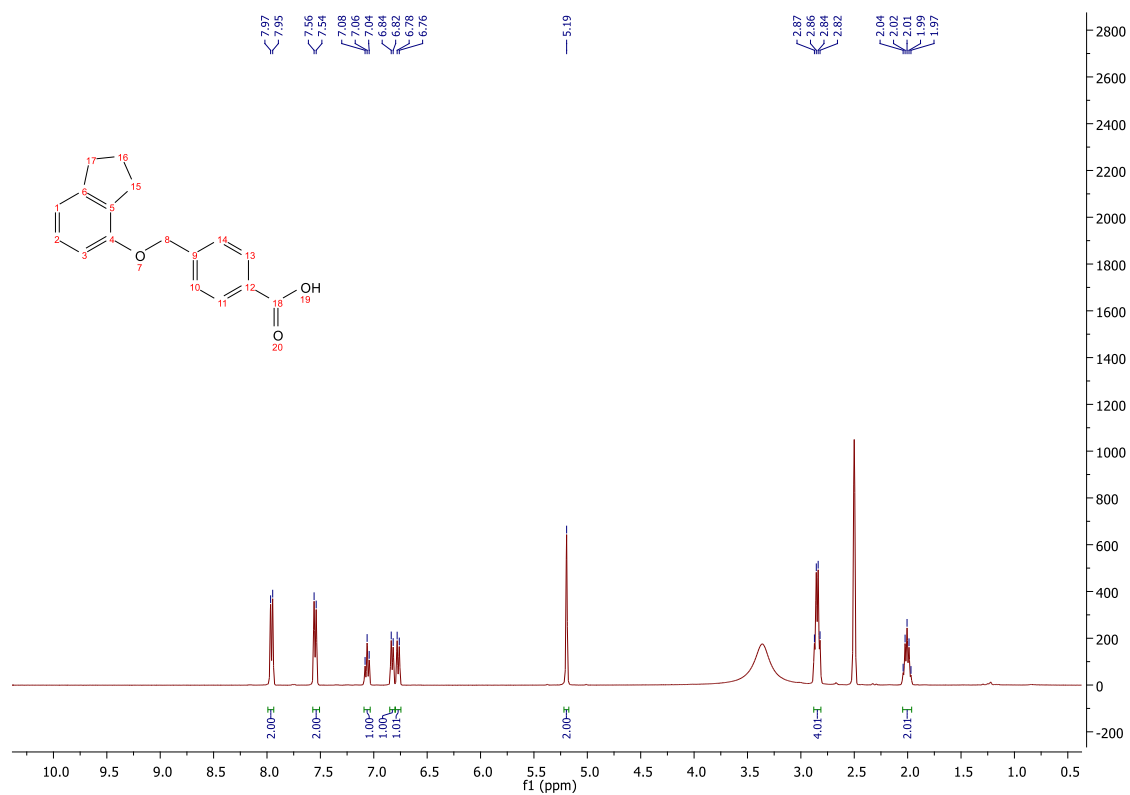
6.4 Schemataverzeichnis

Schema 1	Allgemeine Syntheseroute der Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate.
Schema 2	Reaktionsmechanismus der Veresterung.
Schema 3	Molekularer Mechanismus der radikalischen Bromierung.
Schema 4	Vergleich der Ausbeuten der <i>ortho</i> -Brommethyl-Derivaten erreicht.
Schema 5	Vergleich der Ausbeuten der <i>ortho</i> -, <i>meta</i> - und <i>para</i> -Brommethylbenzoesäure-Derivate.
Schema 6	Vergleich der Ausbeuten der <i>ortho</i> -, <i>meta</i> - und <i>para</i> -Brommethylphenylelessigsäure-Derivate.
Schema 7	Vergleich der Ausbeuten der Fluorbrom-Derivate mit den Brommethyl-Derivaten.
Schema 35	Mechanismus der Ethersynthese.
Schema 36	Vergleich der Ausbeuten der <i>ortho</i> -unsubstituierten und <i>ortho</i> -Methyl substituierten Indanyloxymethylbenzoesäure-Derivate in Hinblick auf die Säurekettenlänge.
Schema 37	Vergleich der Ausbeuten der unsubstituierten Indanyloxymethylbenzoesäureester mit den 7-Methyl substituierten Indanyloxymethylbenzoesäureestern.
Schema 38	Gegenüberstellung der Ausbeuten der <i>ortho</i> -Fluor-Esterderivaten und der <i>ortho</i> -Methyl-Esterderivaten.
Schema 39	Reaktionsmechanismus der Basen-katalysierten Esterspaltung.
Schema 40	Syntheseroute von 3-(2-Chloro-4-(((7-methyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)propan-säure (82).
Schema 41	Reaktionsmechanismus der Palladium-katalysierten Addition des Acroleindiethylacetals 78 an den Halogenaromaten 77 .
Schema 42	Rückgewinnung des Katalysators PdL ₂ durch Kaliumcarbonat.
Schema 43	Säure-katalysierte Hydrolyse von 83 (a) und 84 (b).
Schema 44	Syntheseroute der Indanylaminomethylbenzoesäure-Derivate.
Schema 45	Reaktionsmechanismus der Methylierungsreaktion von 109 zu 111 .
Schema 46	Zusammenfassung der Syntheserouten der Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate. (a) Propansäureanhydrid, K ₂ CO ₃ , DMF, 120°C, 48 h, 14%; (b) EtOH, H ₂ SO ₄ , Rückfluss, 2 h, 90-96%; (c) NBS, AIBN, CHCl ₃ , Rückfluss, 1-4 h, 25-74%; (d) K ₂ CO ₃ , DMF, 100°C, 2-5 h, 10-78%; (e) Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)acetat, Toluol, Rückfluss, 4 h, 29%; (f) Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat, Toluol, Rückfluss, 4-72 h, 13-22%; (g) Malonsäure, Pyridin, DMF, 90 °C, 5 h, 73-96%; (h) Butansäureanhydrid, K ₂ CO ₃ , DMF, 120°C, 96 h, 6%, (i) LiOH, H ₂ O/THF, RT-60°C, 4-24h, 52-91%.
Schema 47	Syntheseroute der <i>ortho</i> -unsubstituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate 119 , 120 , 165 und 166 . (b) EtOH, H ₂ SO ₄ , Rückfluss, 2 h, 115 :90%, 161 :73%; (c) NBS, AIBN, CHCl ₃ , Rückfluss, 1,5 h. (d) K ₂ CO ₃ , DMF, 100°C, 2 h. (g) Malonsäure, Pyridin, DMF, 90 °C, 5 h, 96%; (i) LiOH, H ₂ O/THF, RT, 12h.

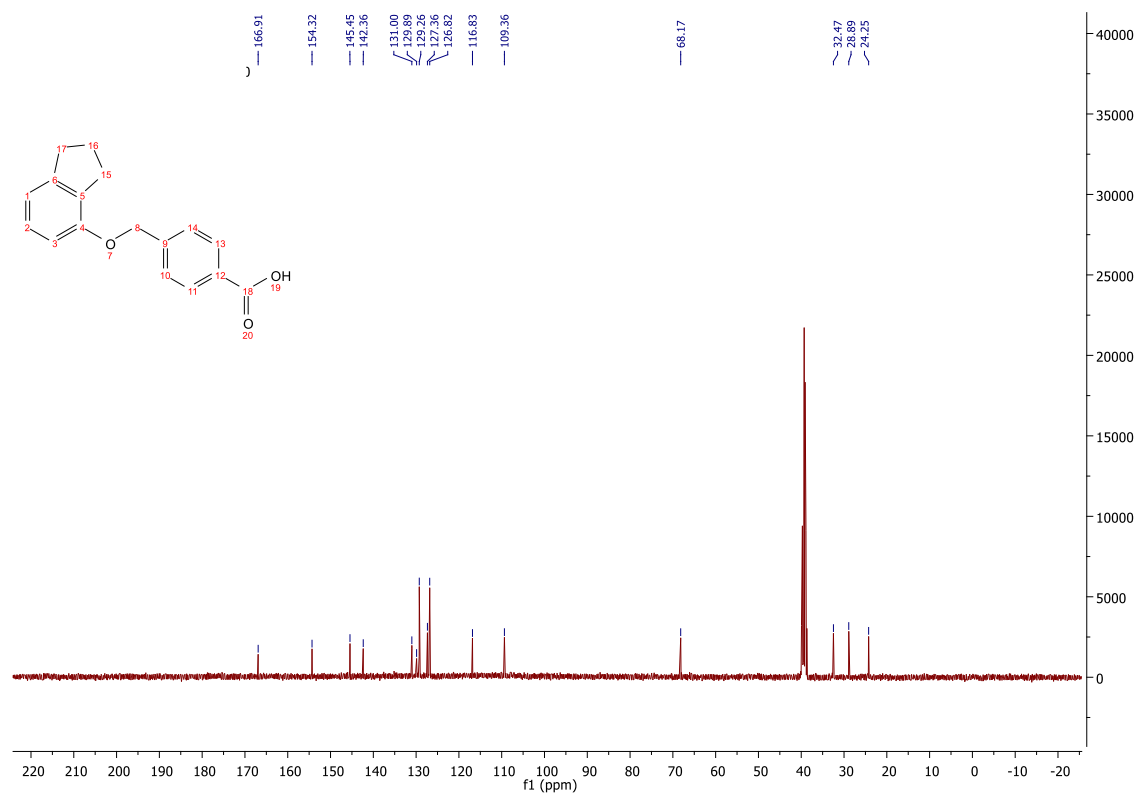
Schema 48	Reaktionsmechanismus der Einführung der Acrylsäure-Teilstruktur durch Knoevenagel-Kondensation. (g) Malonsäure, Pyridin, DMF, 90 °C, 5 h, 114 :96%.
Schema 49	Syntheseroute von (E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)-phenyl)-2-methylacrylsäure (125). (c) NBS, AIBN, CHCl ₃ , Rückfluss, 2 h, 80 %; (d) K ₂ CO ₃ , DMF, 100°C, 5 h, 70%; (f) Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (126), Toluol, Rückfluss, 4 h, 22%; (i) LiOH, H ₂ O/THF, 60°C, 4h, 65%.
Schema 50	Reaktionsmechanismus der Bildung des α -Methacrylsäureesters 123 aus dem Aldehyd 122 .
Schema 51	Anordnung des Übergangszustands zur Bildung des thermodynamischen stabileren E-Isomers 123 .
Schema 52	Sterische Hinderung der Wittig-Reaktion durch die Methylgruppe in <i>ortho</i> -Position.
Schema 26	Reaktionsmechanismus der Darstellung von (E)-3-(2,4-Dimethylphenyl)-2-methylacrylsäure 129 .
Schema 53	Syntheseroute der <i>ortho</i> -Methyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivate 139 und 140 . (a) Propansäureanhydrid, K ₂ CO ₃ , DMF, 120°C, 48 h, 14%; (b) EtOH, H ₂ SO ₄ , Rückfluss, 2 h, 96%; (c) NBS, AIBN, CHCl ₃ , Rückfluss, 3 h, 73%; (d) K ₂ CO ₃ , DMF, 100°C, 5 h, 137 : 13%, 138 : 11%; (i) LiOH, H ₂ O/THF, RT, 24h, 139 : 90%, 140 : 87%.
Schema 54	Fehlgeschlagene Bildung von 129 ausgehend von 2-Methylmalonsäure 134 und 4-Methylbenzaldehyd 113 .
Schema 55	Syntheschema von α -Ethyl substituiertes Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivat 146 . (b) EtOH, H ₂ SO ₄ , Rückfluss, 2 h, 92%; (c) NBS, AIBN, CHCl ₃ , Rückfluss, 4 h, 28%; (d) K ₂ CO ₃ , DMF, 100°C, 4 h, 23%; (h) Butansäureanhydrid, K ₂ CO ₃ , DMF, 120°C, 96 h, 6%, (i) LiOH, H ₂ O/THF, 60°C, 70%.
Schema 56	Reaktionsmechanismus zur Darstellung von (E)-2-(4-Methylbenzylidene)butansäure (142).
Schema 57	Darstellung von β -Methyl substituierten Indanyloxymethylphenylacrylsäure-Derivaten 155 und 156 . (c) NBS, AIBN, CHCl ₃ , Rückfluss, 2 h, 73%; (d) K ₂ CO ₃ , DMF, 100°C, 4 h, 151 : 68%, 152 : 58%; (e) Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)acetat (153), Toluol, Rückfluss, 4 h, 154 : 47%, 155 : 47%; (i) LiOH, H ₂ O/THF, 60°C, 156 : 52%, 157 : 55%.
Schema 58	Reaktionsmechanismus der Wittig-Reaktion zur Darstellung von 154 (R=Indanyl-4-oxy) und 155 (R=7-Methylindanyl-4-oxy).
Schema 59	Syntheseroute von (E)-3-(4-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)oxy)methyl)phenyl)-2-methylbut-2-ensäure (162). (c) NBS, AIBN, CHCl ₃ , Rückfluss, 2 h, 73 %; (d) K ₂ CO ₃ , DMF, 100°C, 5 h, 68%; (f) Methyl 2-(triphenylphosphoranyliden)propanoat (126), Toluol, Rückfluss, 8 Tage, 13%; (i) LiOH, H ₂ O/THF, 60°C, 4 h, 23%.

6.5 NMR-Spektren und Reinheitschromatogramme

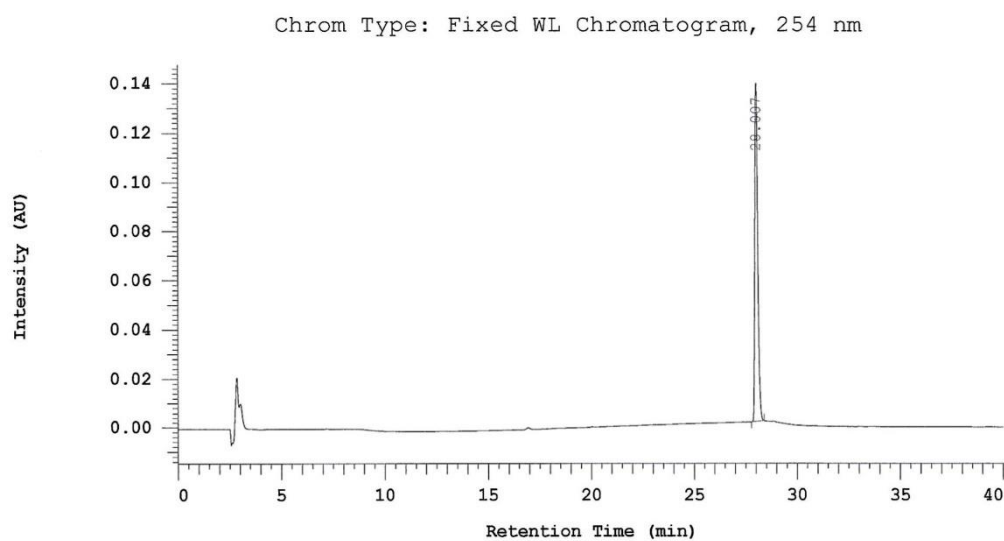
86, ¹H NMR



86, ¹³C NMR



86, Reinheitschromatogramm, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

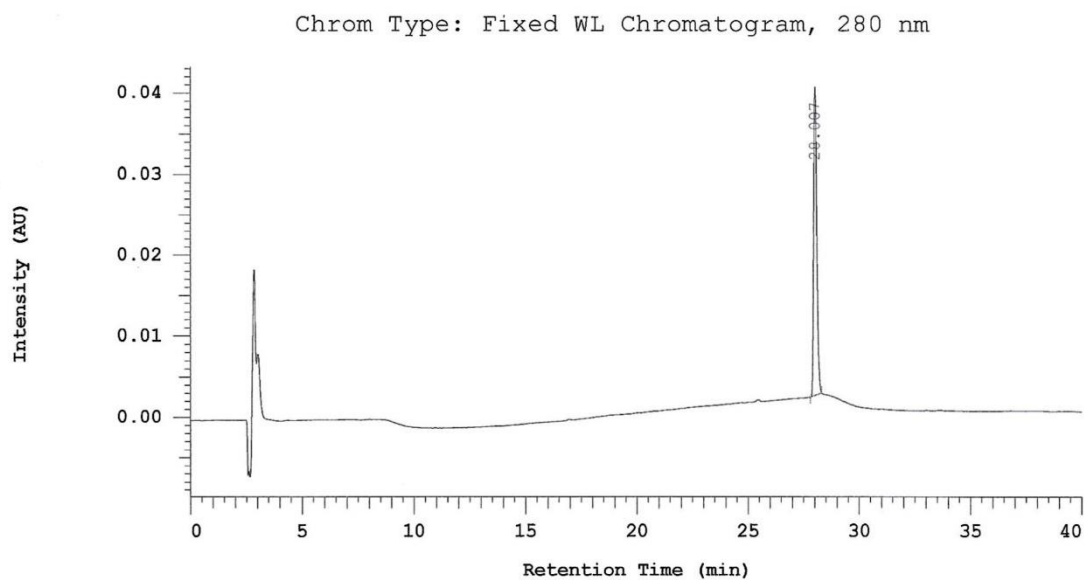
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.007	655060	100.000	68873
		655060	100.000	68873

86, Reinheitschromatogramm, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

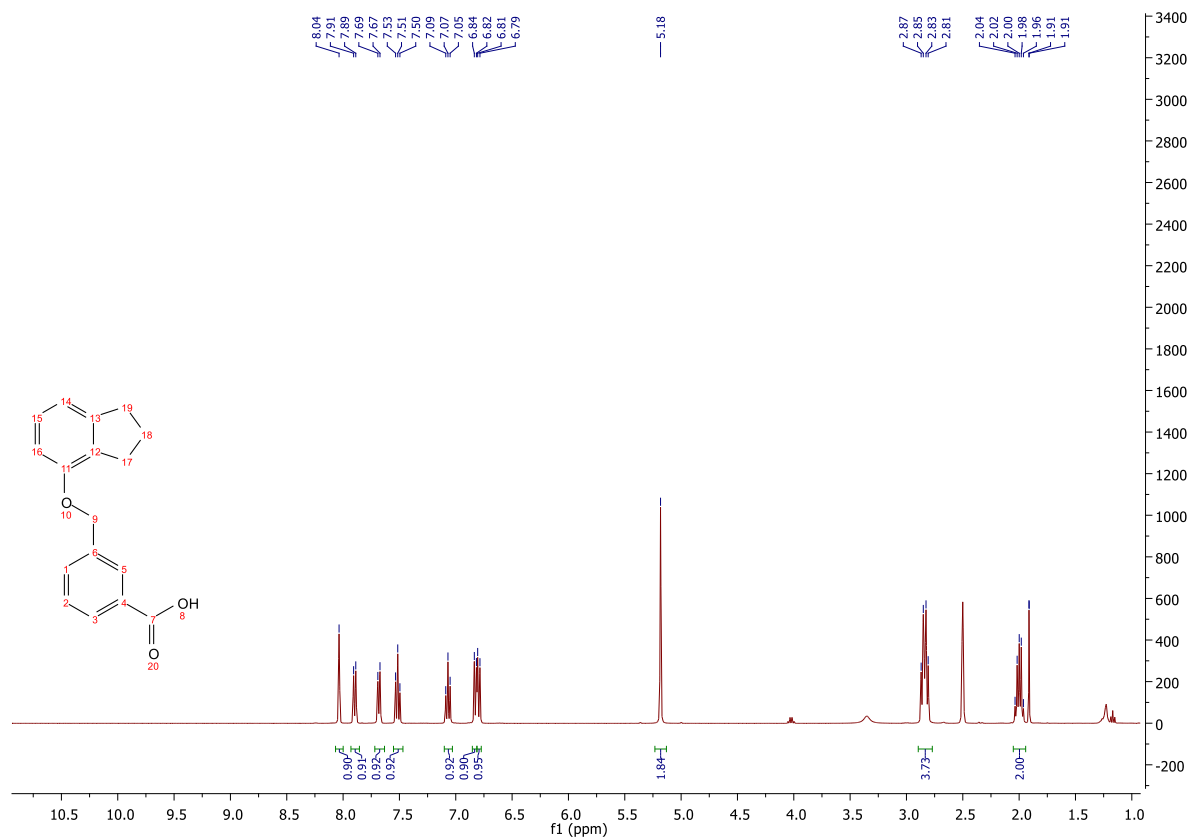
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

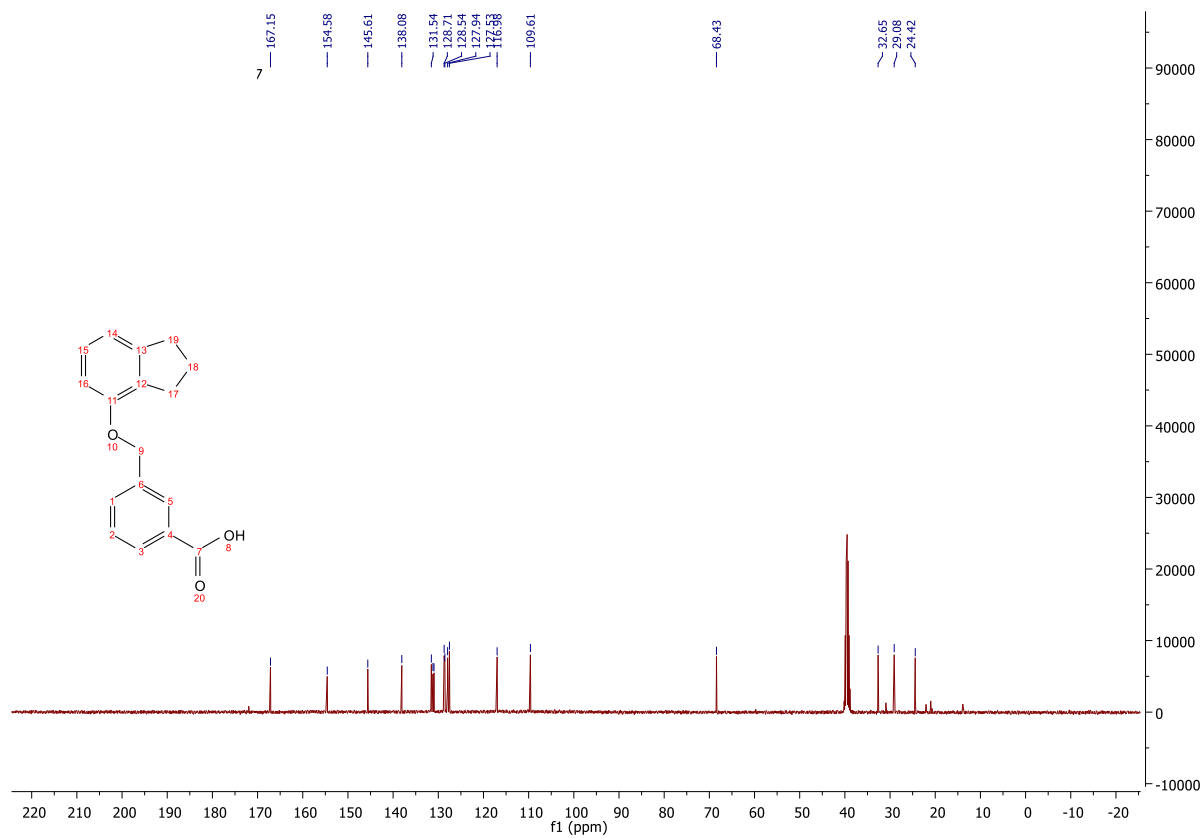
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.007	178083	100.000	19008
		178083	100.000	19008

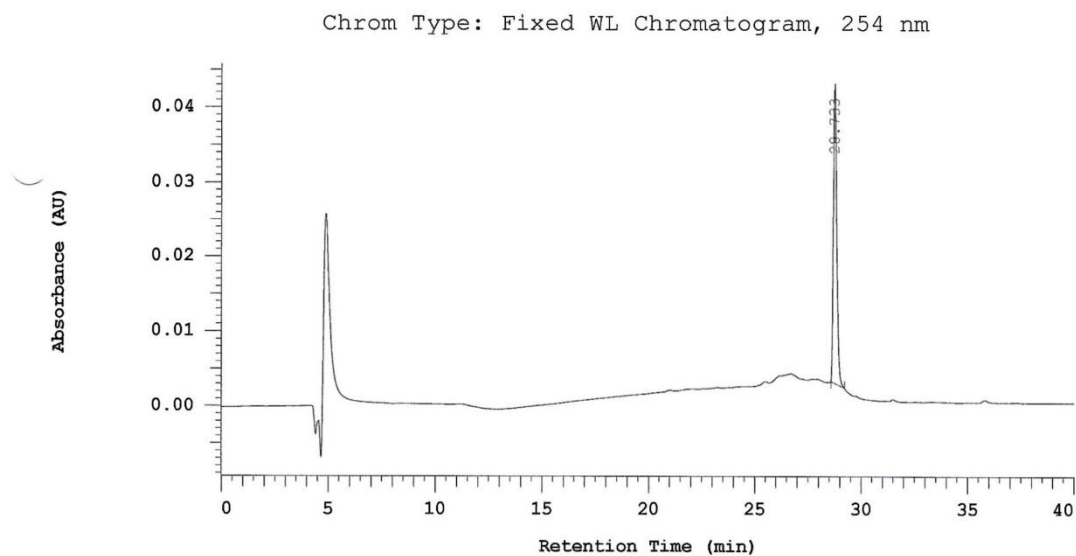
87, ¹H NMR



87, ¹³C NMR



87, Reinheitschromatogramm, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

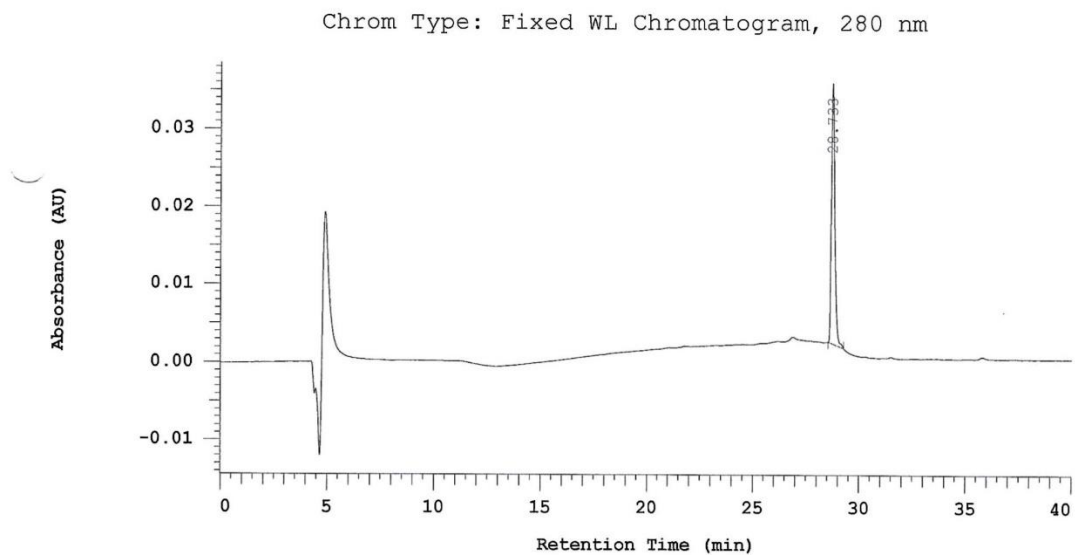
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.733	214984	100.000	20040
		214984	100.000	20040

87, Reinheitschromatogramm, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

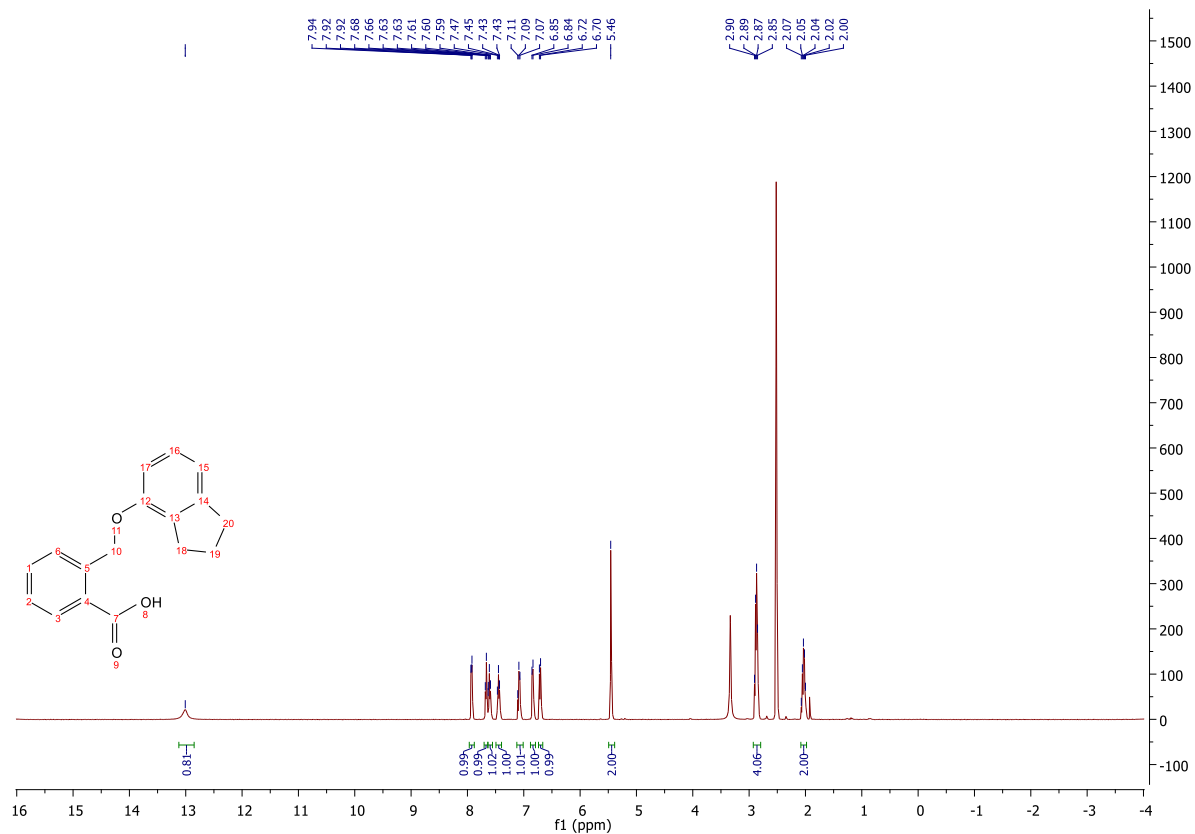
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

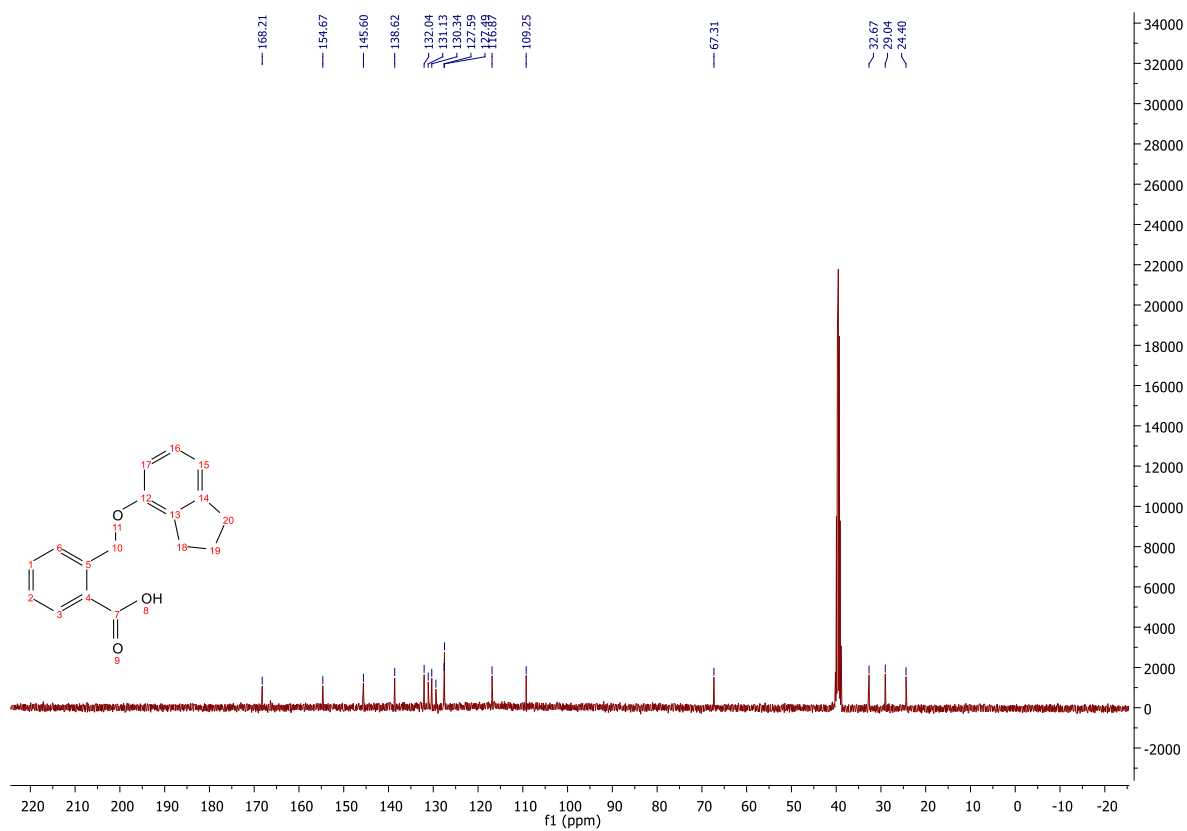
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.733	180232	100.000	16735
		180232	100.000	16735

88, ¹H NMR

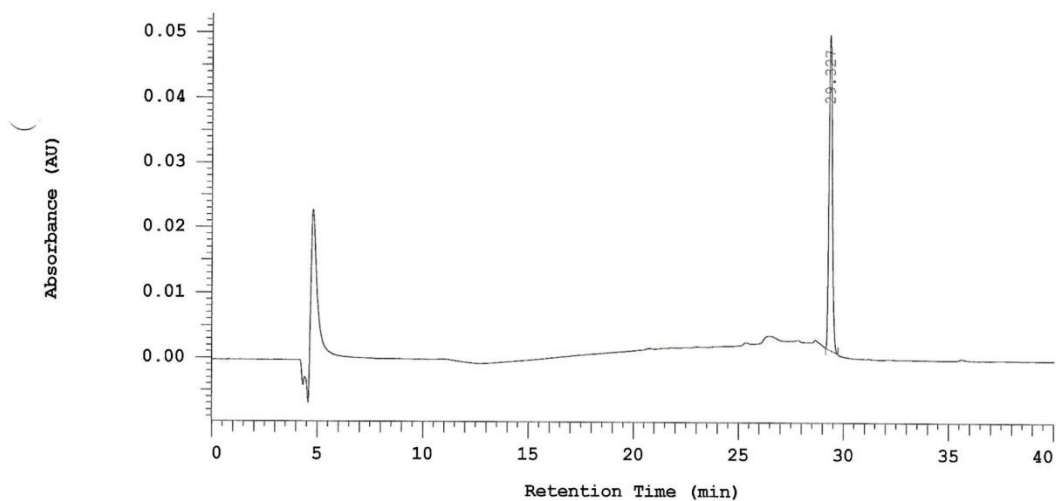


88, ¹³C NMR



88, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

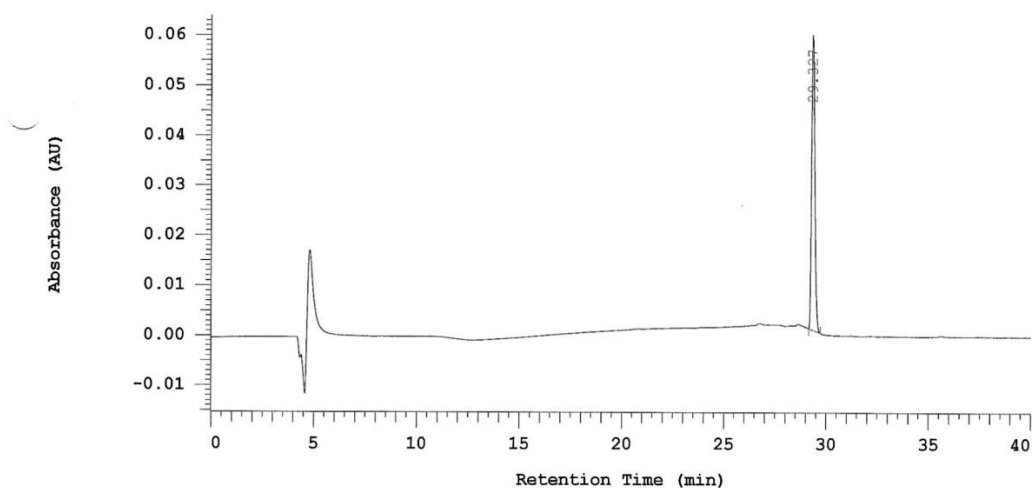
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.327	256972	100.000	24225
		256972	100.000	24225

88, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

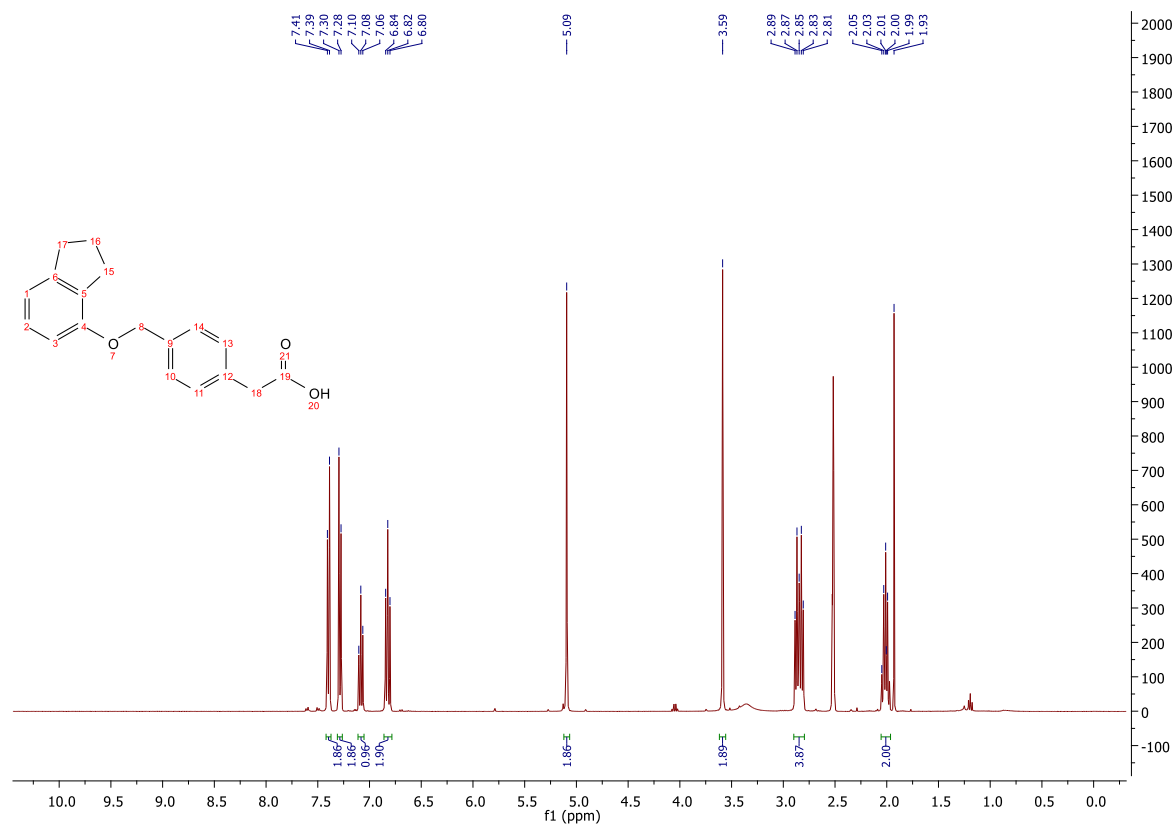
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

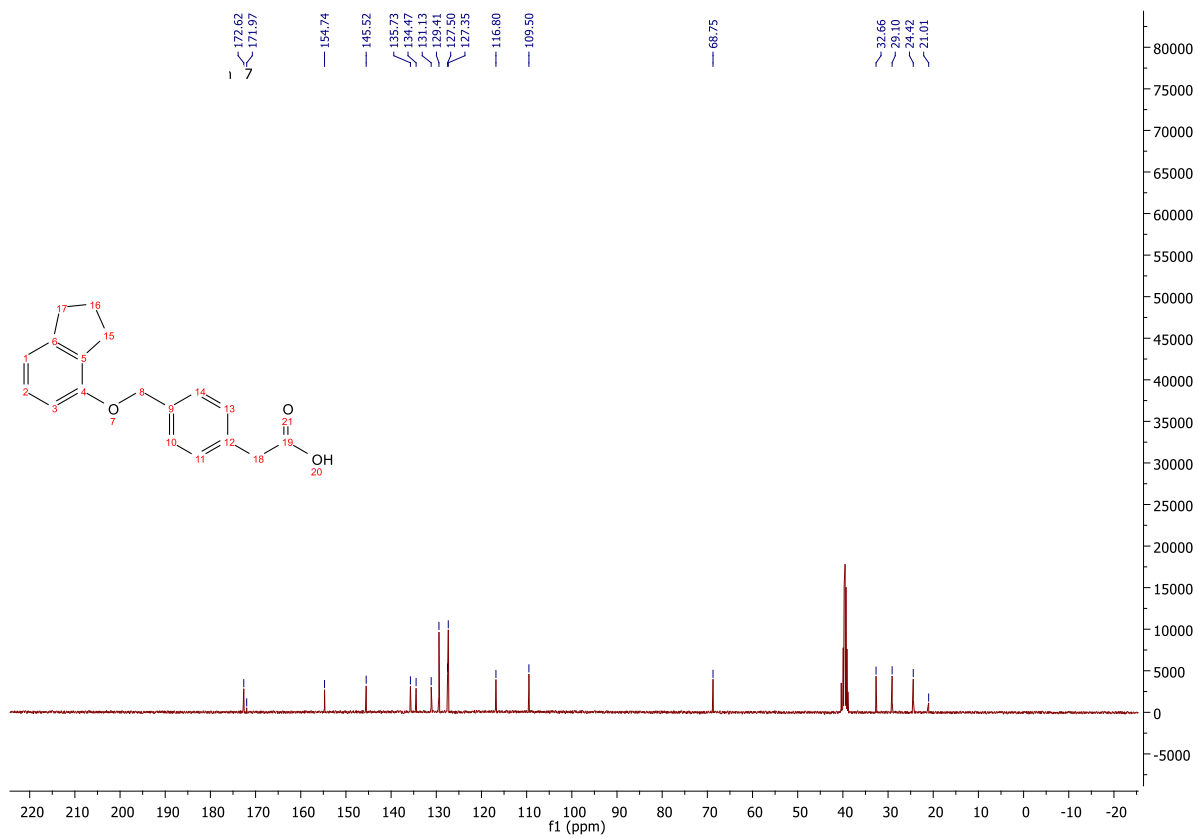
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.327	310439	100.000	29486
		310439	100.000	29486

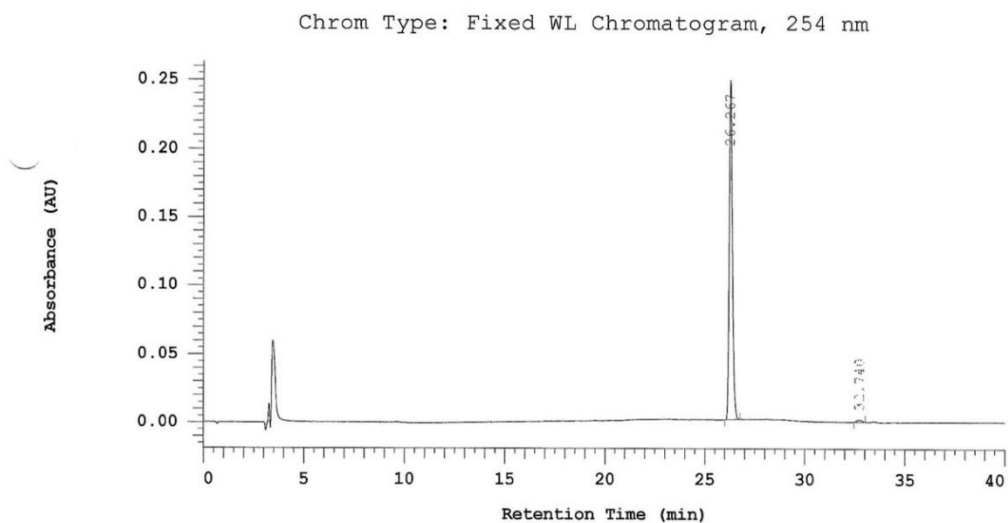
89, ¹H NMR



89, ¹³C NMR



89, Reinheitschromatogramm, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

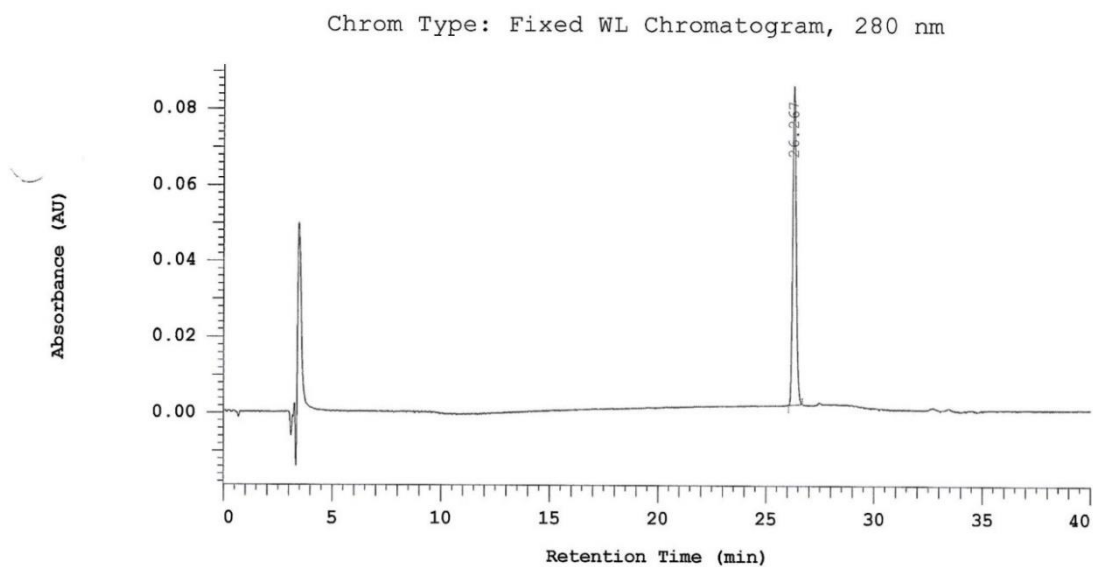
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	26.267	1329018	98.827	123823
2	32.740	15772	1.173	820
		1344790	100.000	124643

89, Reinheitschromatogramm, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

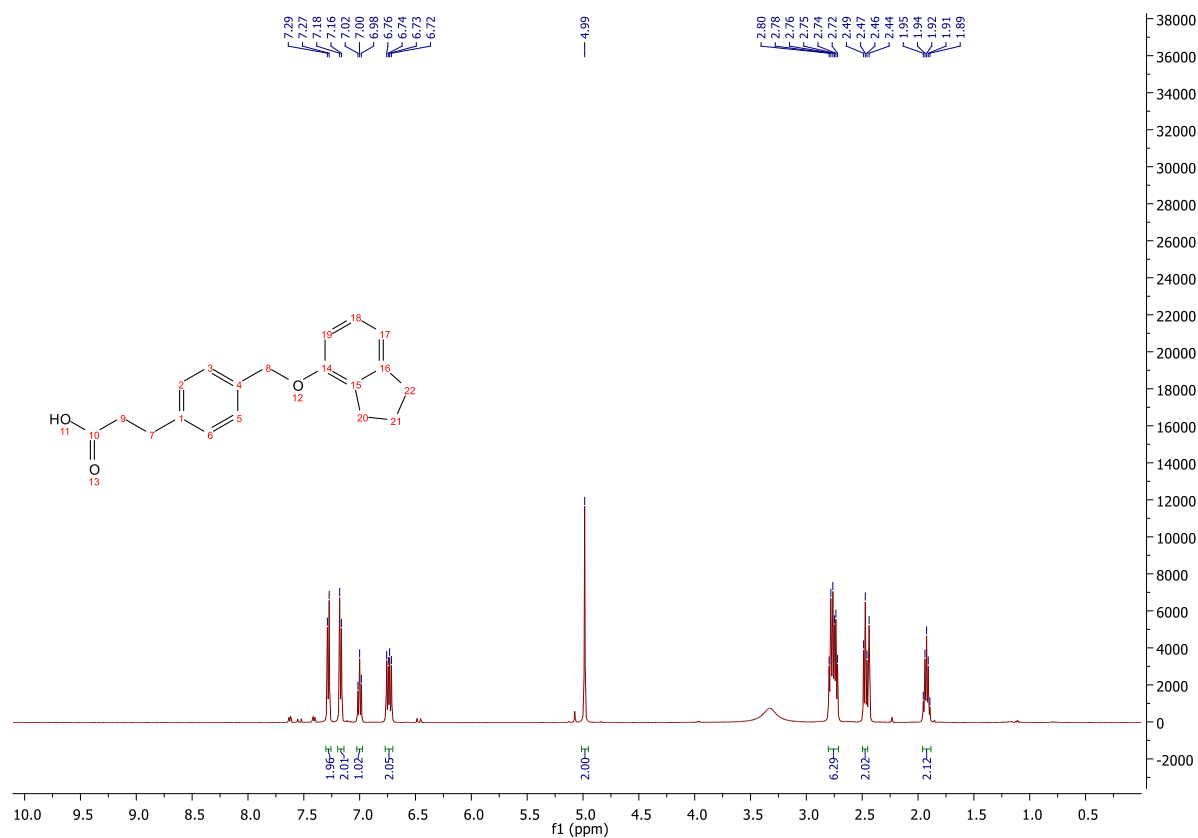
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

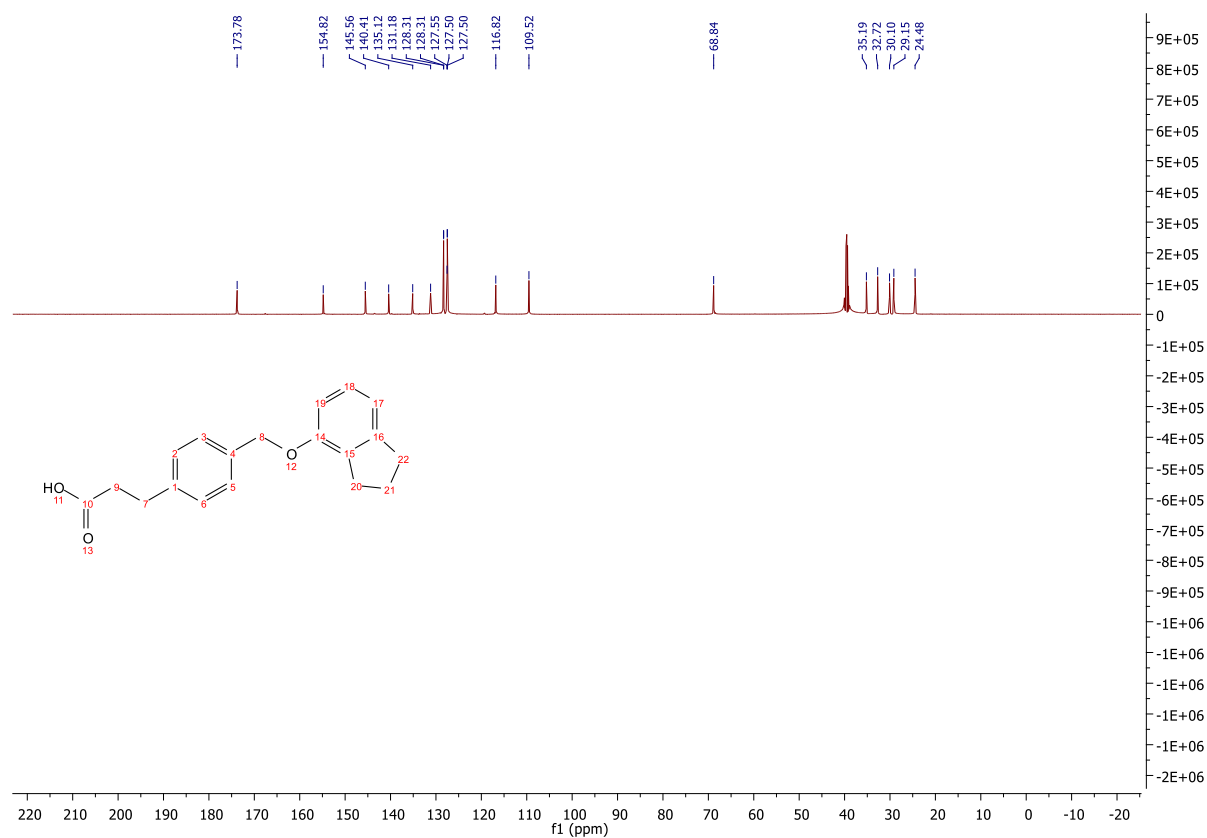
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	26.267	454897	100.000	41875
		454897	100.000	41875

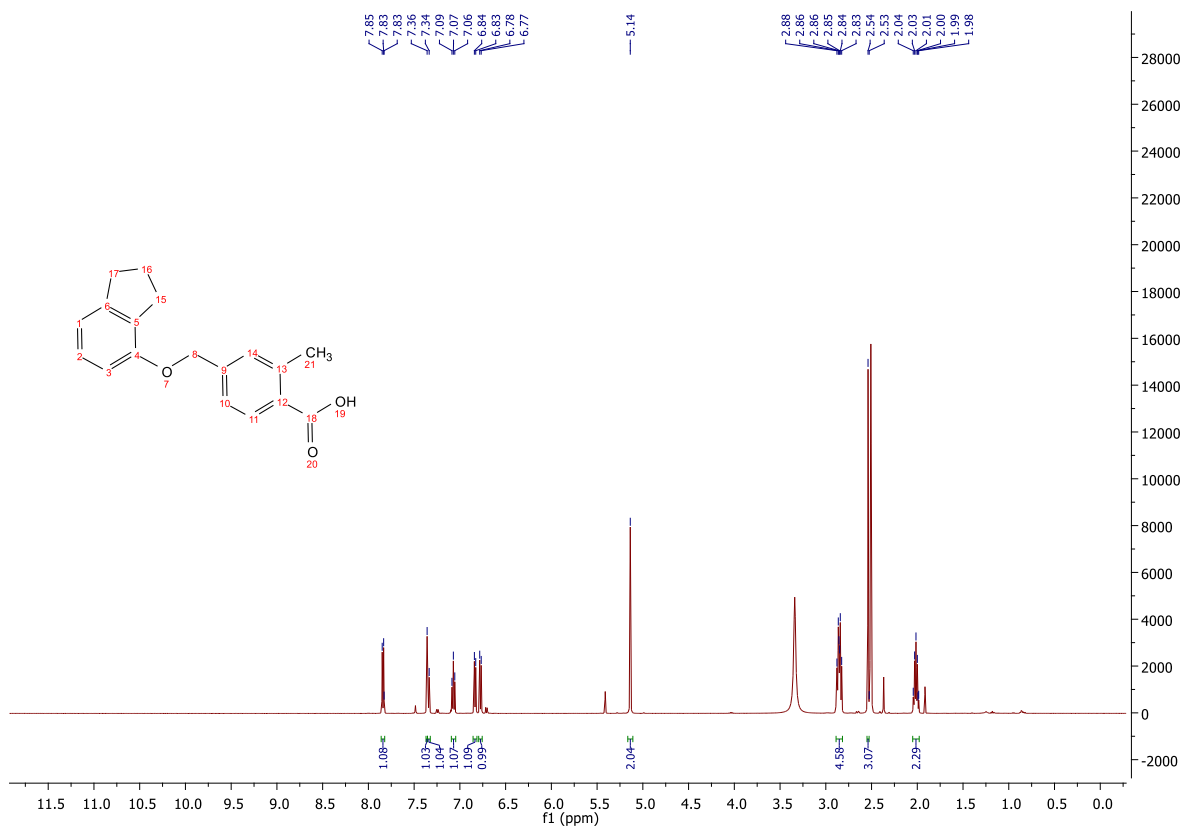
90, ¹H NMR



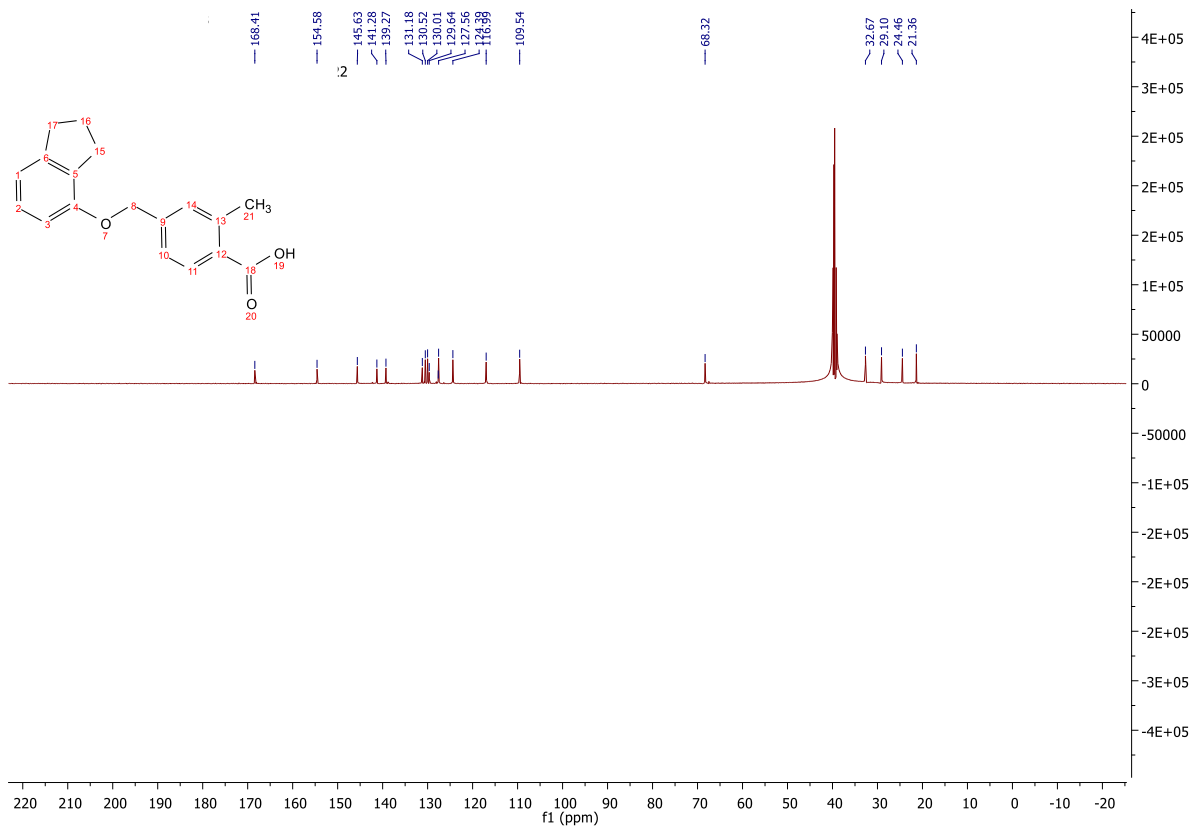
90, ¹³C NMR



91, ¹H NMR

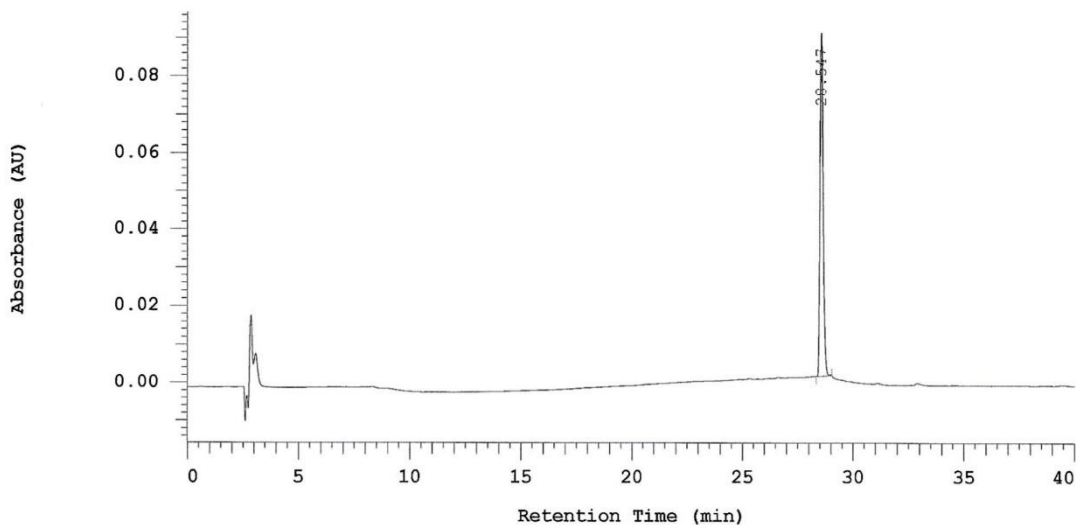


91, ¹³C NMR



91, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

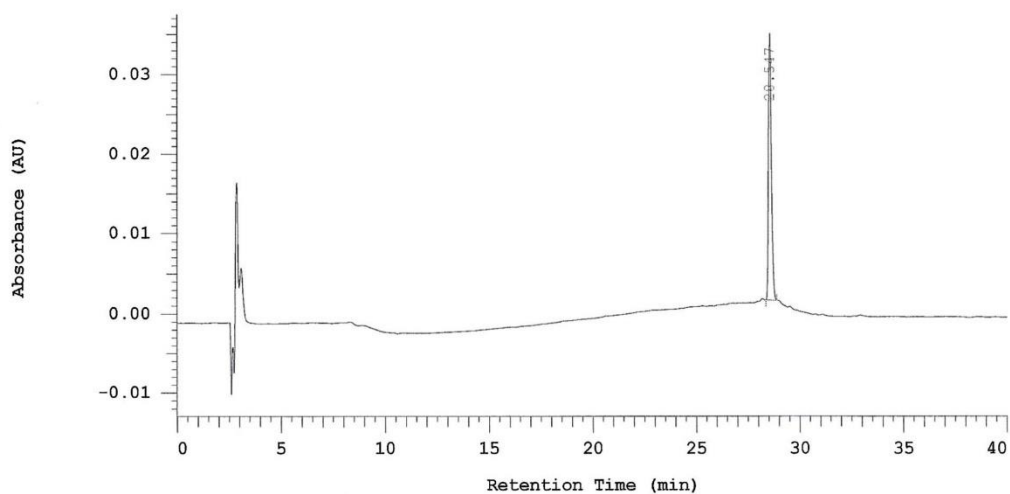
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.547	426151	100.000	44816
		426151	100.000	44816

91, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

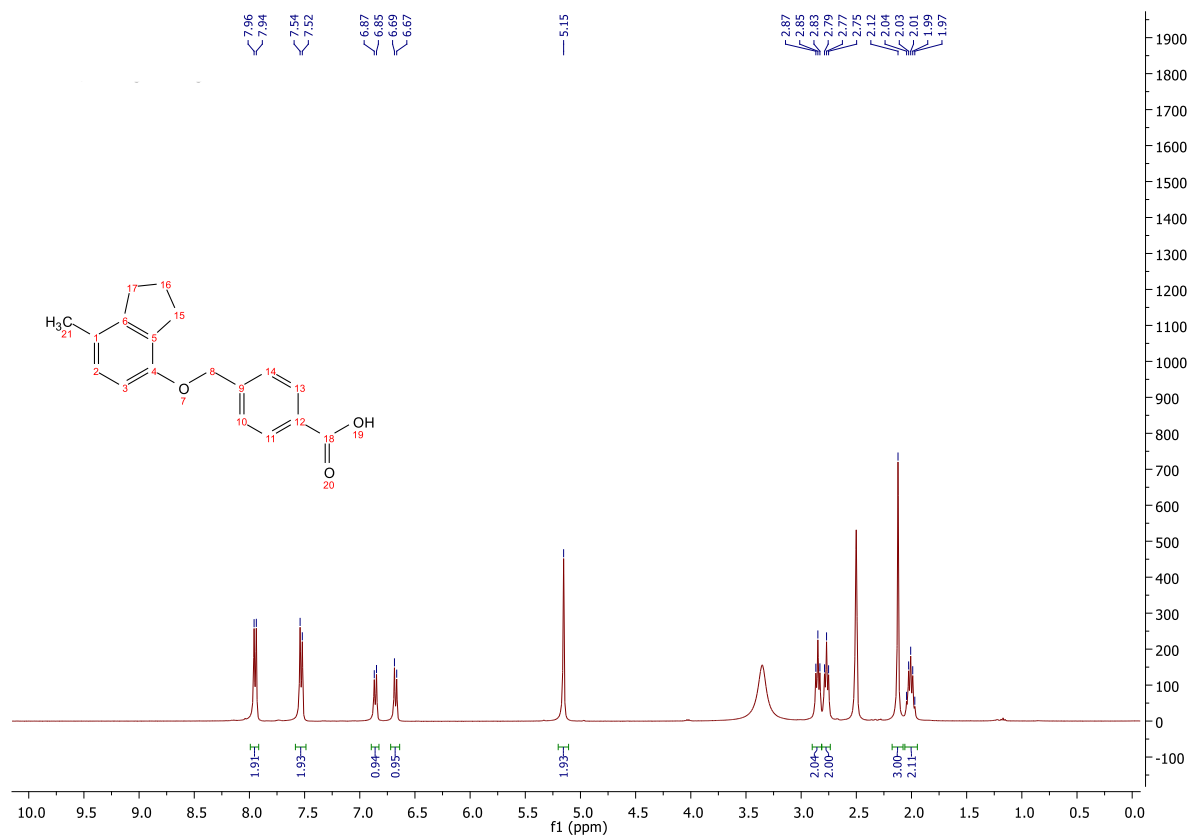
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

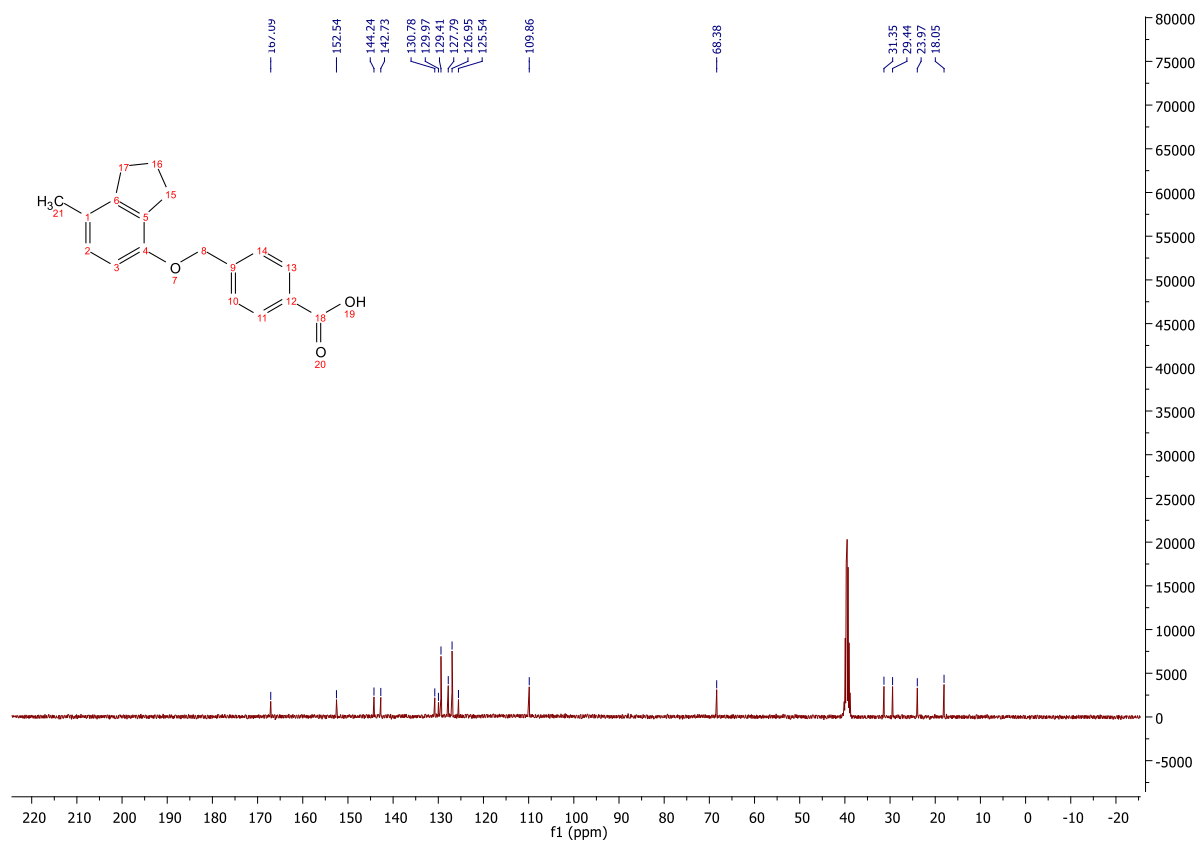
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.547	157553	100.000	16744
		157553	100.000	16744

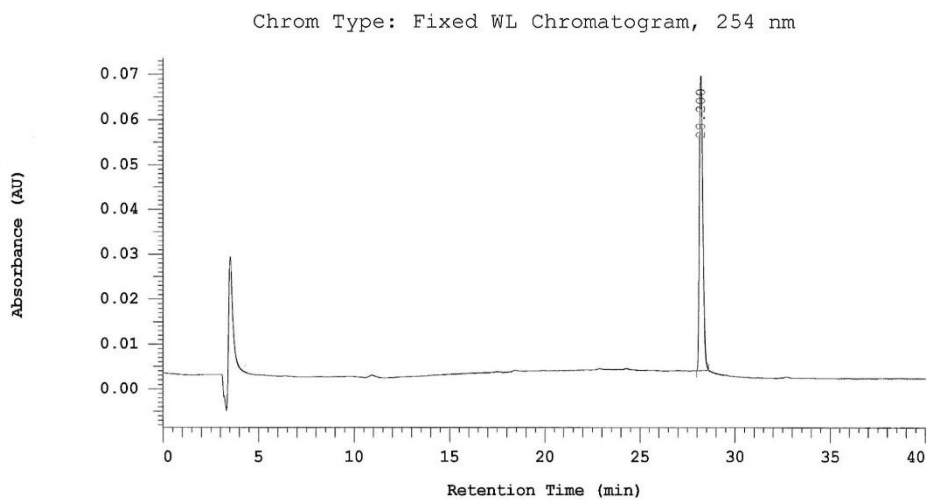
92, ¹H NMR



92, ¹³C NMR



92, Reinheitschromatogramm, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

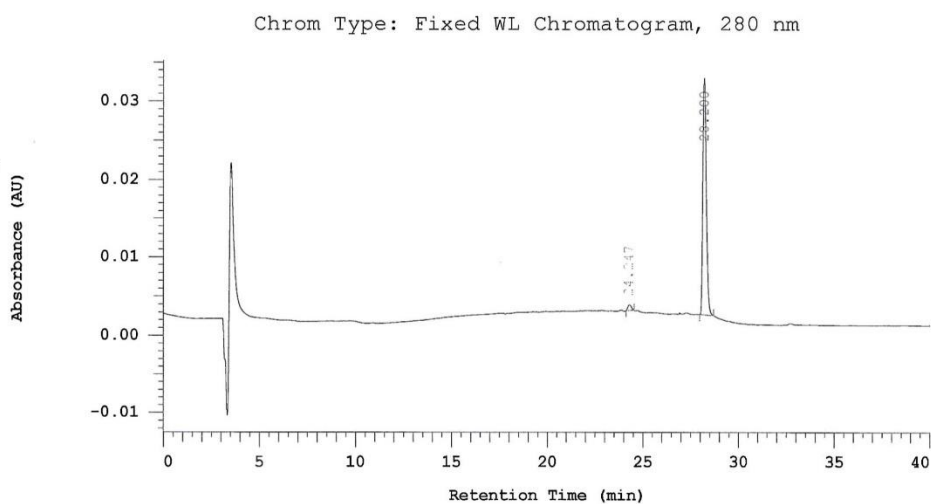
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.200	405123	100.000	32809
		405123	100.000	32809

92, Reinheitschromatogramm, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

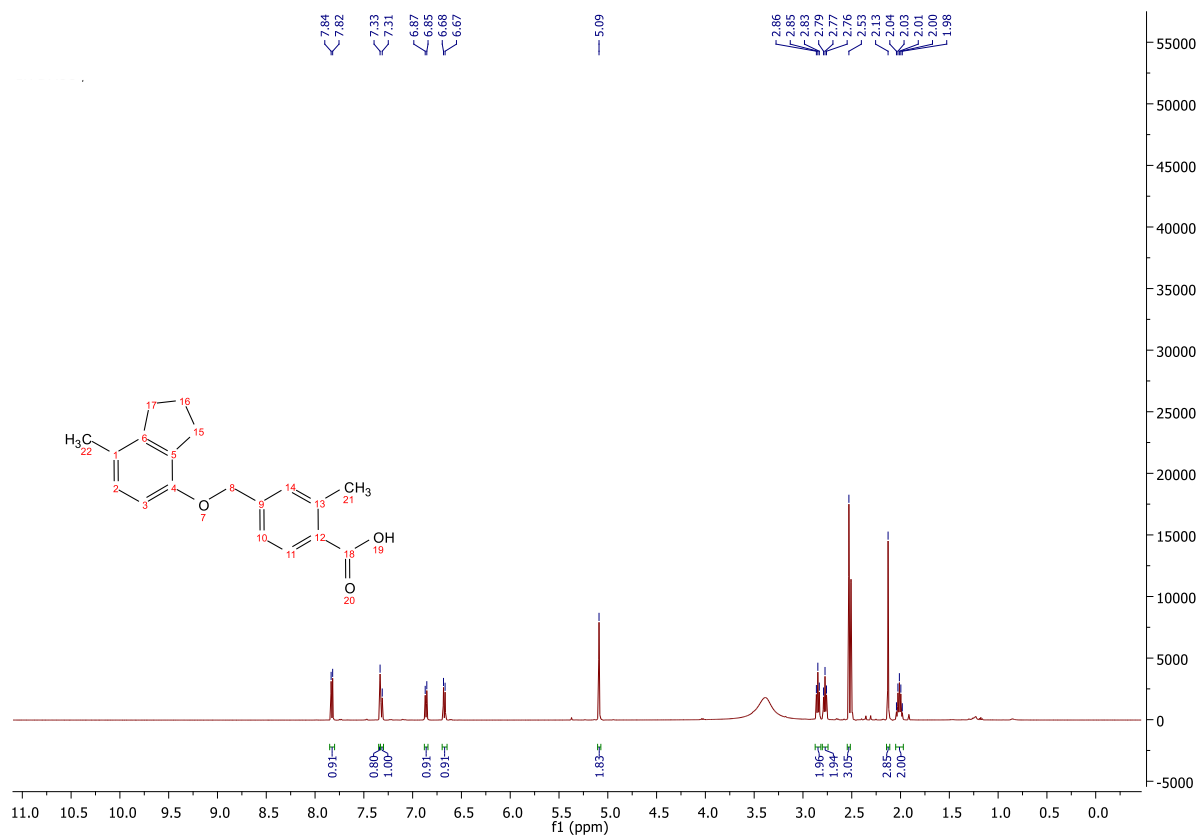
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

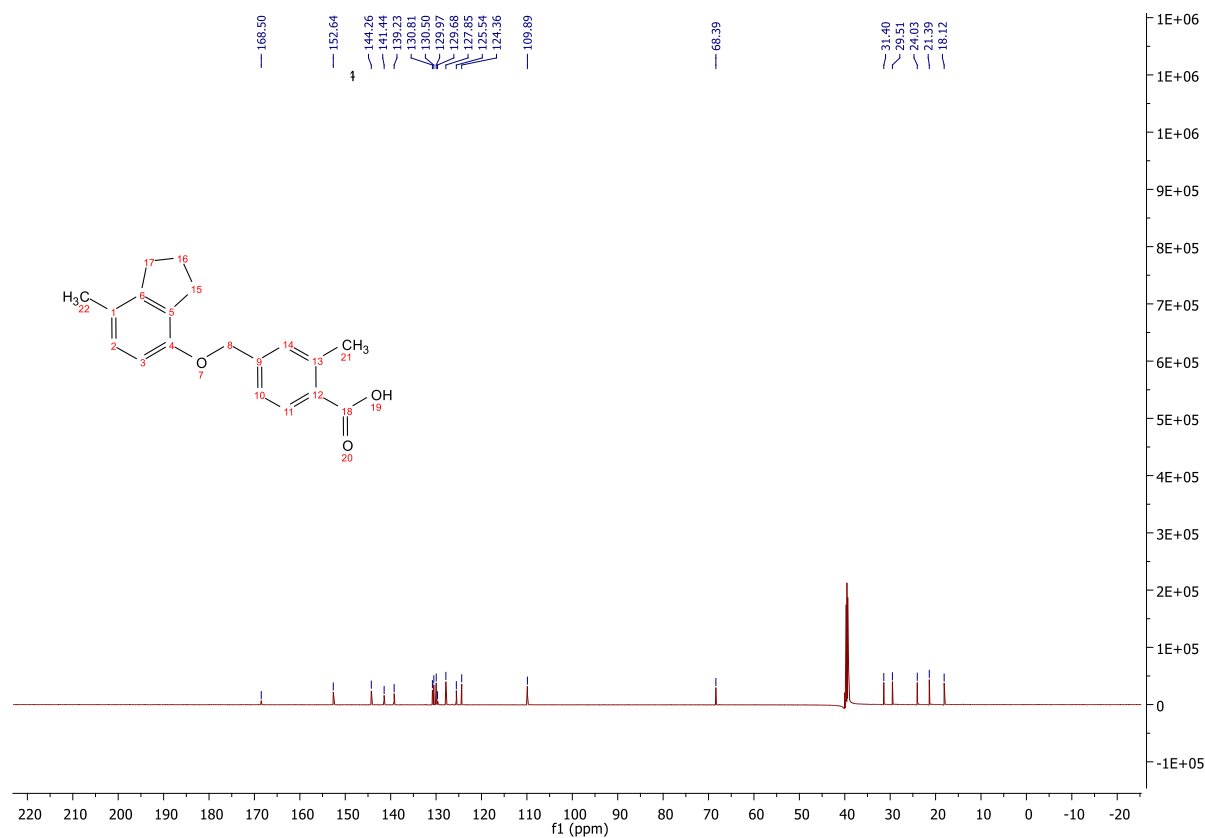
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	24.247	4344	2.267	308
2	28.200	187308	97.733	15163
		191652	100.000	15471

93, ¹H NMR

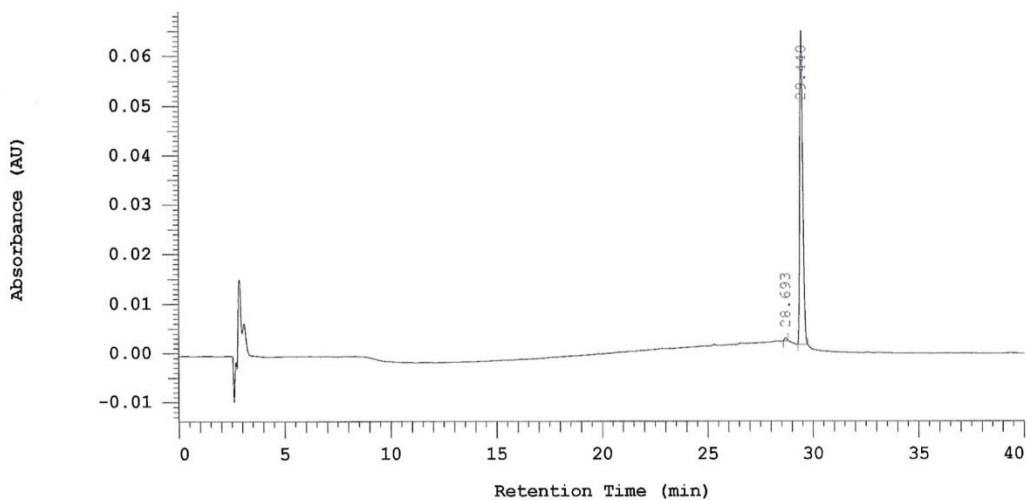


93, ¹³C NMR



93, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

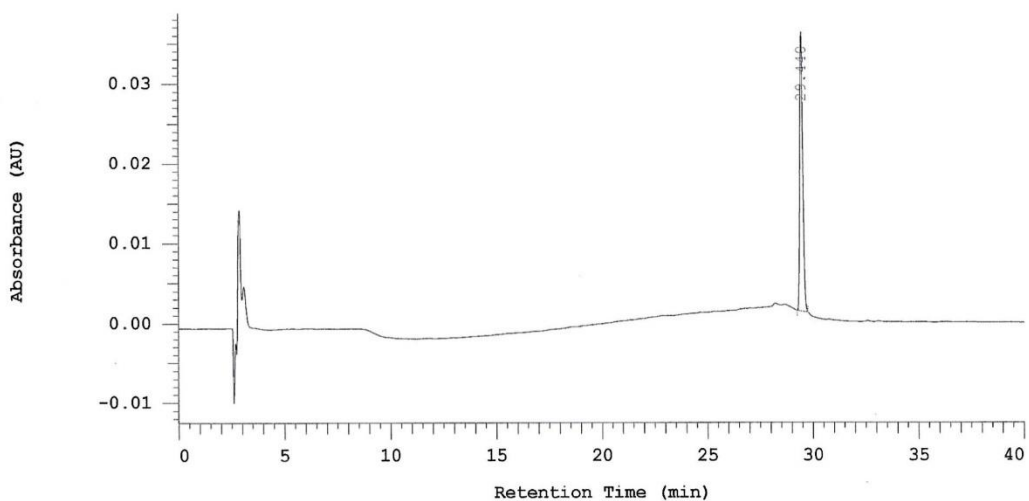
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.693	2245	0.744	291
2	29.440	299679	99.256	31678
		301924	100.000	31969

93, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

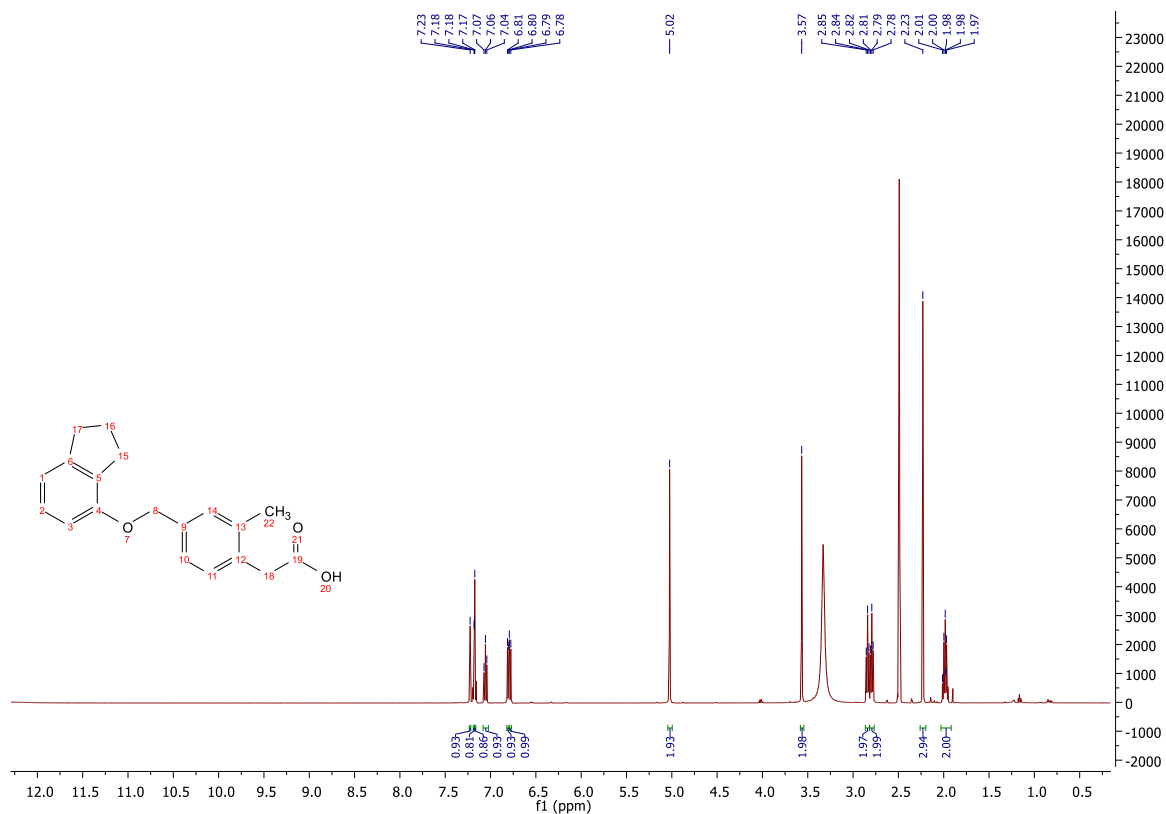
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

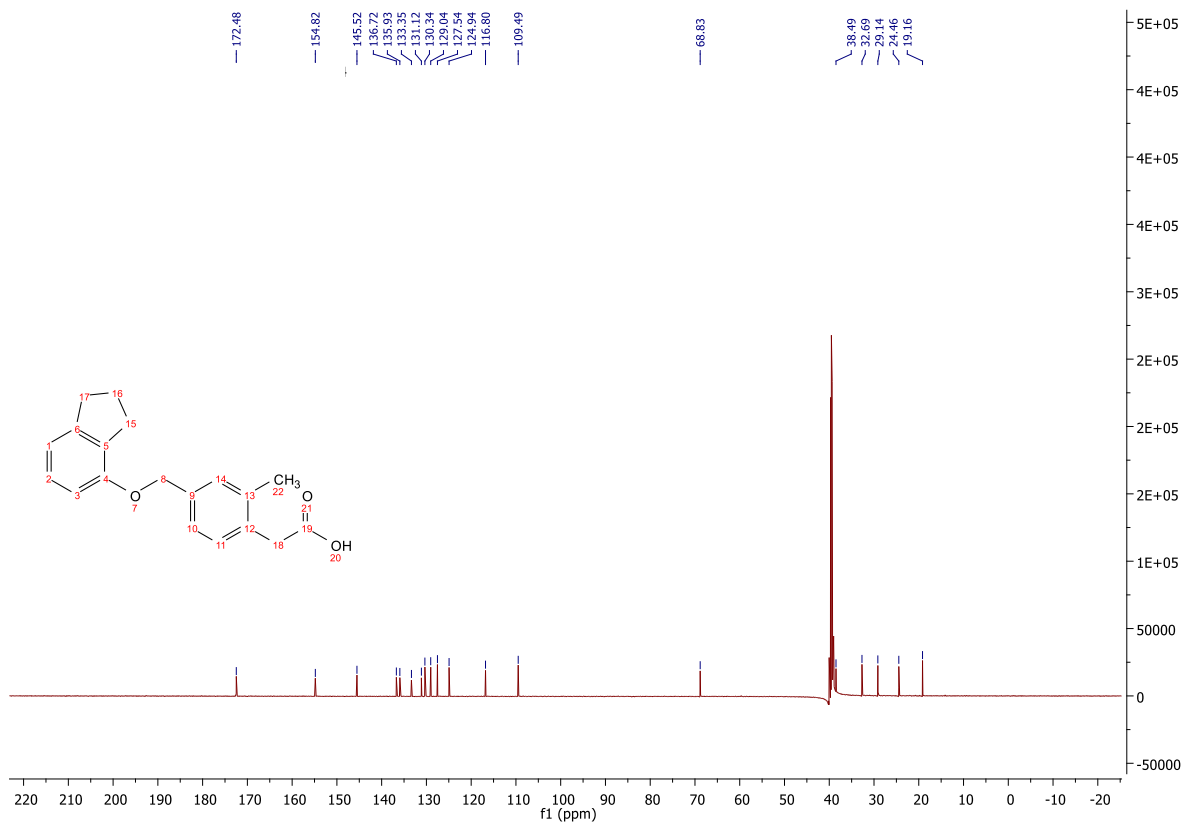
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.440	165039	100.000	17444
		165039	100.000	17444

94, ¹H NMR

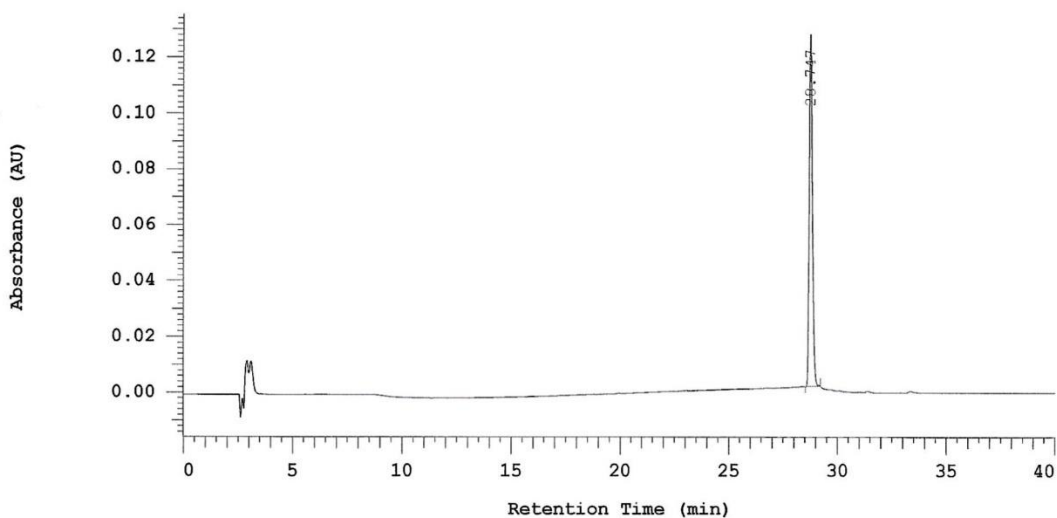


94, ¹³C NMR



94, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent C: MeOH

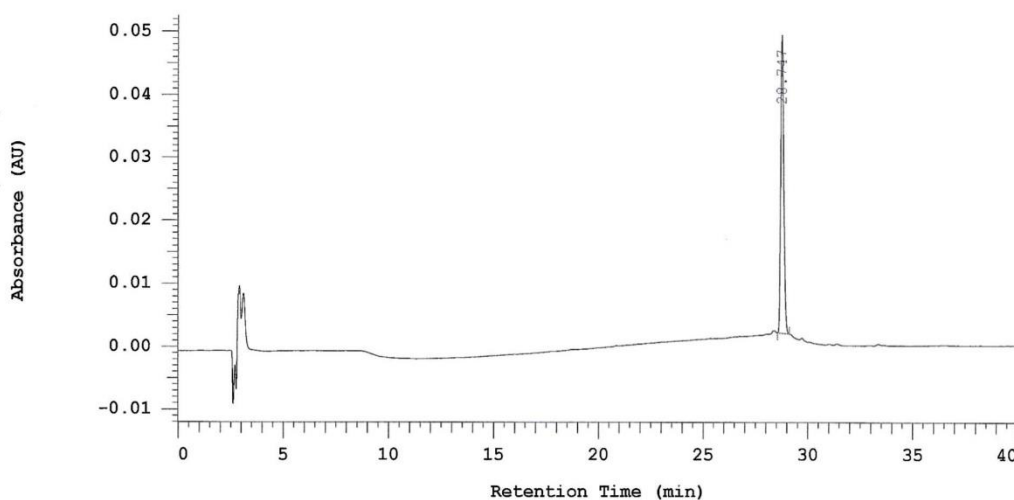
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.747	622510	100.000	63006
		622510	100.000	63006

94, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

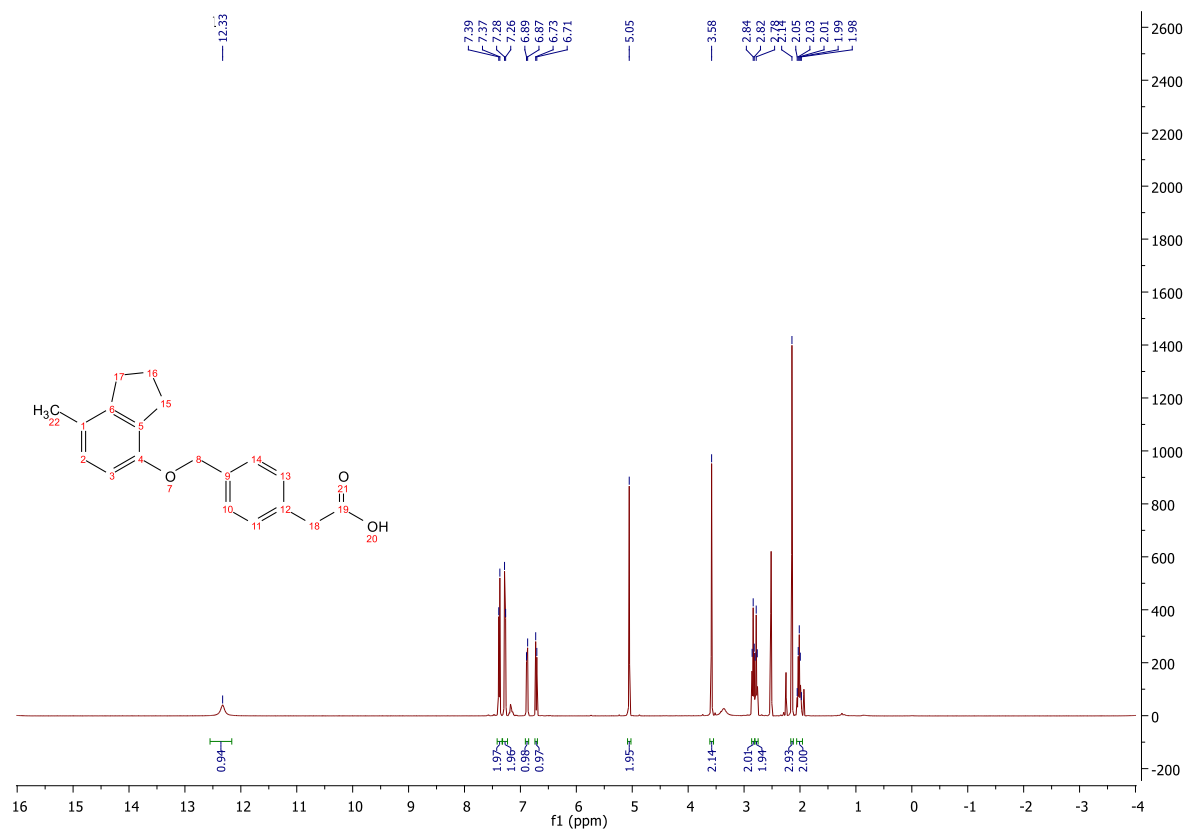
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

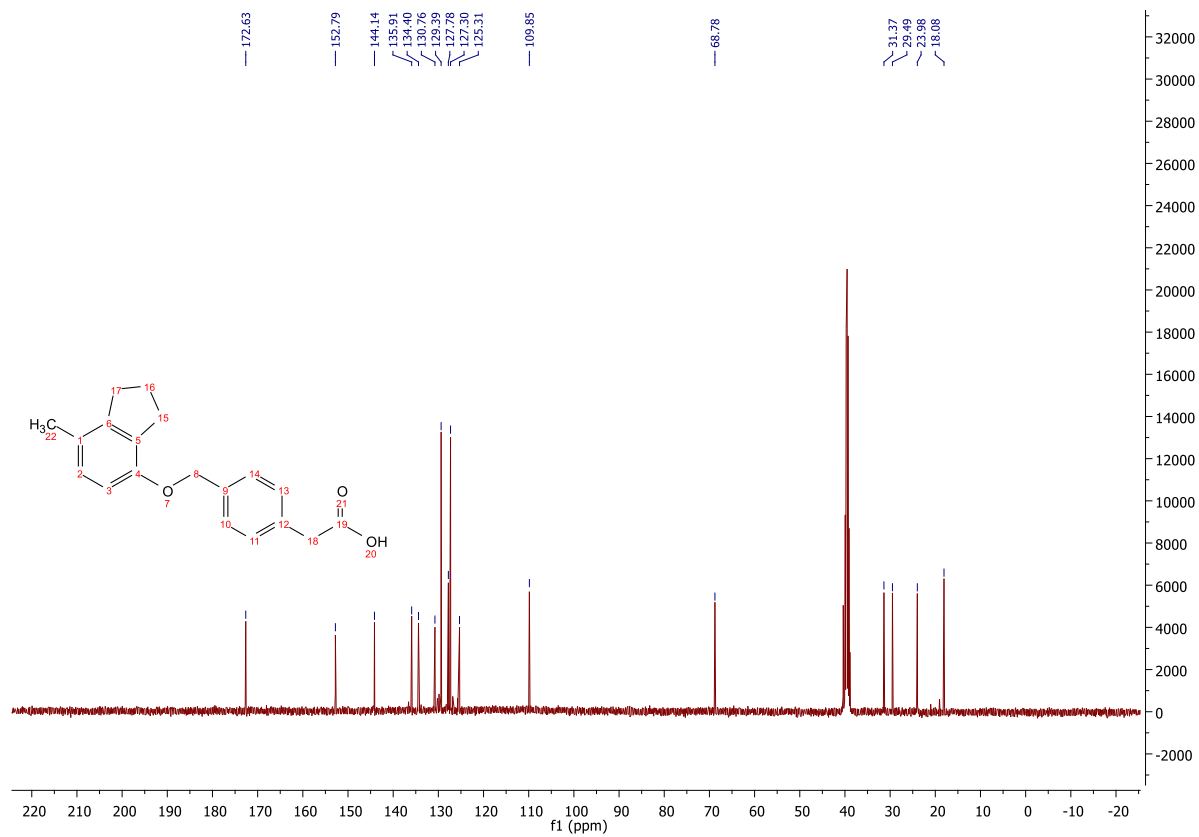
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.747	230620	100.000	23661
		230620	100.000	23661

95, ¹H NMR

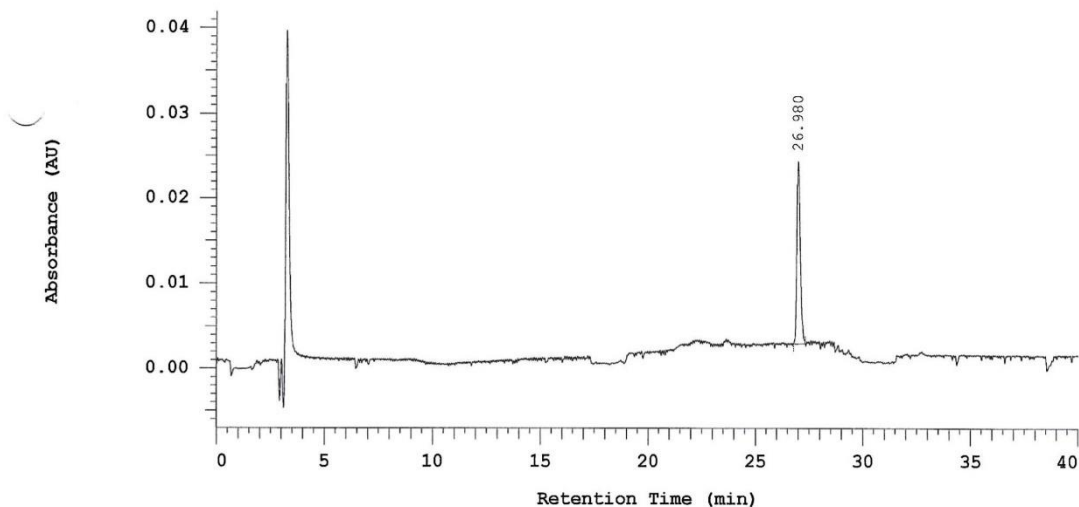


95, ¹³C NMR



95, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

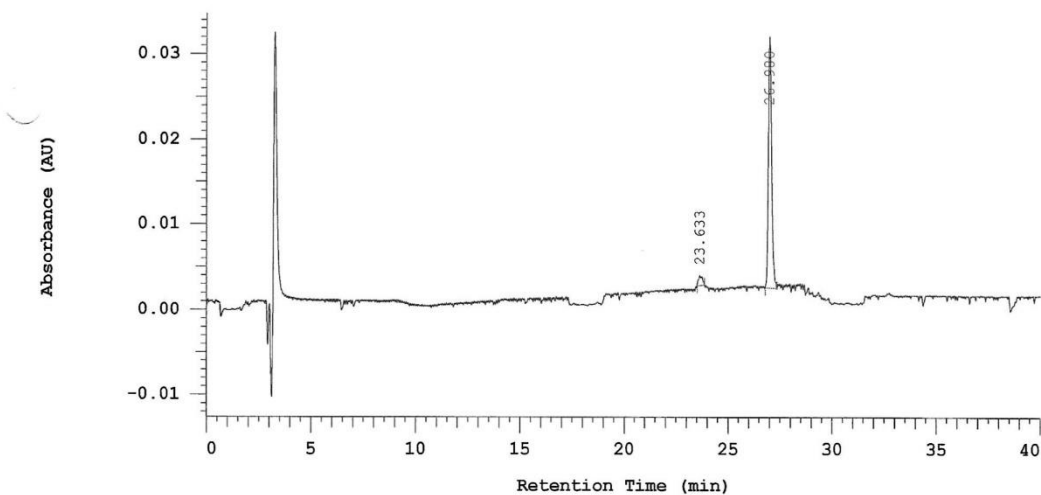
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	26.980	114358	100.000	10723
		114358	100.000	10723

95, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

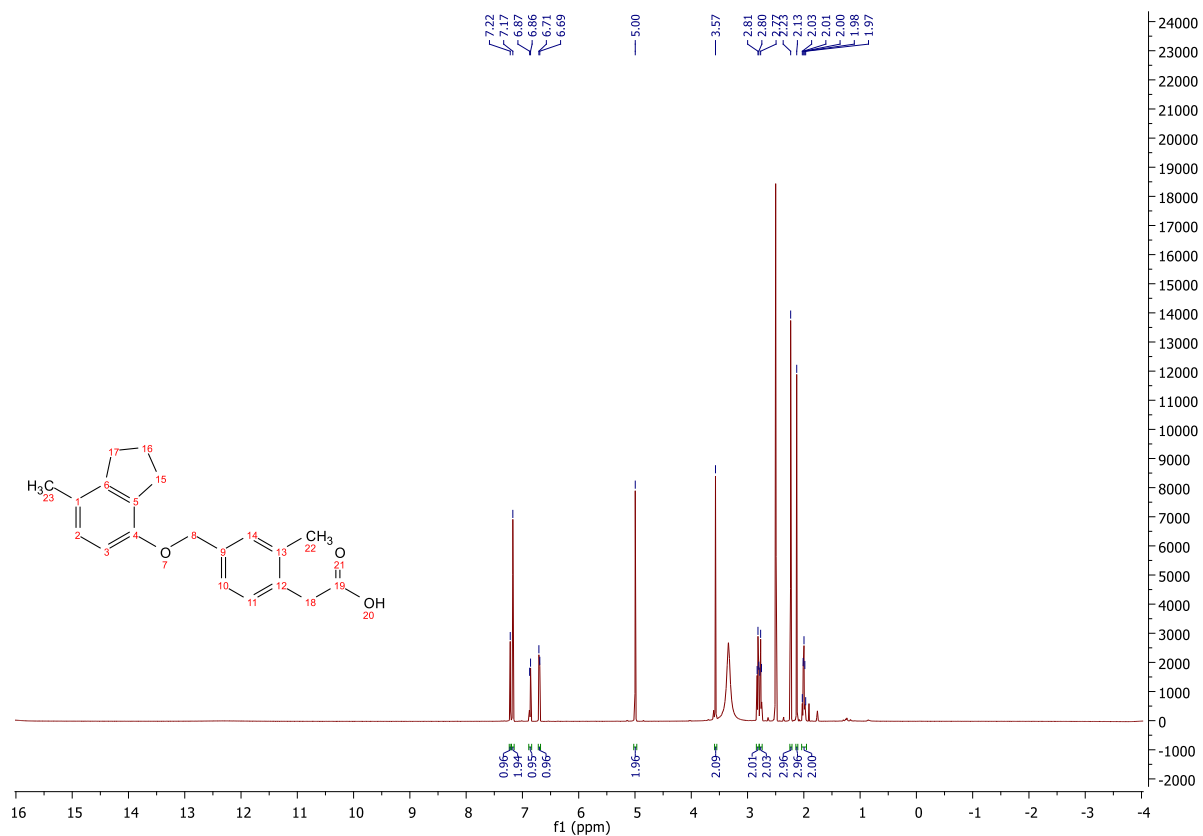
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

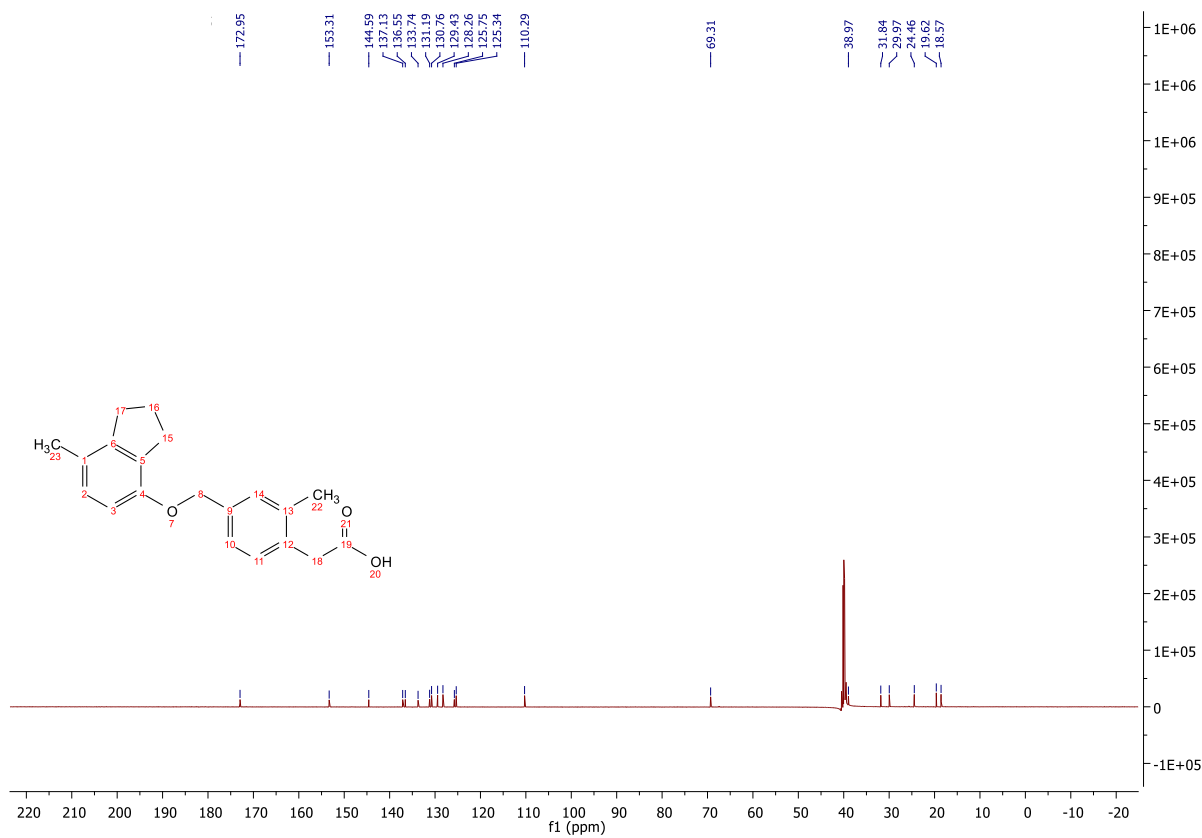
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	23.633	7359	4.553	599
2	26.980	154271	95.447	14736
		161630	100.000	15335

96, ¹H NMR

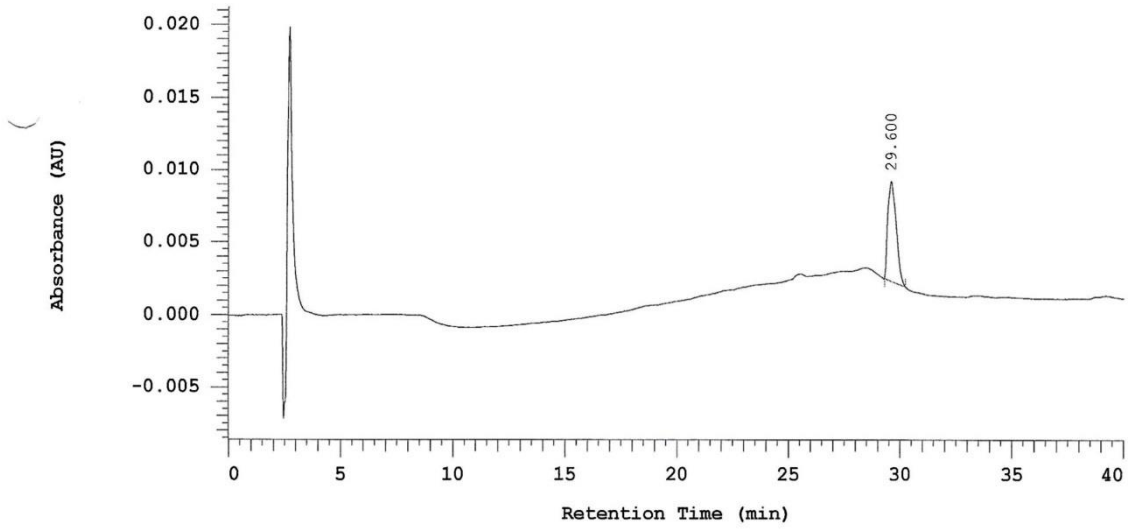


96, ¹³C NMR



96, Reinheitschromatogramm, 254 nm

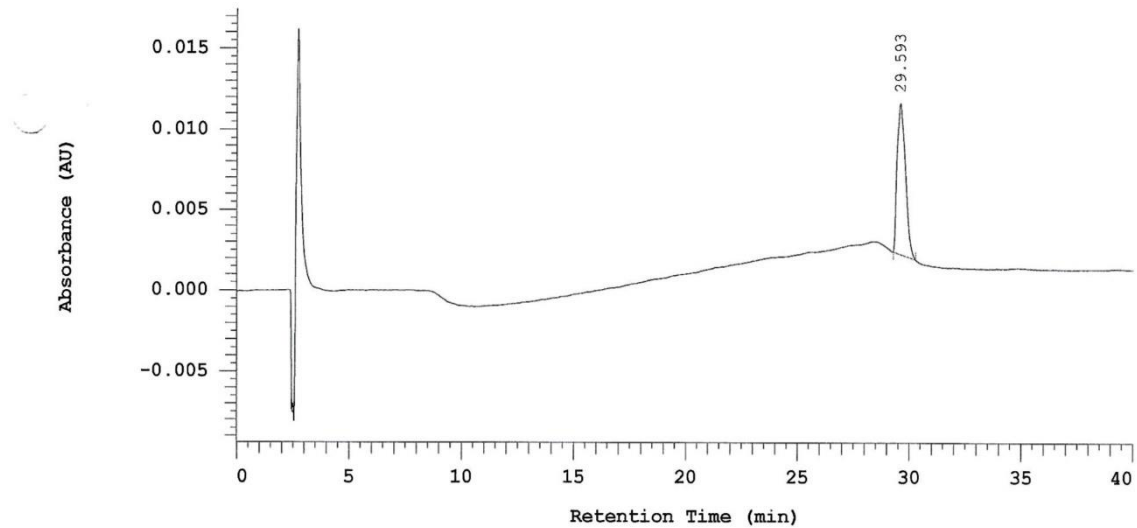
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.600	88135	100.000	3449
		88135	100.000	3449

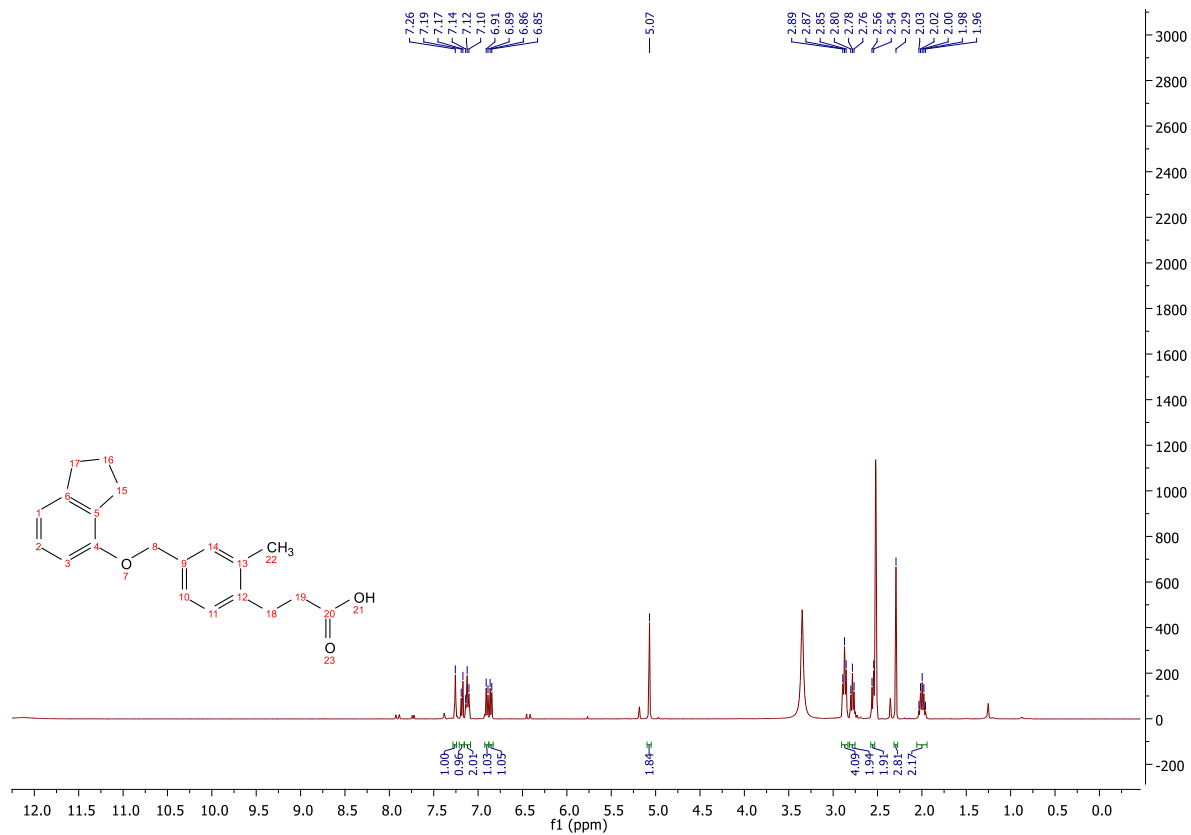
96, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

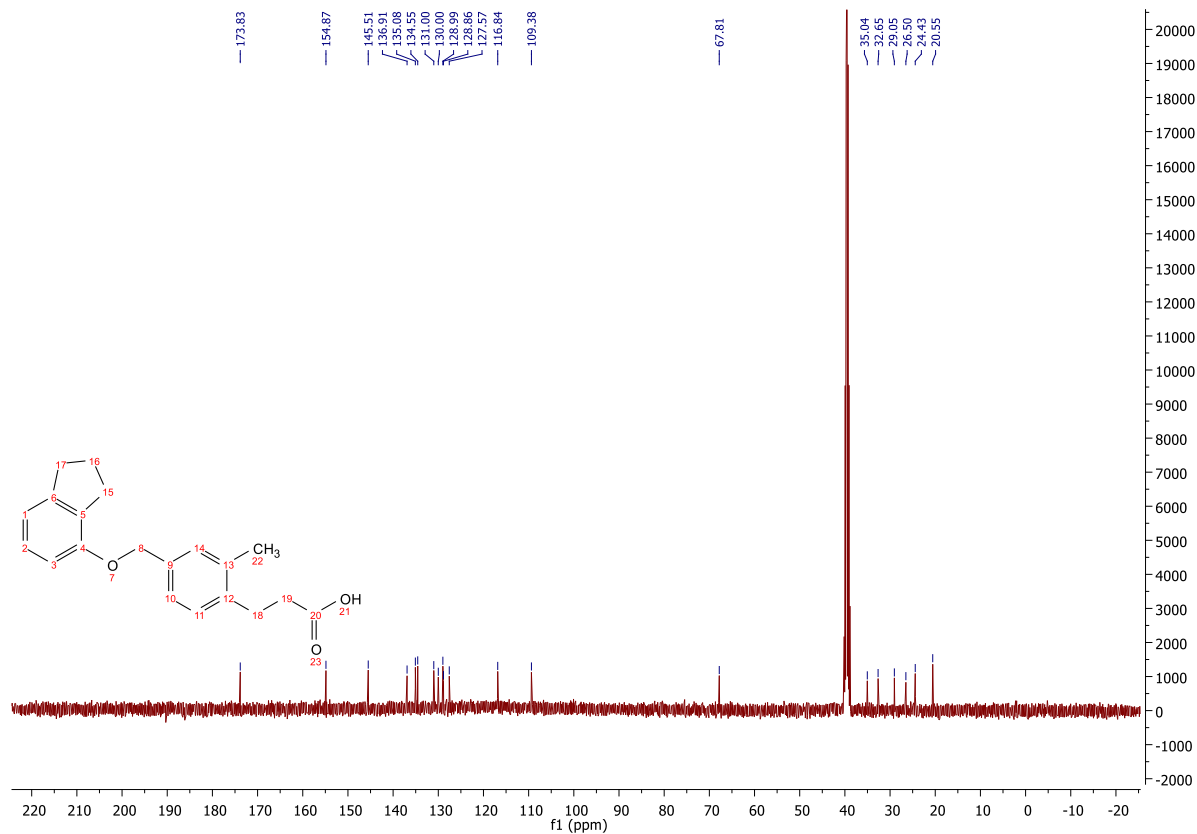


No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.593	119322	100.000	4688
		119322	100.000	4688

97, ¹H NMR

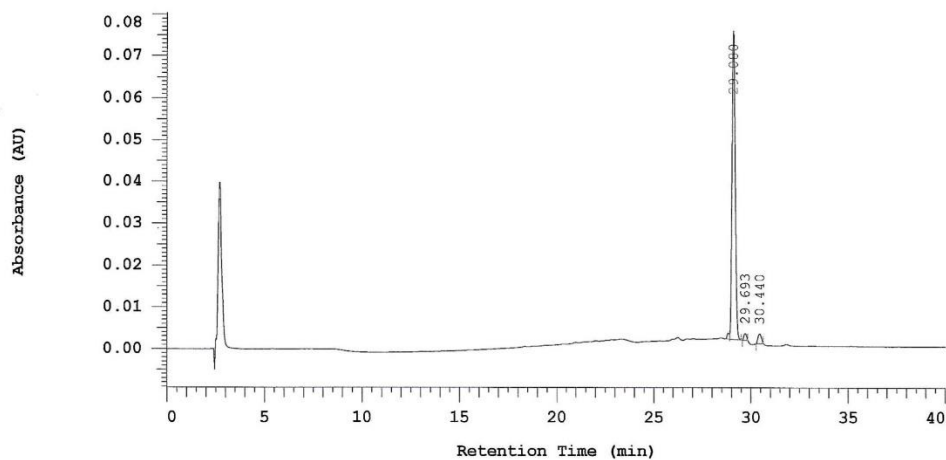


97, ¹³C NMR



97, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

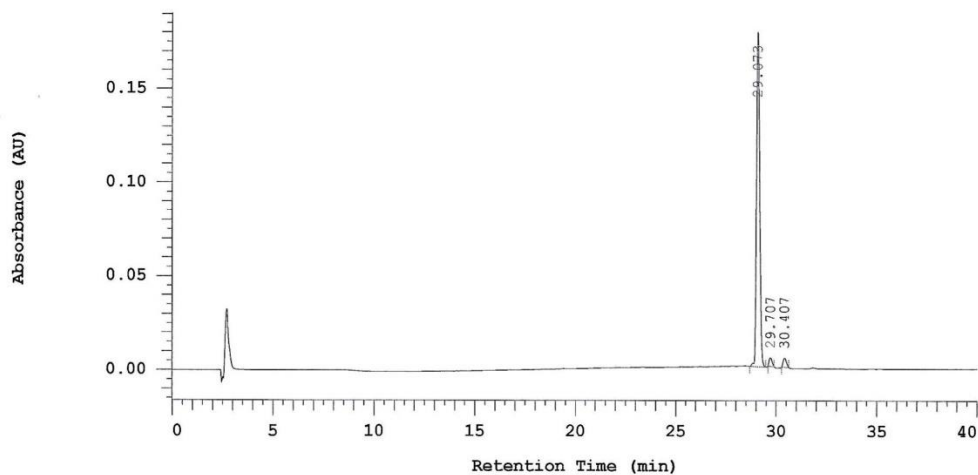
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.080	406731	95.102	36903
2	29.693	7293	1.705	809
3	30.440	13655	3.193	1153
		427679	100.000	38865

97, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

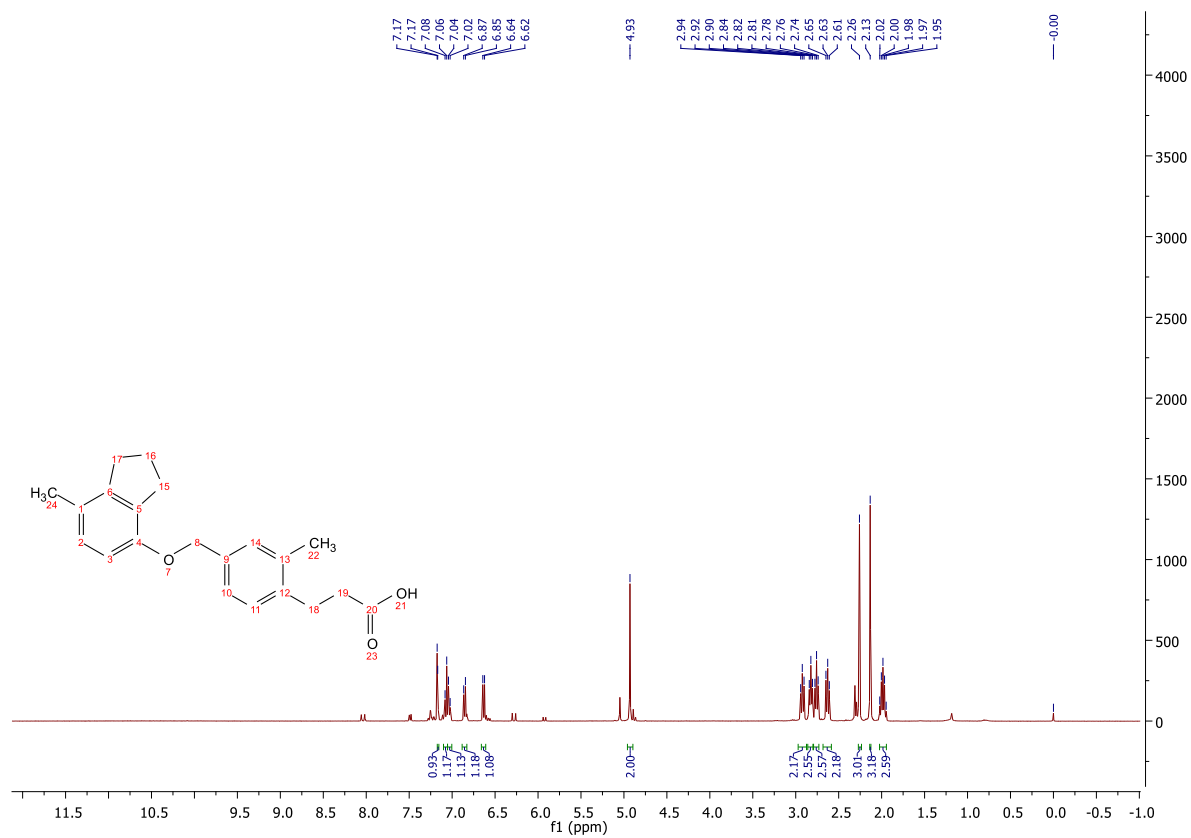
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

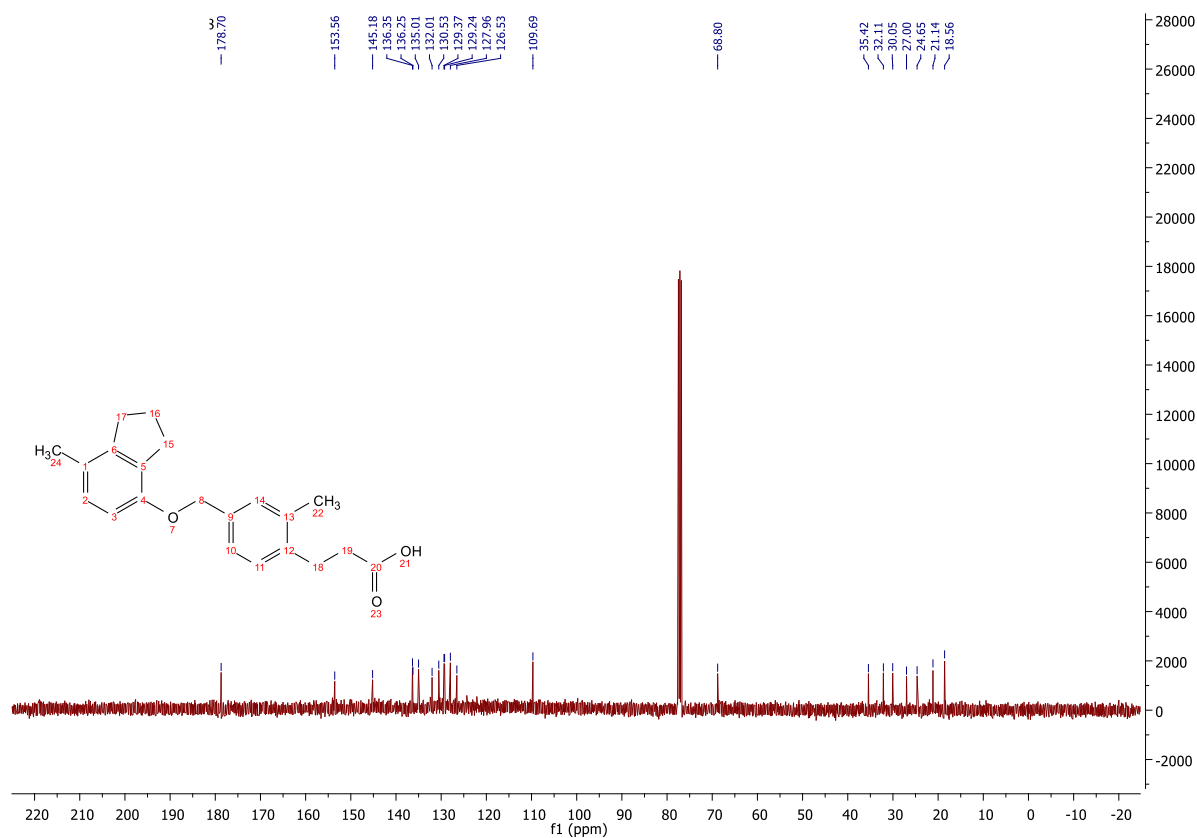
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.073	951654	95.051	89300
2	29.707	22479	2.245	2234
3	30.407	27074	2.704	2421
		1001207	100.000	93955

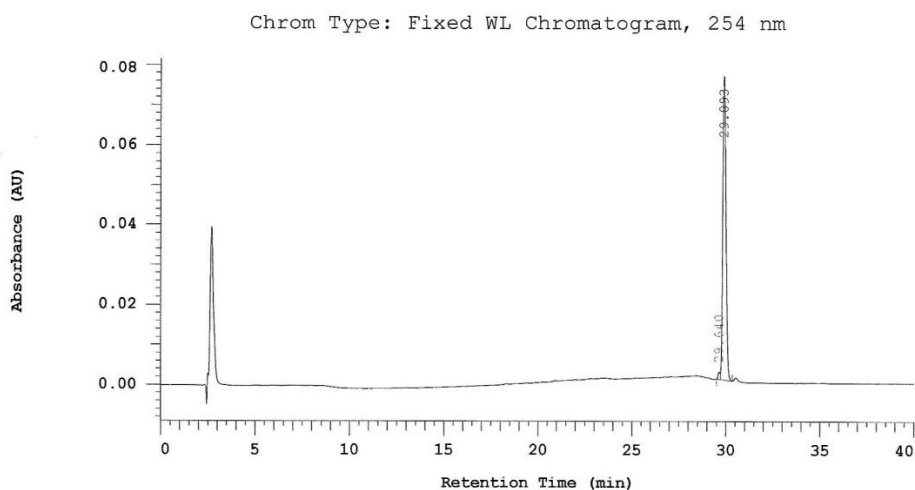
99, ¹H NMR



99, ¹³C NMR



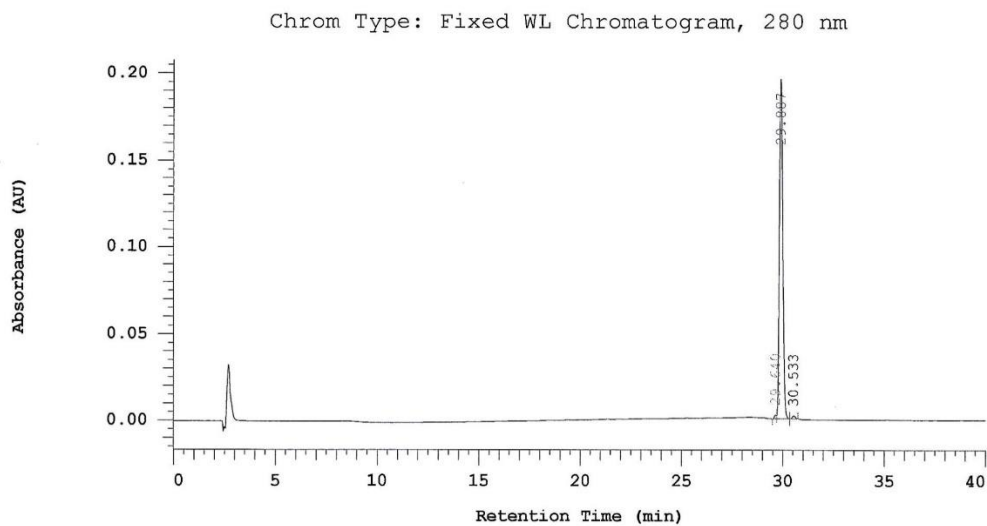
99, Reinheitschromatogramm, 254 nm



Pump 1: 5160
 Pump 1 Solvent A: MeOH
 Pump 1 Solvent C: MeOH
 Pump 1 Solvent B: Wasser
 Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.640	6531	1.485	882
2	29.893	433261	98.515	38026
		439792	100.000	38908

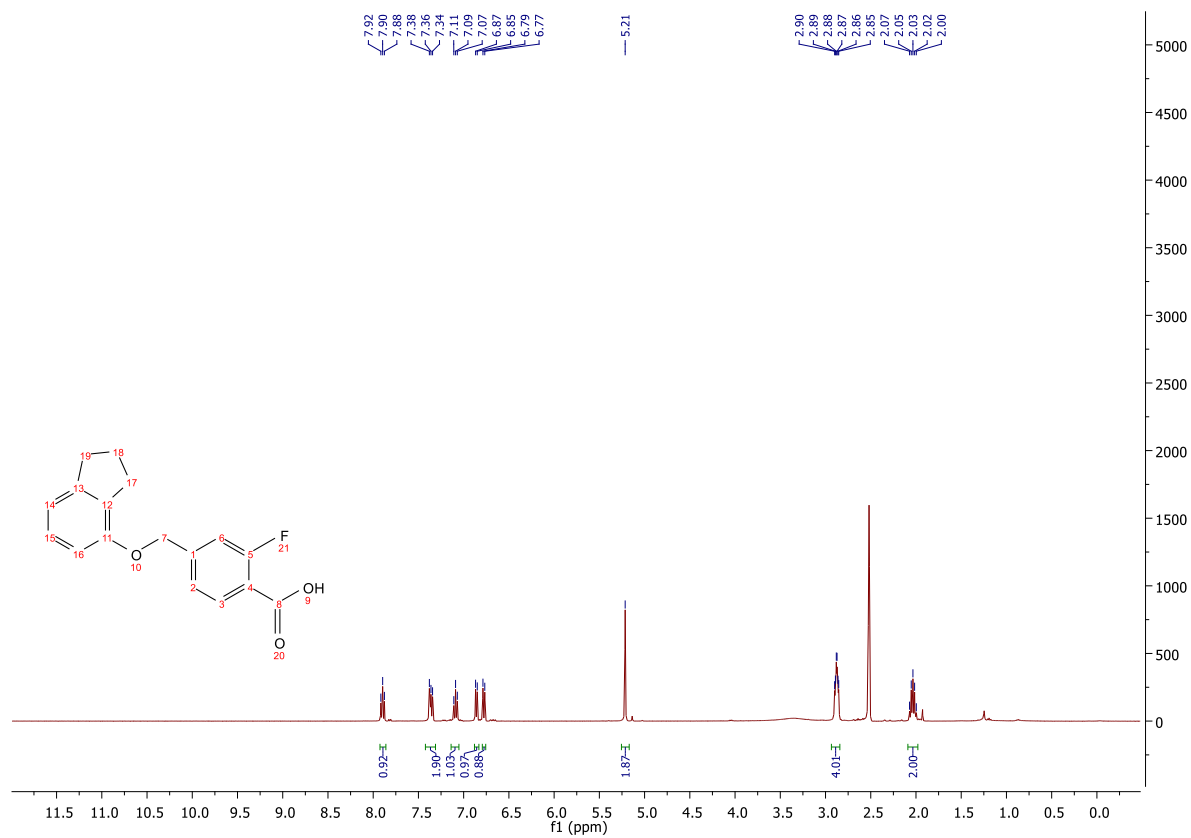
99, Reinheitschromatogramm, 280 nm



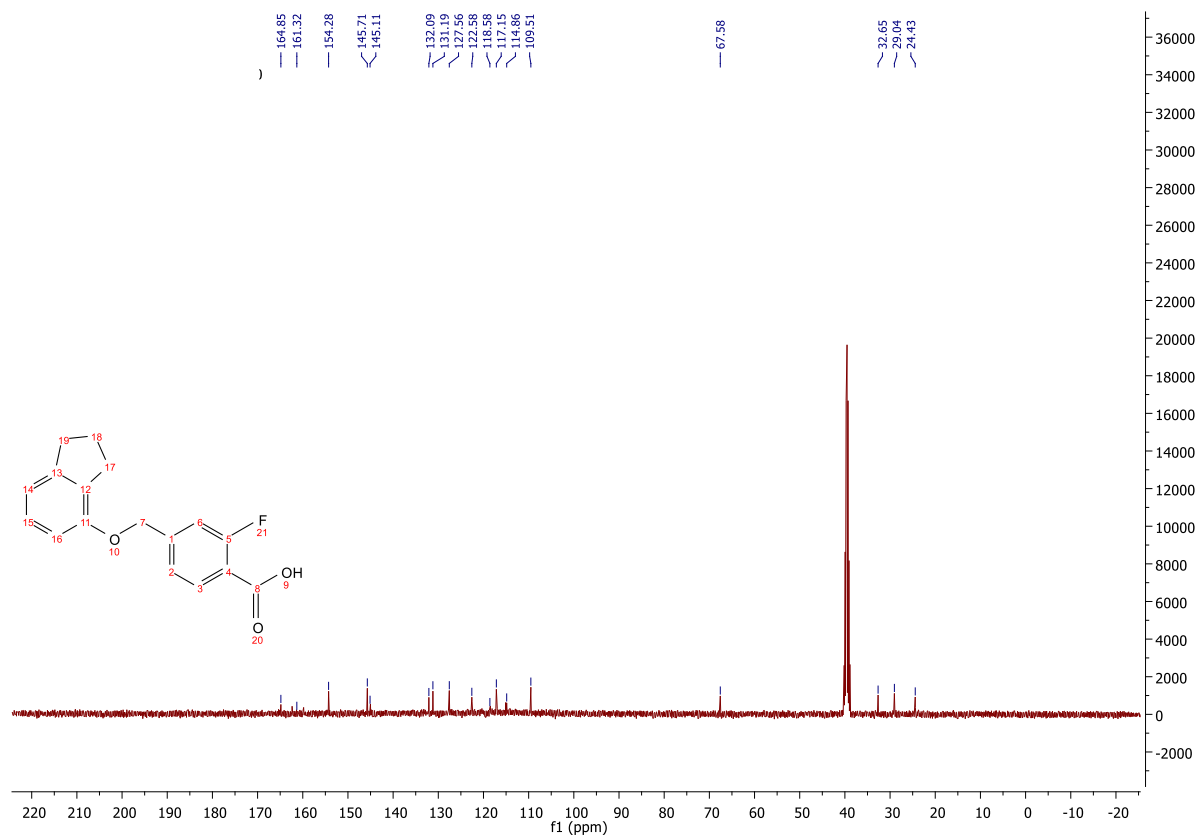
Pump 1: 5160
 Pump 1 Solvent A: MeOH
 Pump 1 Solvent C: MeOH
 Pump 1 Solvent B: Wasser
 Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.640	6911	0.620	1072
2	29.887	1099988	98.638	98002
3	30.533	8277	0.742	820
		1115176	100.000	99894

100, ¹H NMR

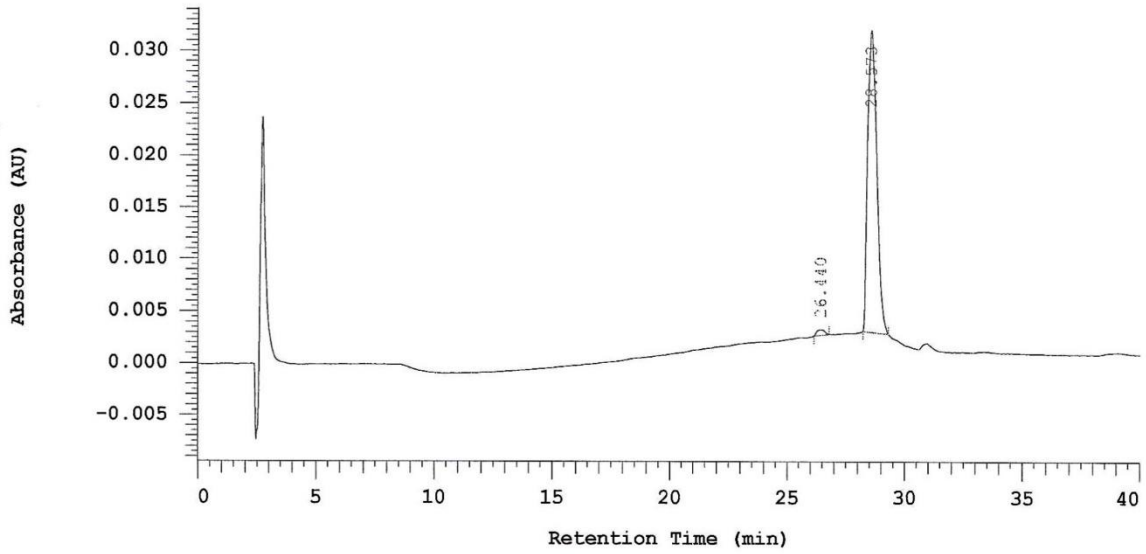


100, ¹³C NMR



100, Reinheitschromatogramm, 254 nm

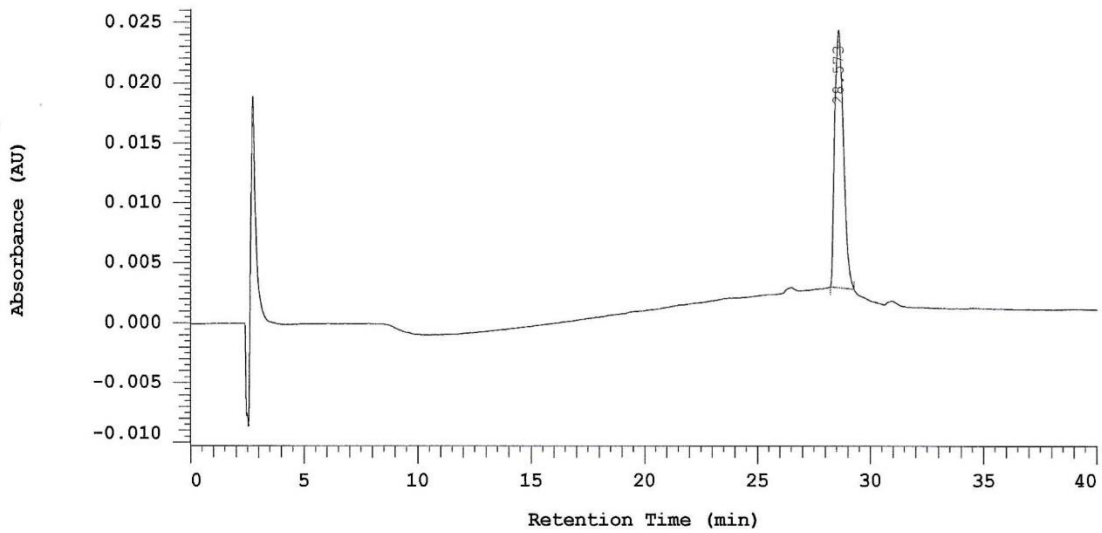
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	26.440	5947	1.514	251
2	28.573	386889	98.486	14485
		392836	100.000	14736

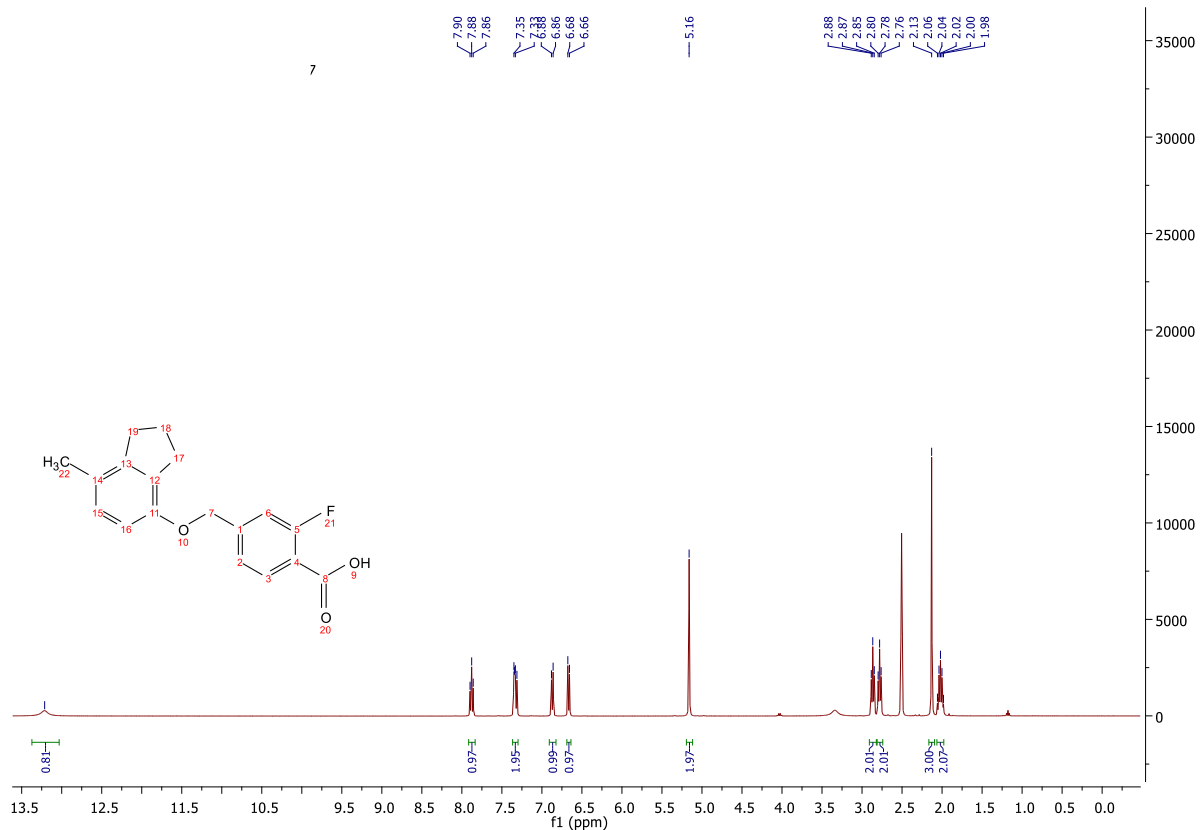
100, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

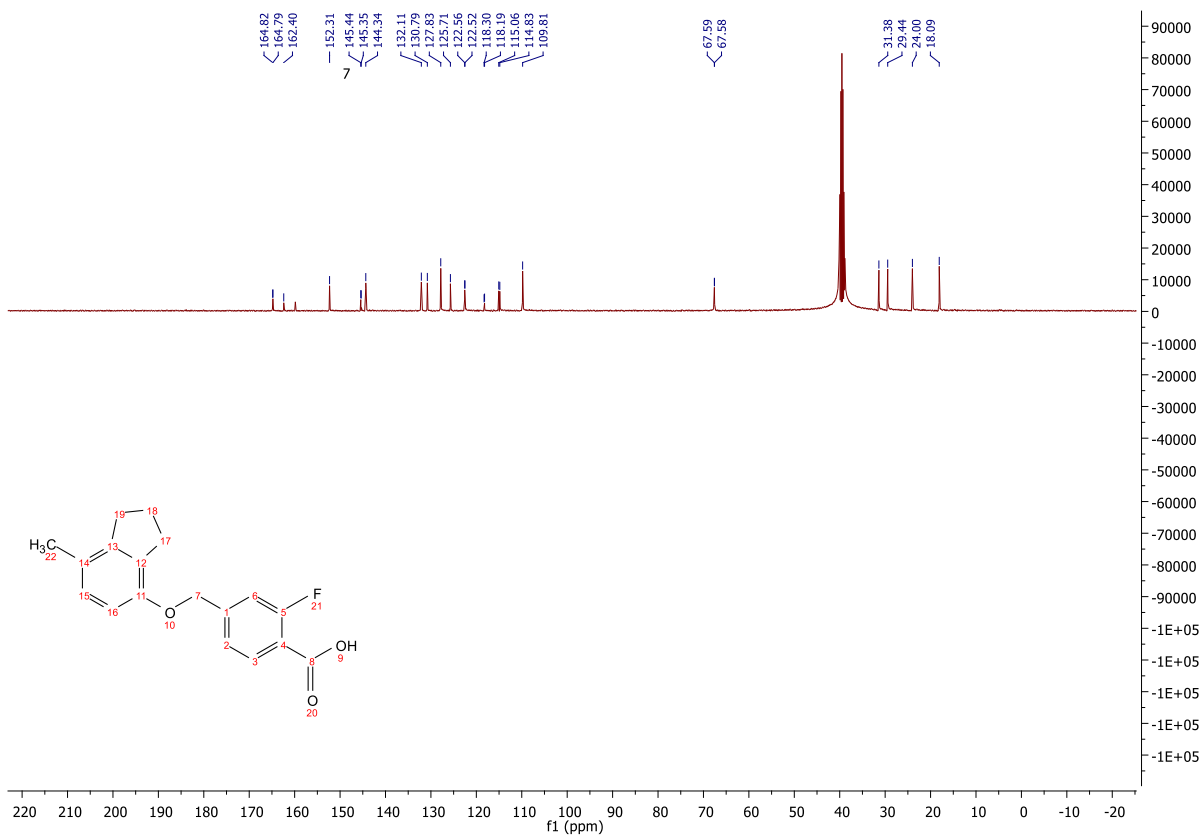


No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.573	284537	100.000	10709
		284537	100.000	10709

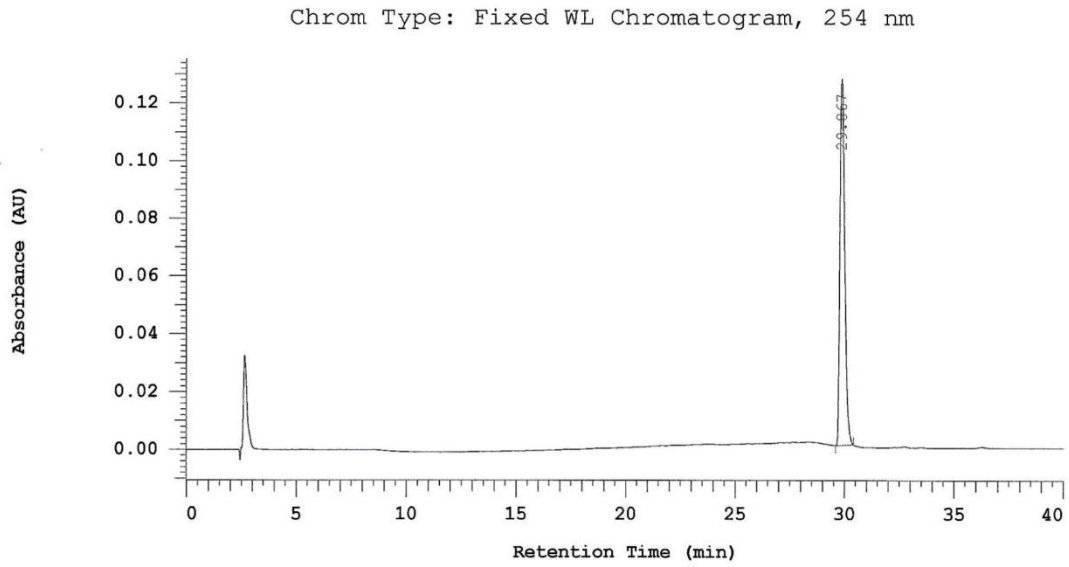
101, ¹H NMR



101, ¹³C NMR

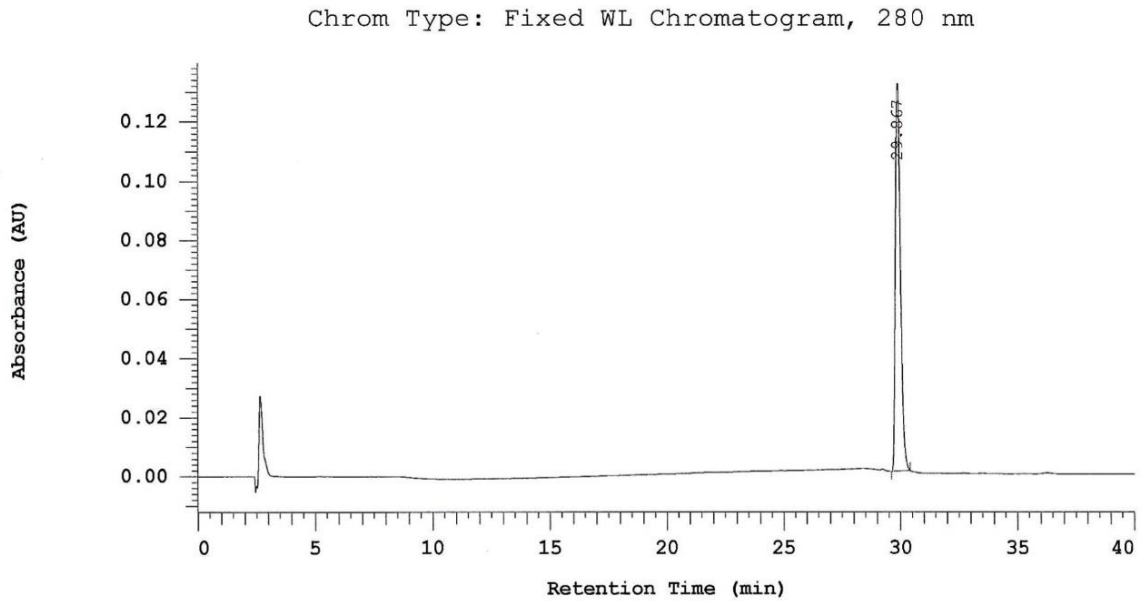


101, Reinheitschromatogramm, 254 nm



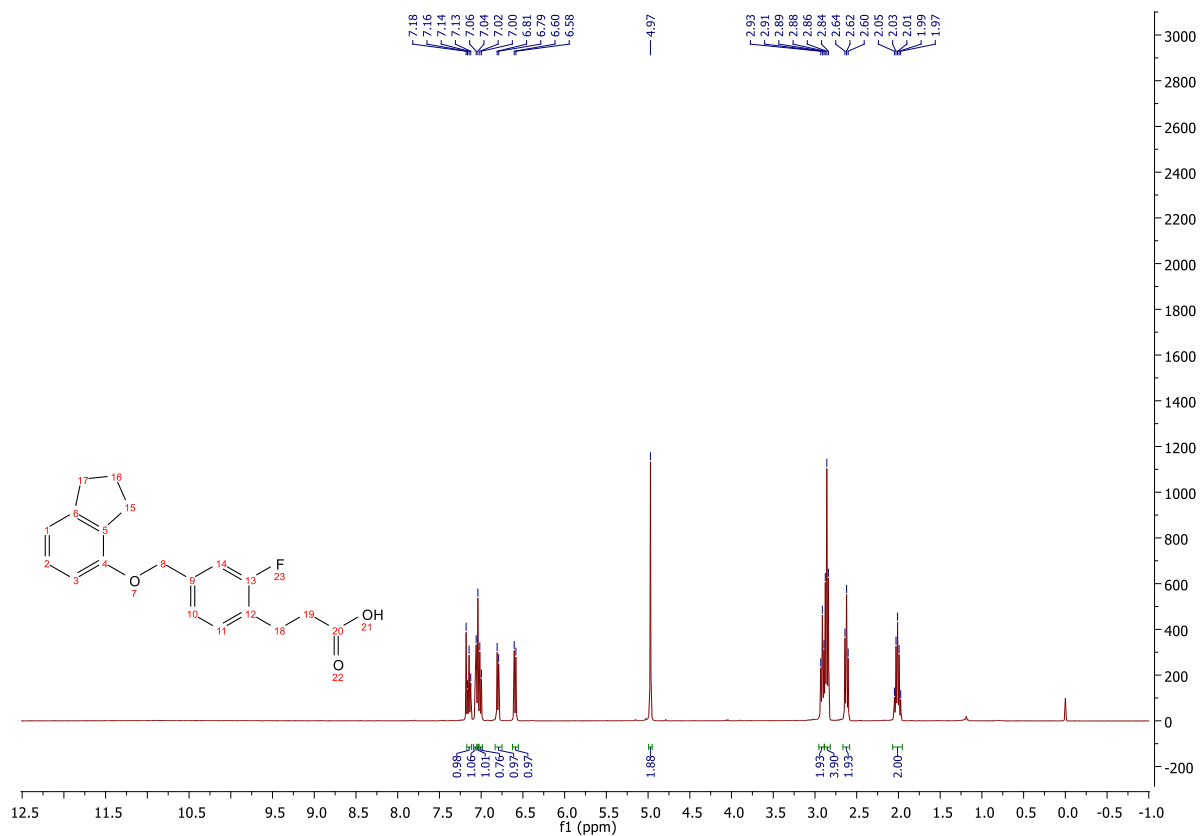
No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.867	951295	100.000	63474
		951295	100.000	63474

101, Reinheitschromatogramm, 280 nm

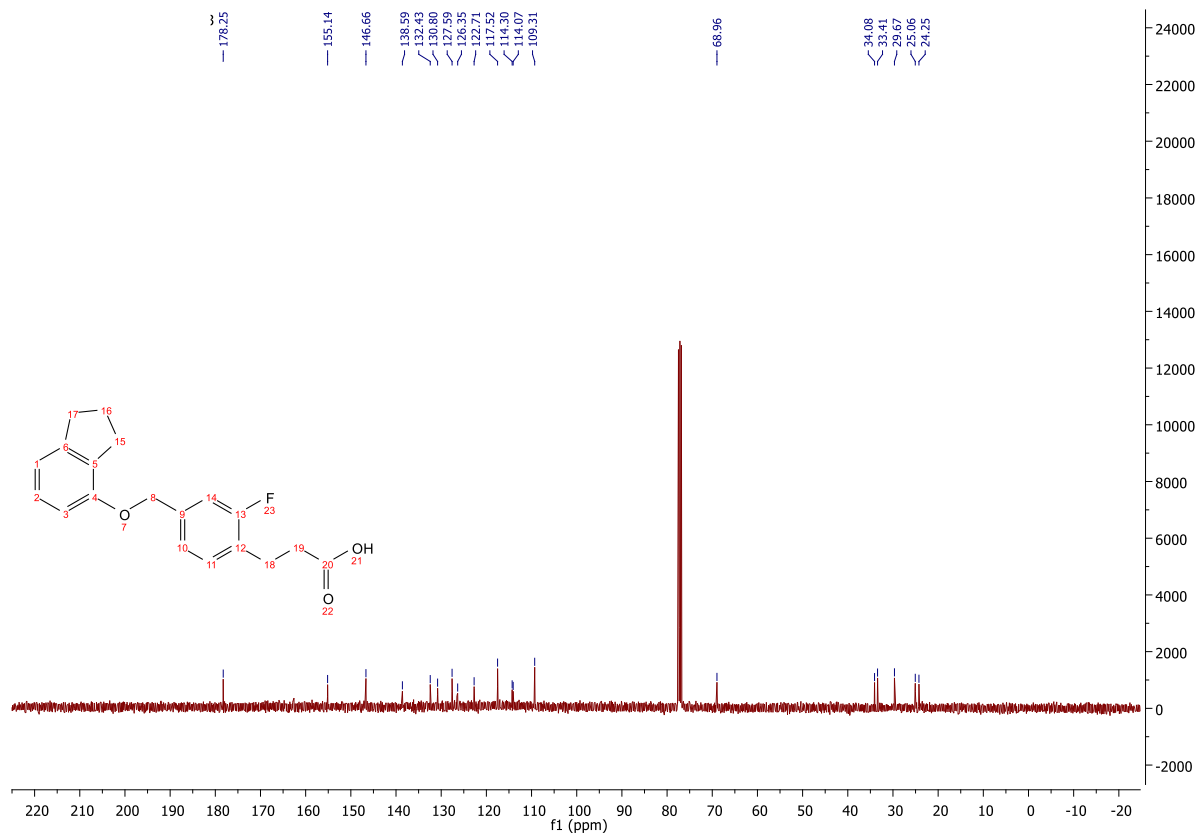


No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.867	968942	100.000	65520
		968942	100.000	65520

102, ¹H NMR

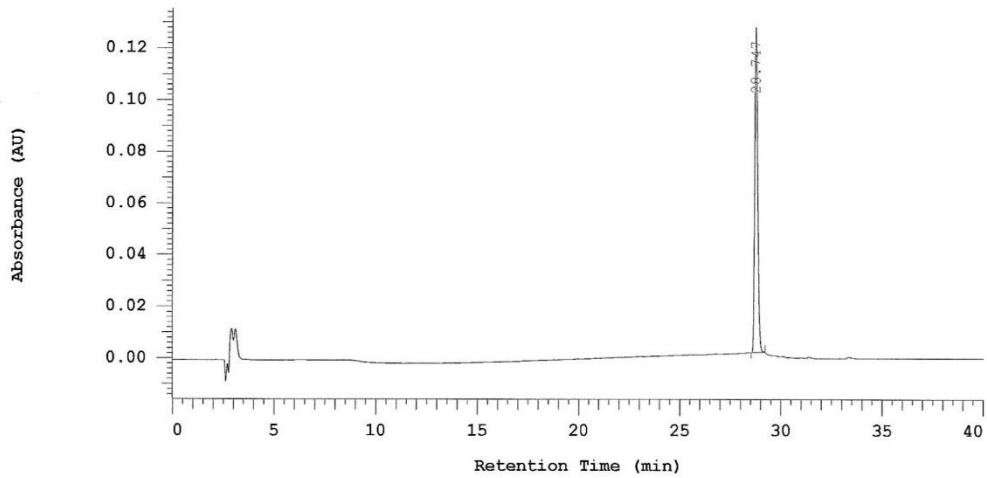


102, ¹³C NMR



102, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

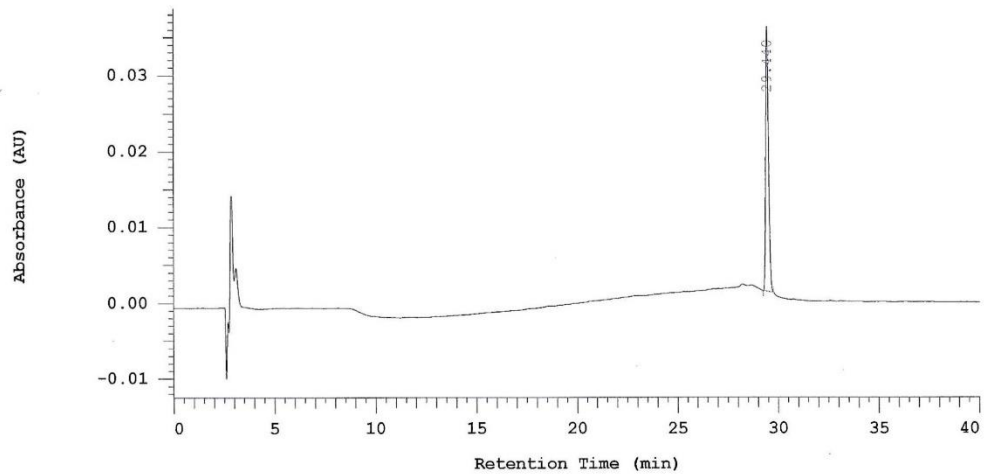
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.747	622510	100.000	63006
		622510	100.000	63006

102, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

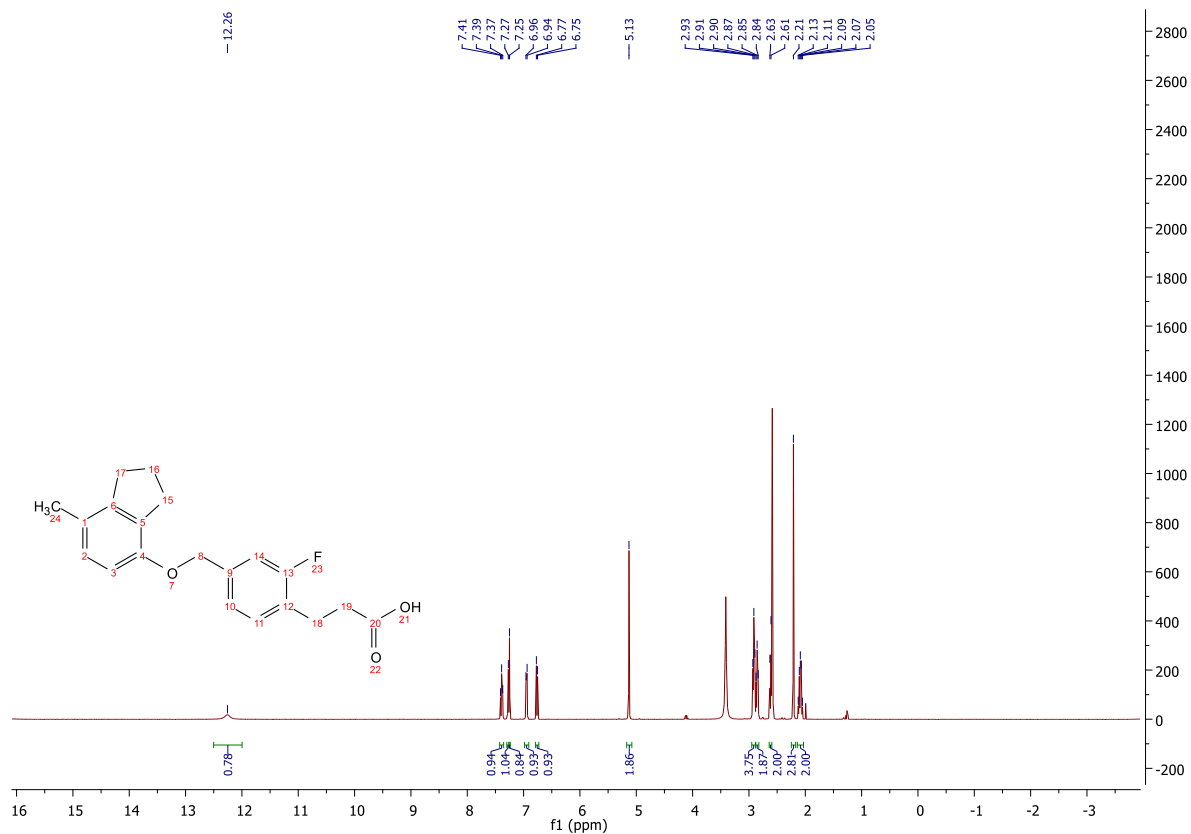
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

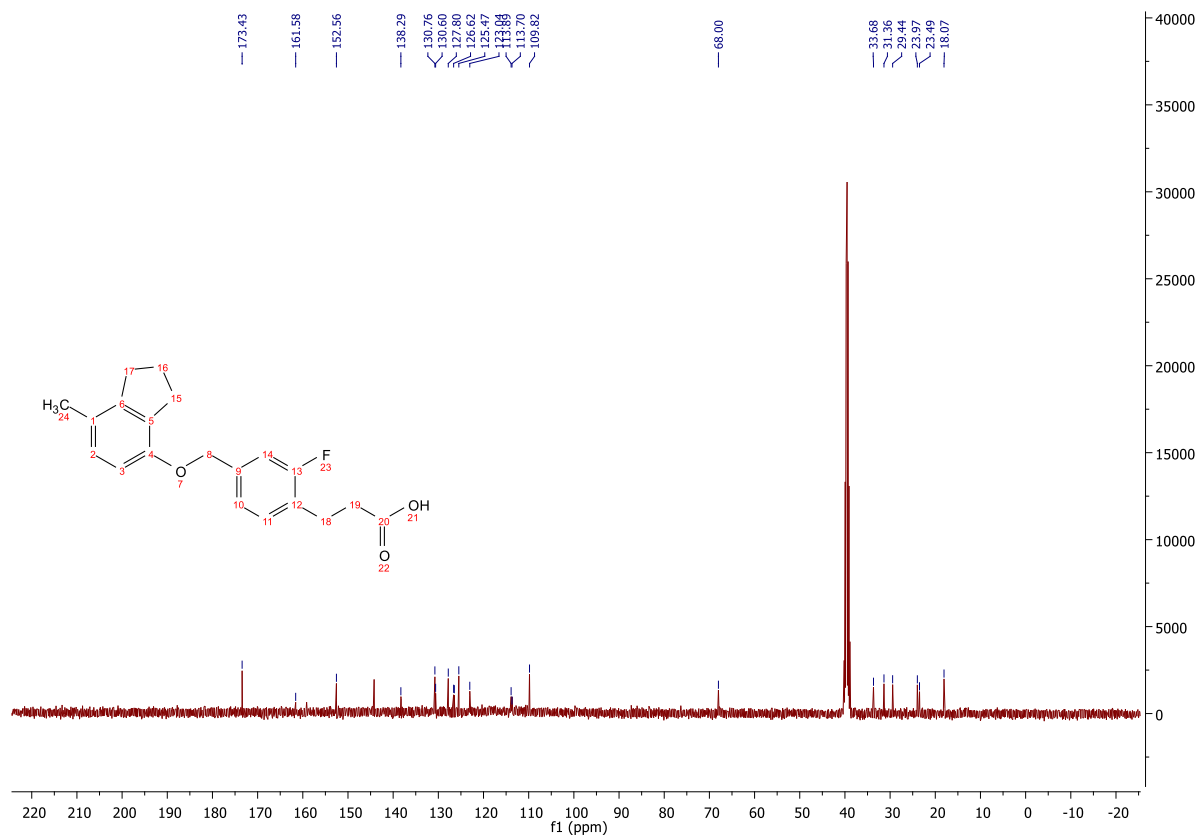
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.440	165039	100.000	17444
		165039	100.000	17444

103, ¹H NMR

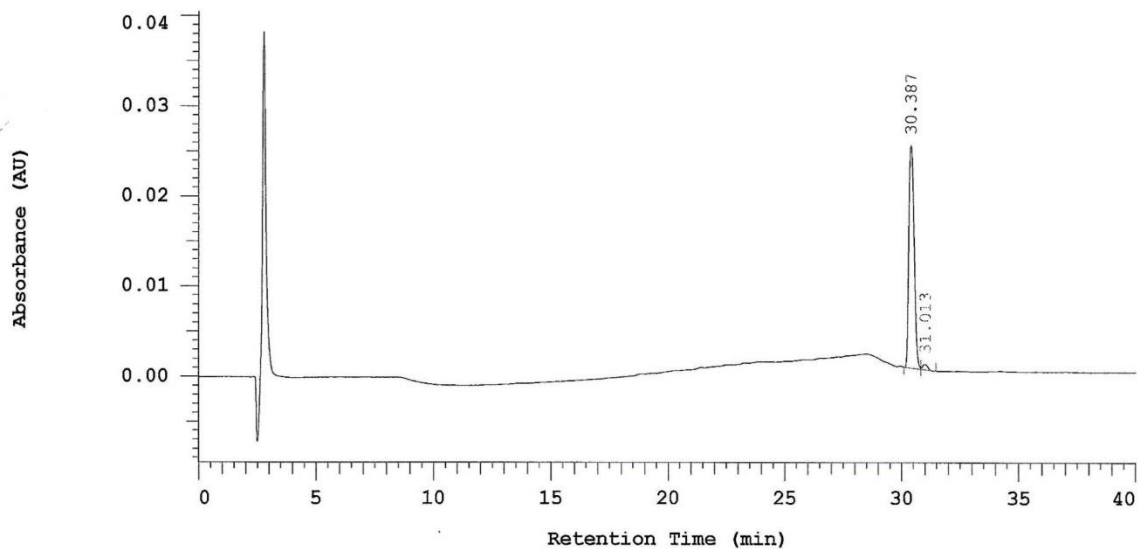


103, ¹³C NMR



103, Reinheitschromatogramm, 254 nm

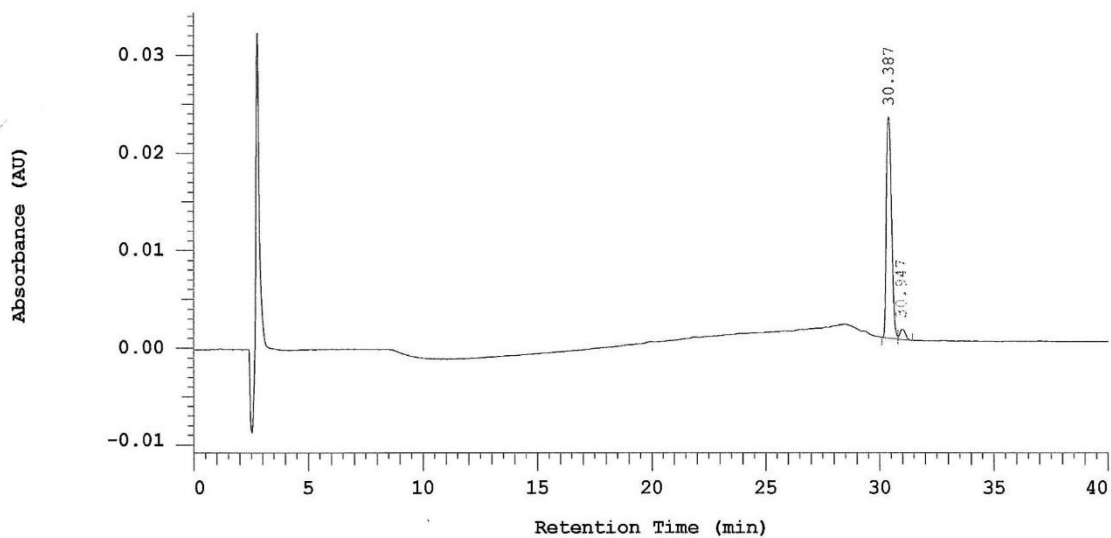
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	30.387	190719	97.681	12360
2	31.013	4528	2.319	287
		195247	100.000	12647

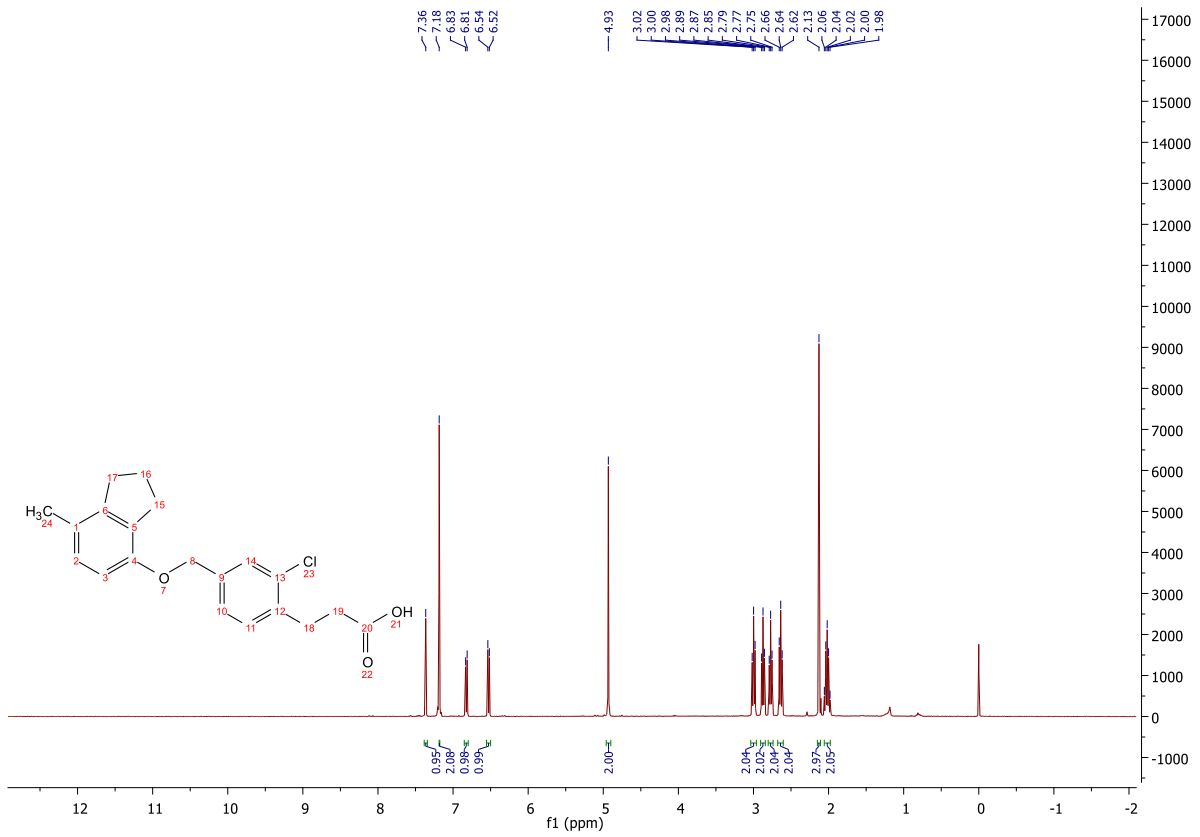
103, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

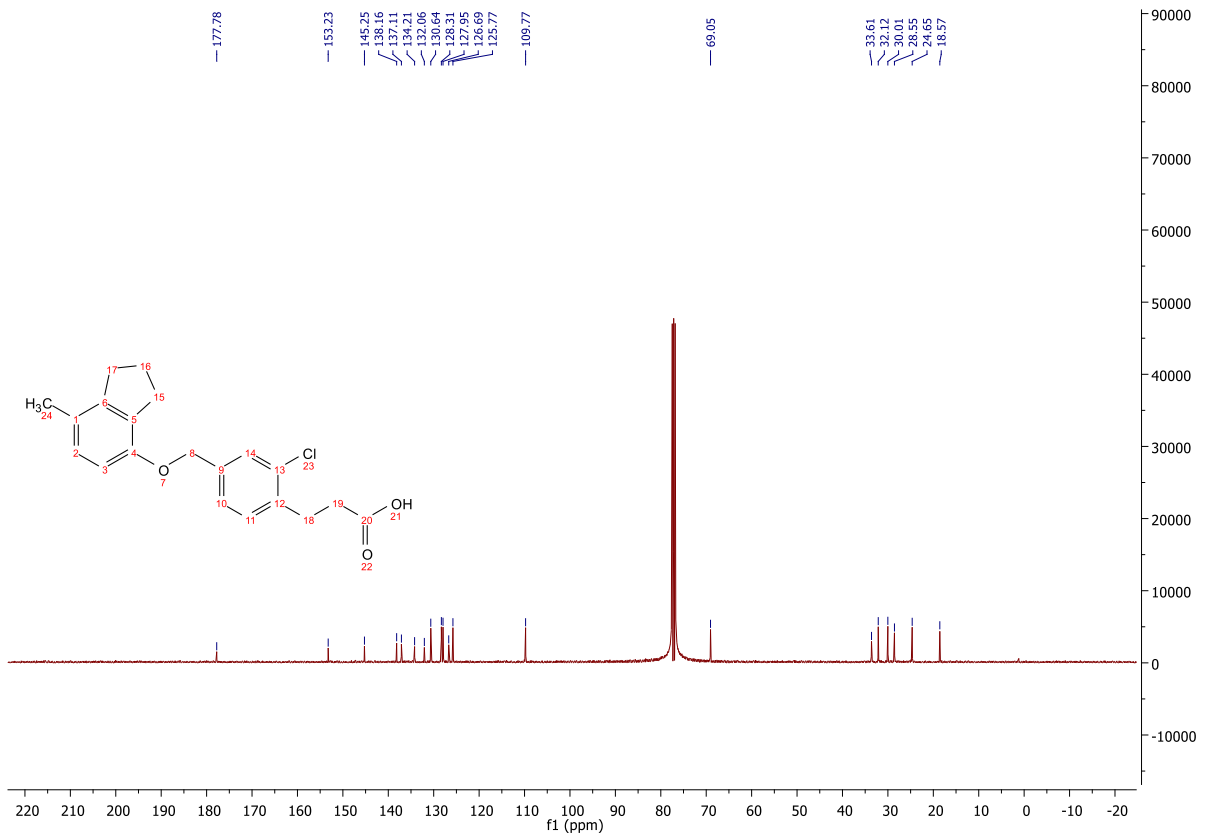


No.	RT	Area	Area %	Height
1	30.387	173961	95.291	11331
2	30.947	8595	4.709	503
		182556	100.000	11834

104, ¹H NMR

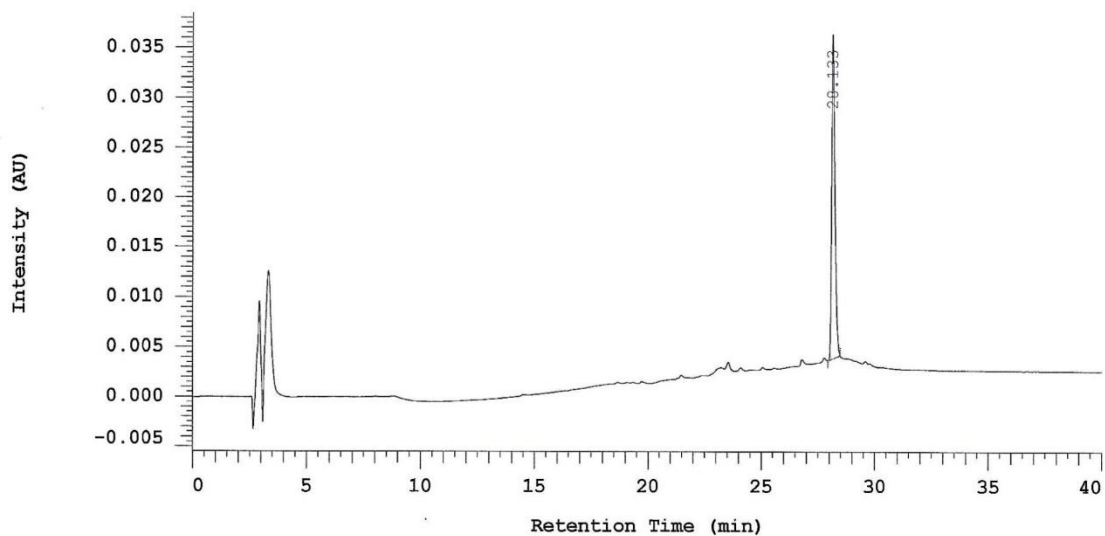


104, ¹³C NMR



104, Reinheitschromatogramm, 254 nm

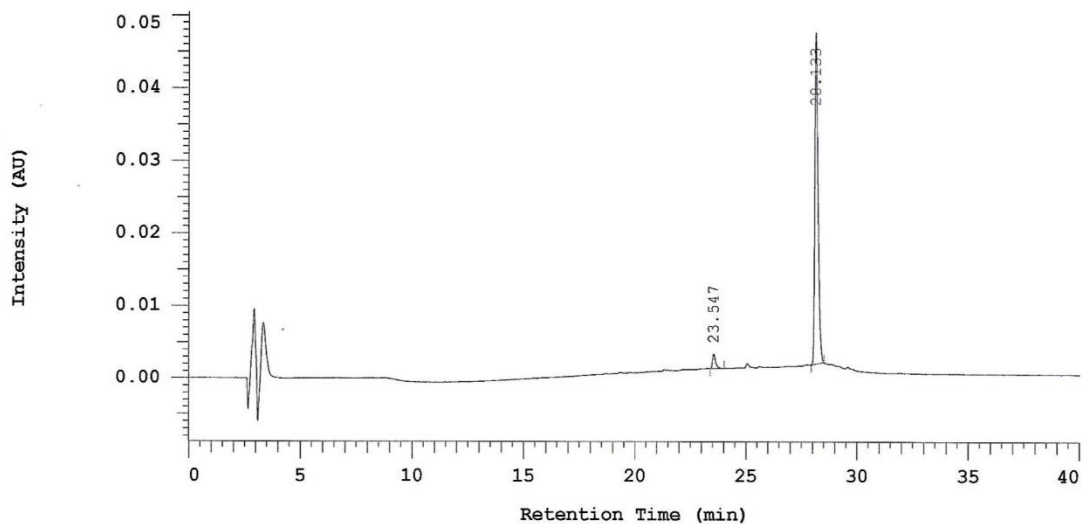
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.133	154612	100.000	16236
		154612	100.000	16236

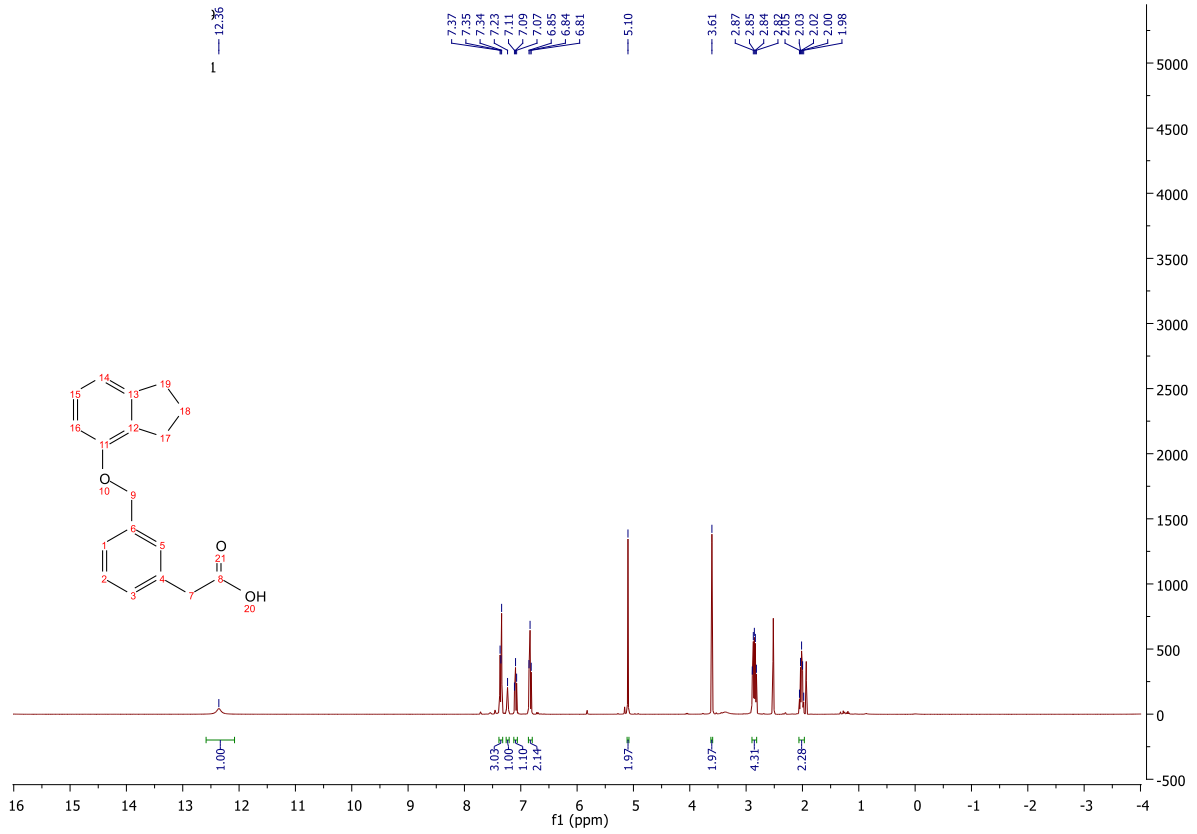
104, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

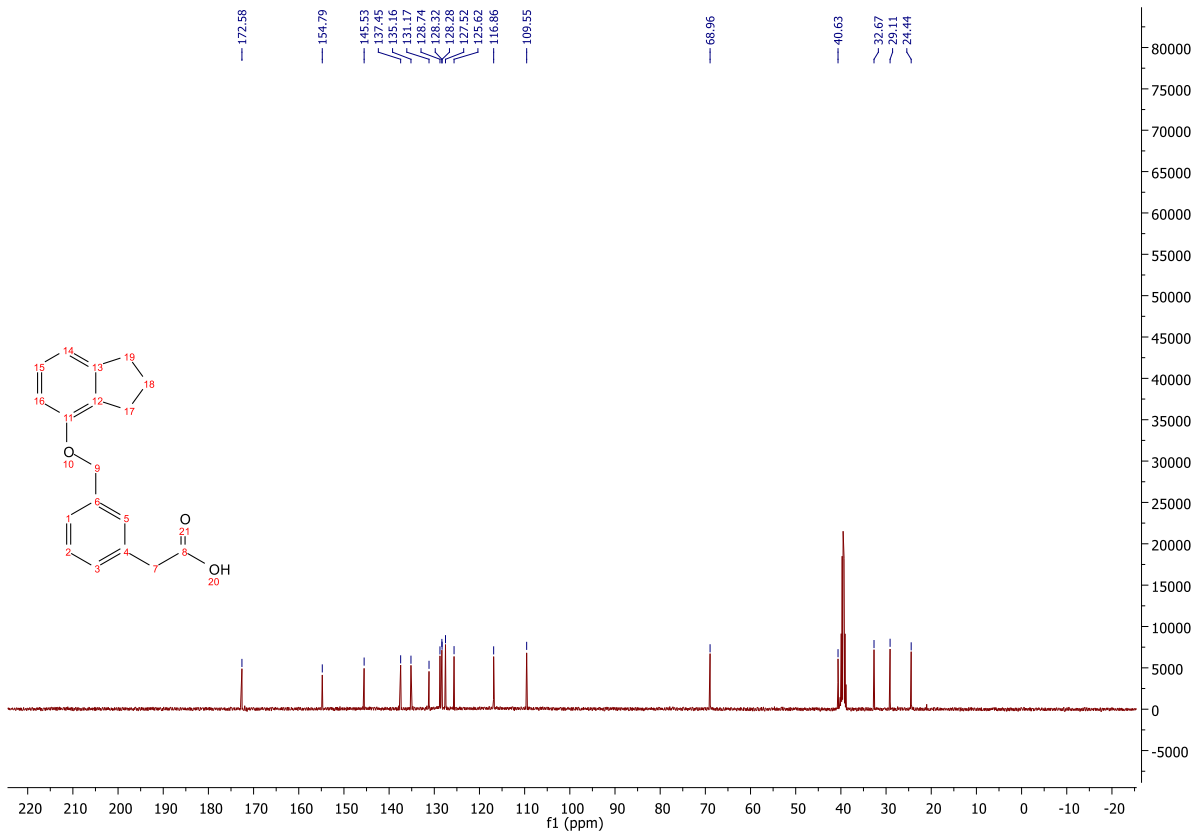


No.	RT	Area	Area %	Height
1	23.547	9263	4.033	1019
2	28.133	220446	95.967	22814
		229709	100.000	23833

105, ¹H NMR

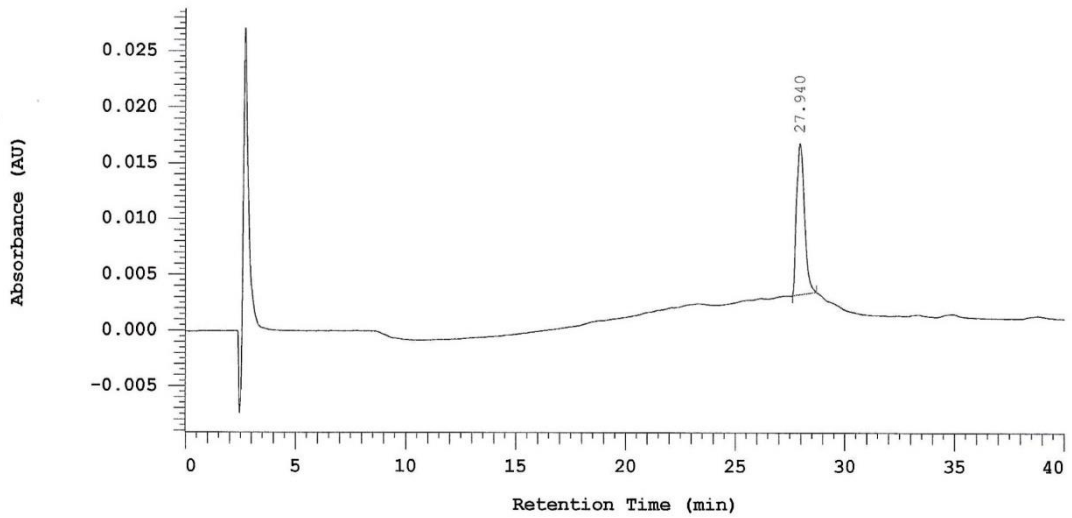


105, ¹³C NMR



105, Reinheitschromatogramm, 254 nm

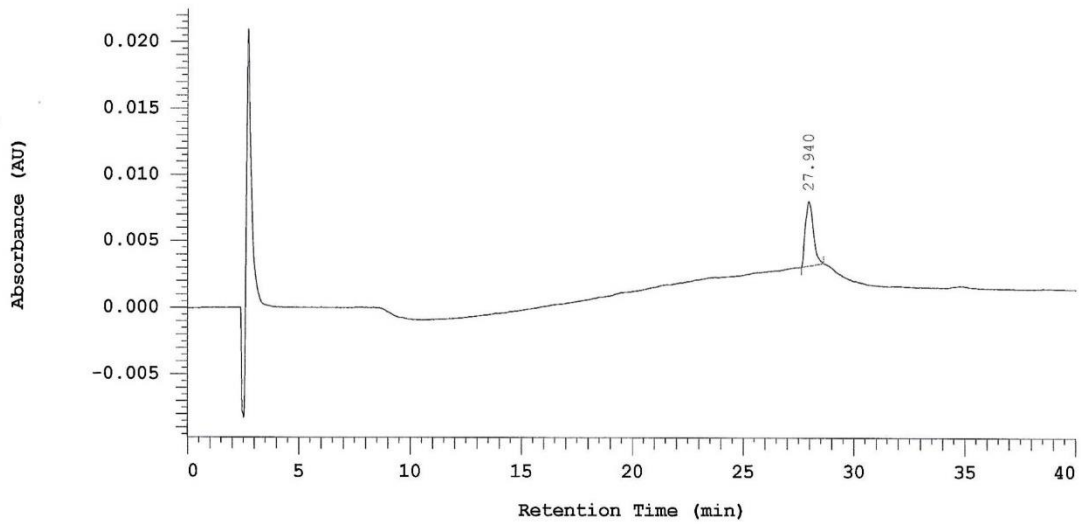
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	27.940	168018	100.000	6793
		168018	100.000	6793

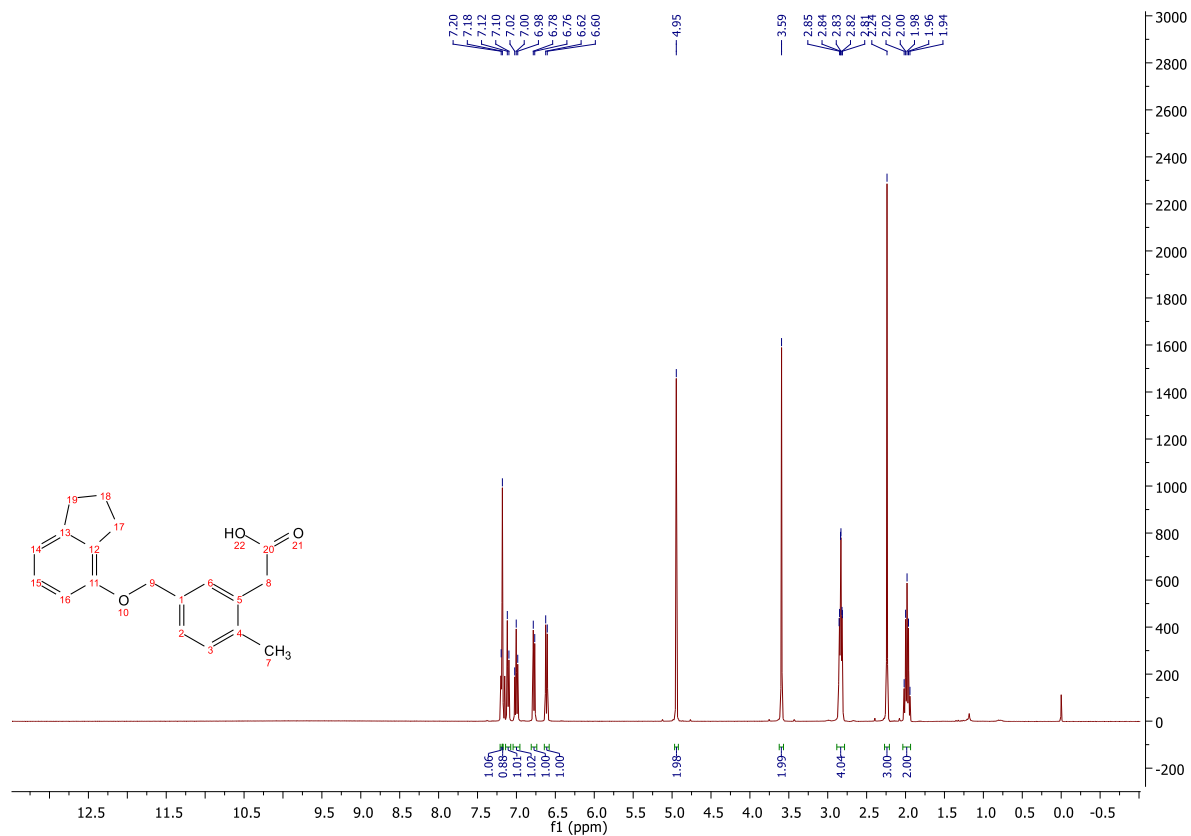
105, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

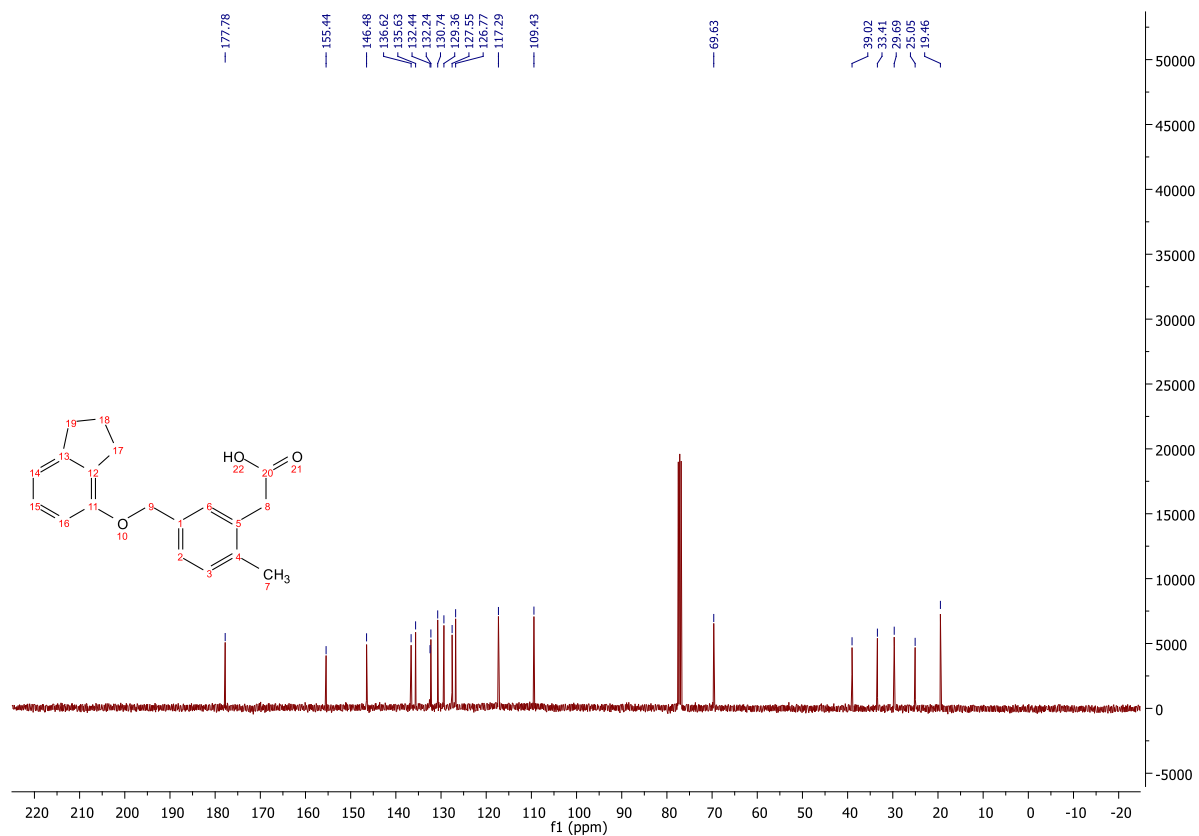


No.	RT	Area	Area %	Height
1	27.940	59986	100.000	2427
		59986	100.000	2427

106, ¹H NMR

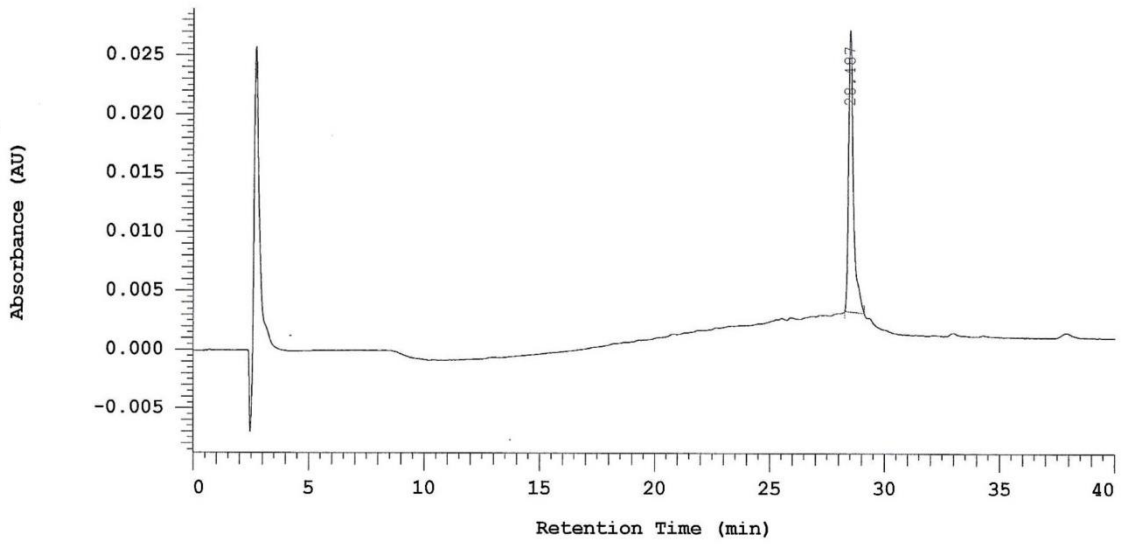


106, ¹³C NMR



106, Reinheitschromatogramm, 254 nm

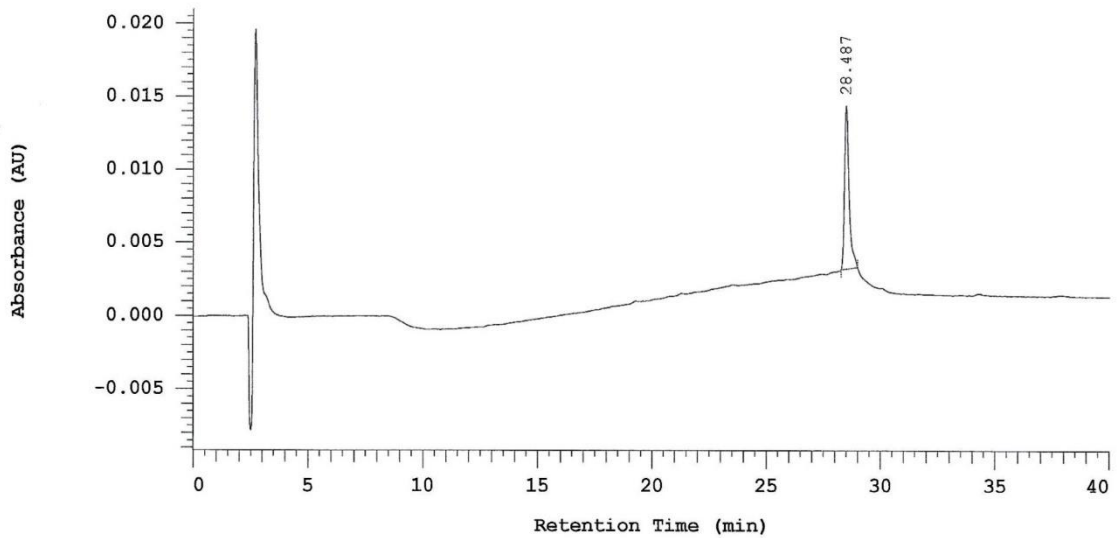
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.487	170452	100.000	11946
		170452	100.000	11946

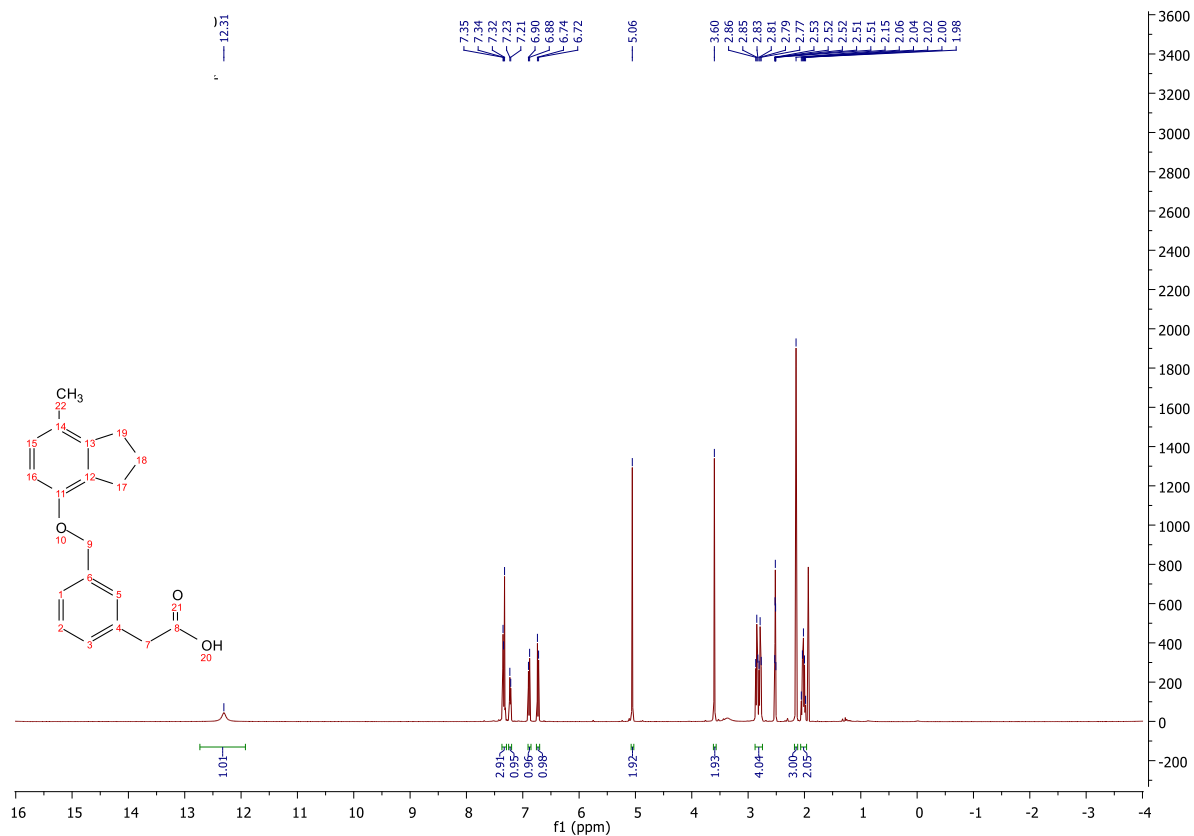
106, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

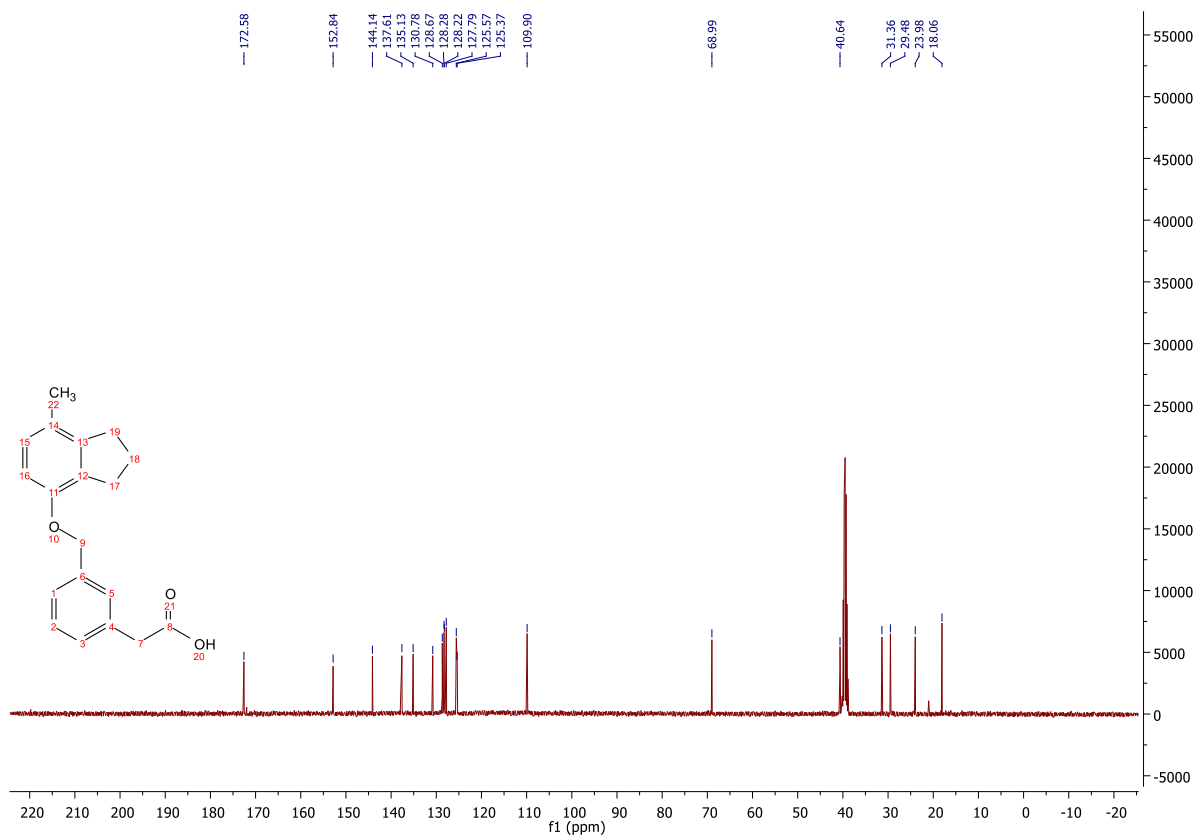


No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.487	76415	100.000	5596
		76415	100.000	5596

107, ¹H NMR

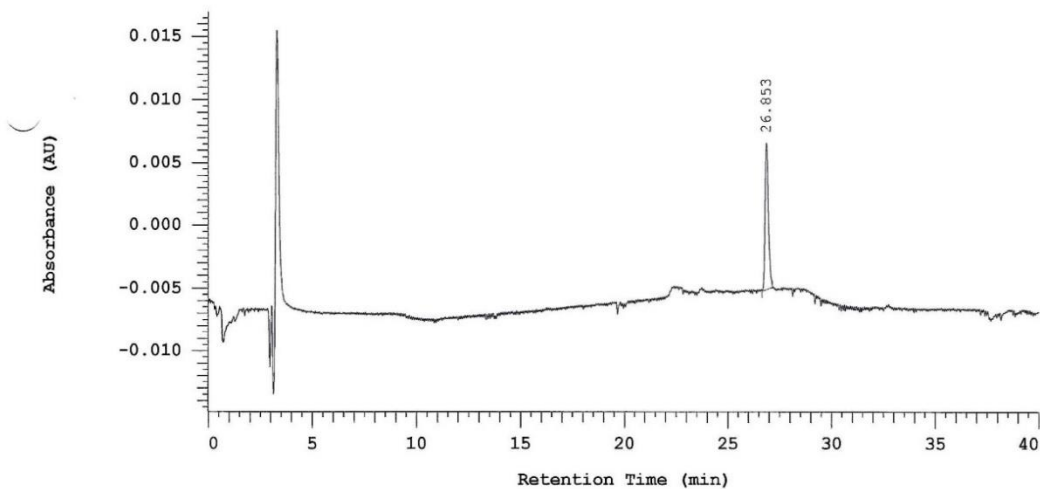


107, ¹³C NMR



107, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent C: MeOH

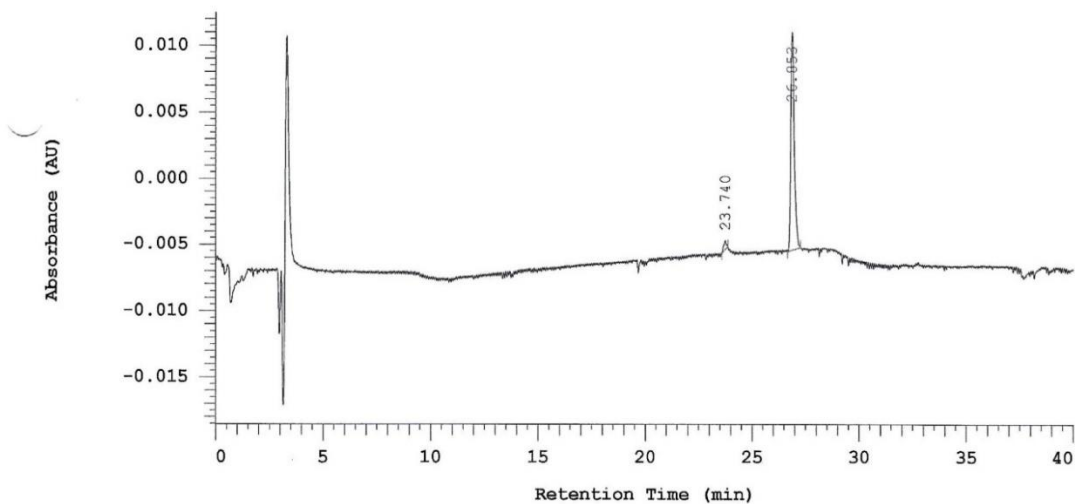
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	26.853	62026	100.000	5852
		62026	100.000	5852

107, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

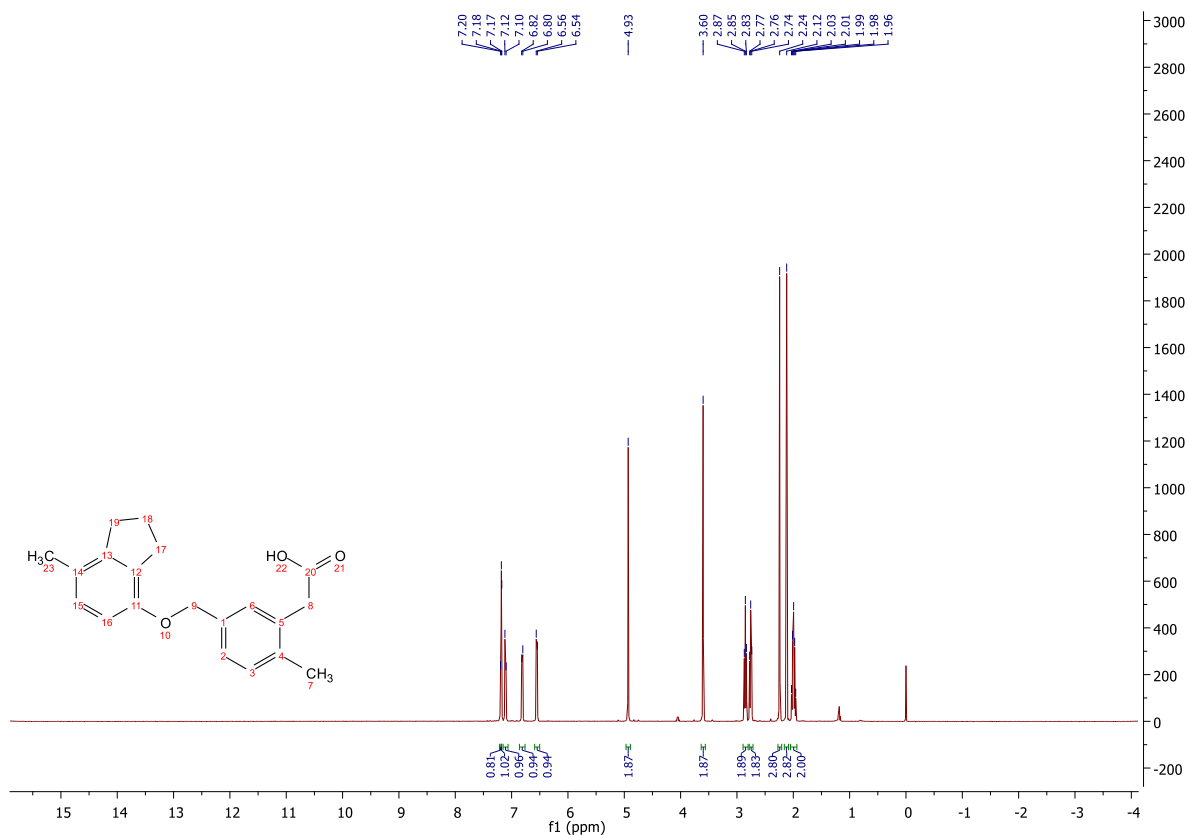
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

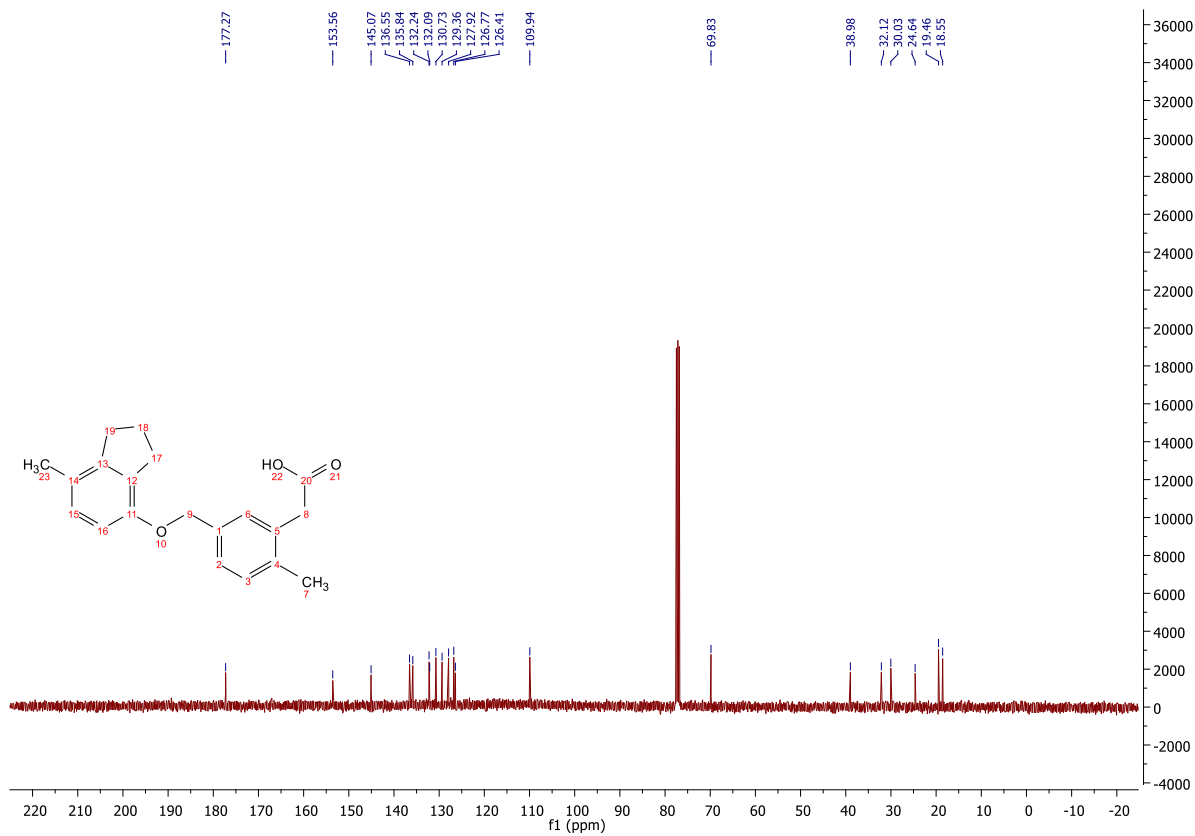
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	23.740	2696	2.952	331
2	26.853	88638	97.048	8227
		91334	100.000	8558

108, ¹H NMR

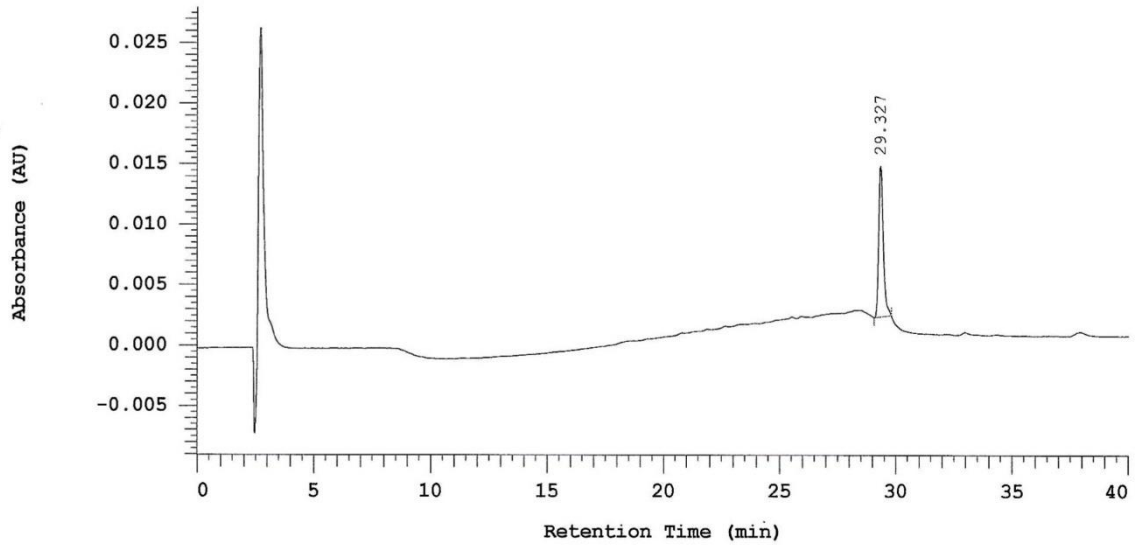


108, ¹³C NMR



108, Reinheitschromatogramm, 254 nm

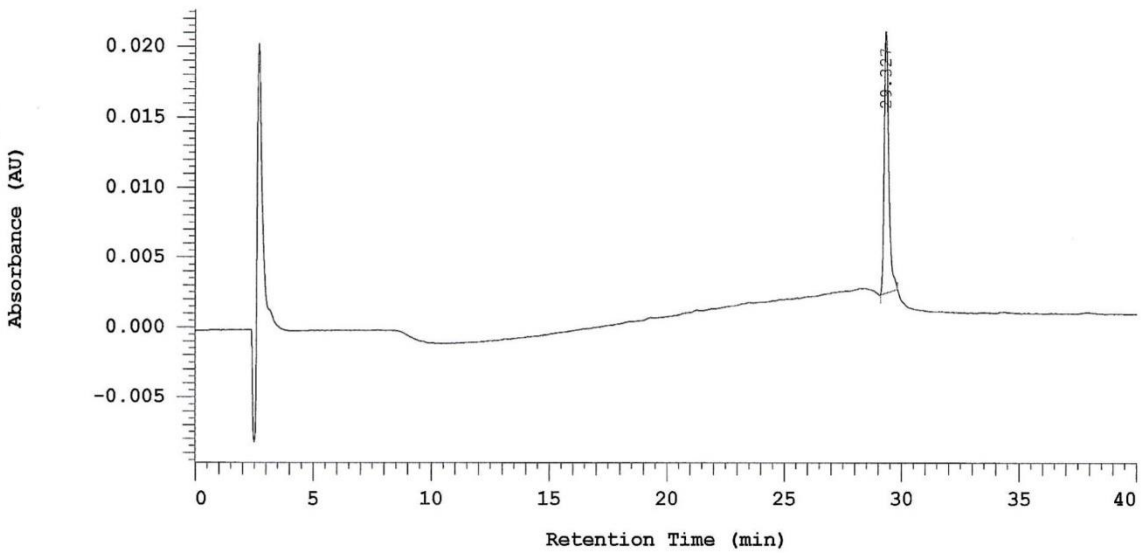
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.327	81909	100.000	6232
		81909	100.000	6232

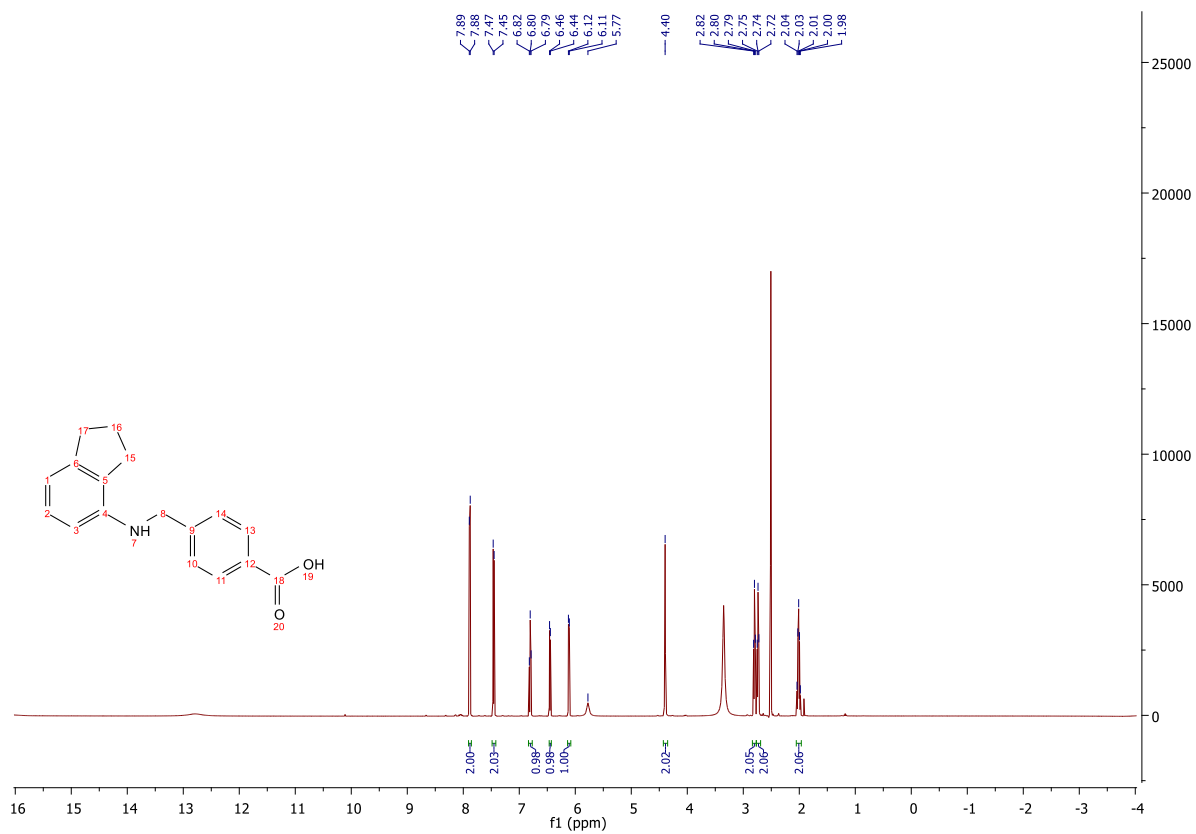
108, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

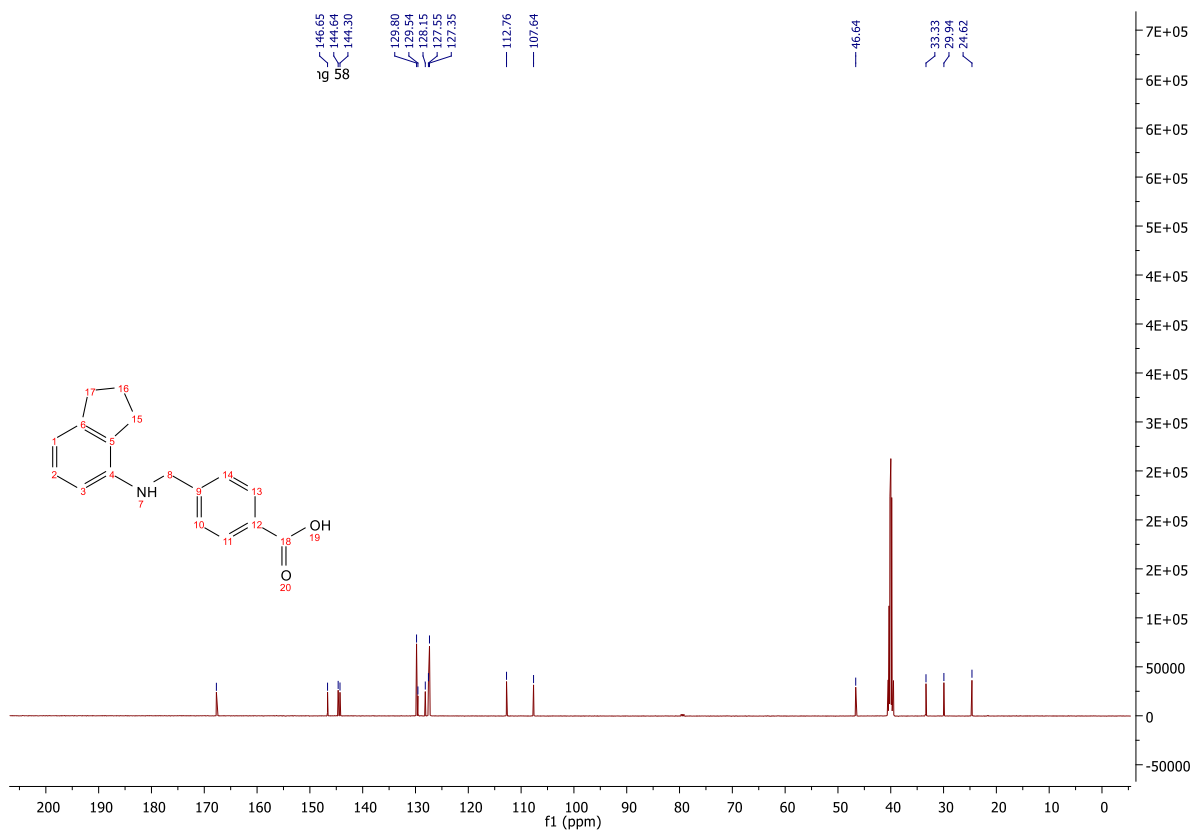


No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.327	121145	100.000	9318
		121145	100.000	9318

110, ¹H NMR

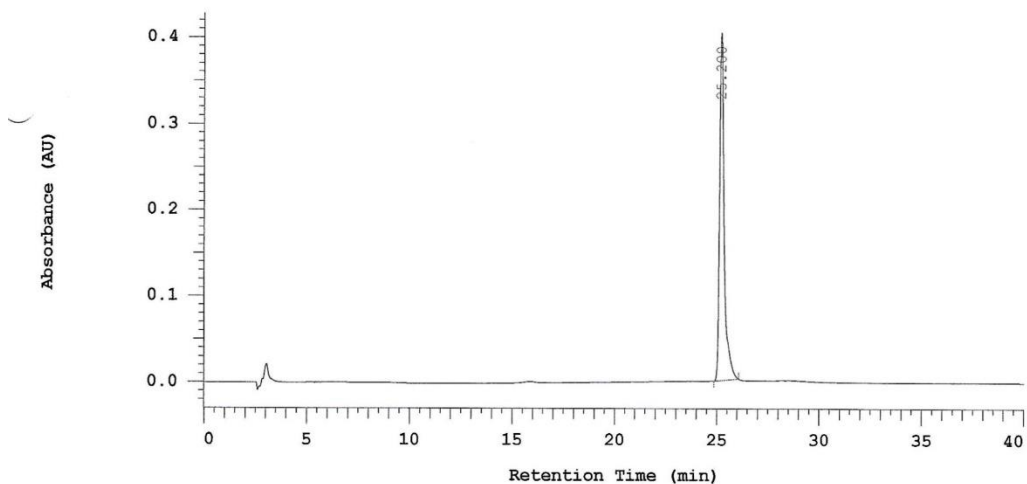


110, ¹³C NMR



110, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

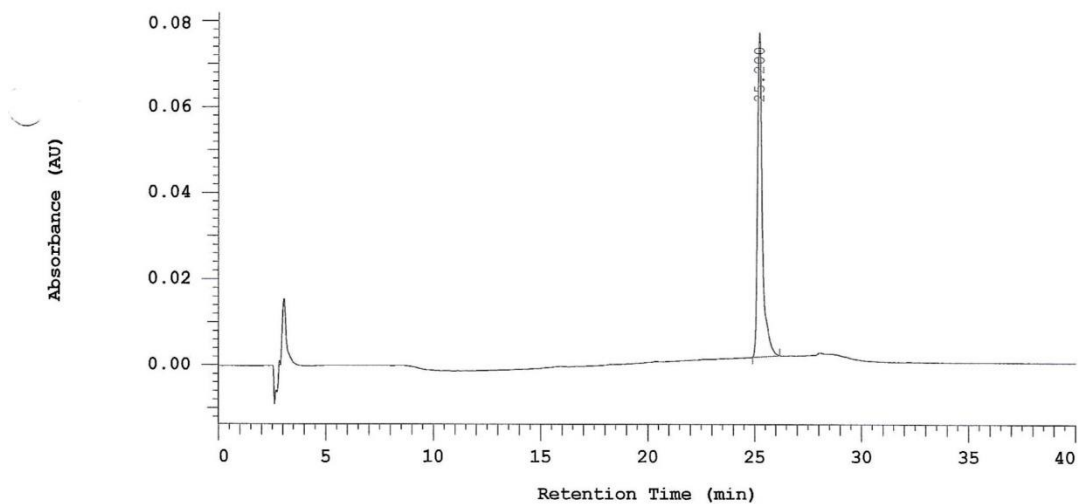
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	25.200	3085799	100.000	202068
		3085799	100.000	202068

110, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

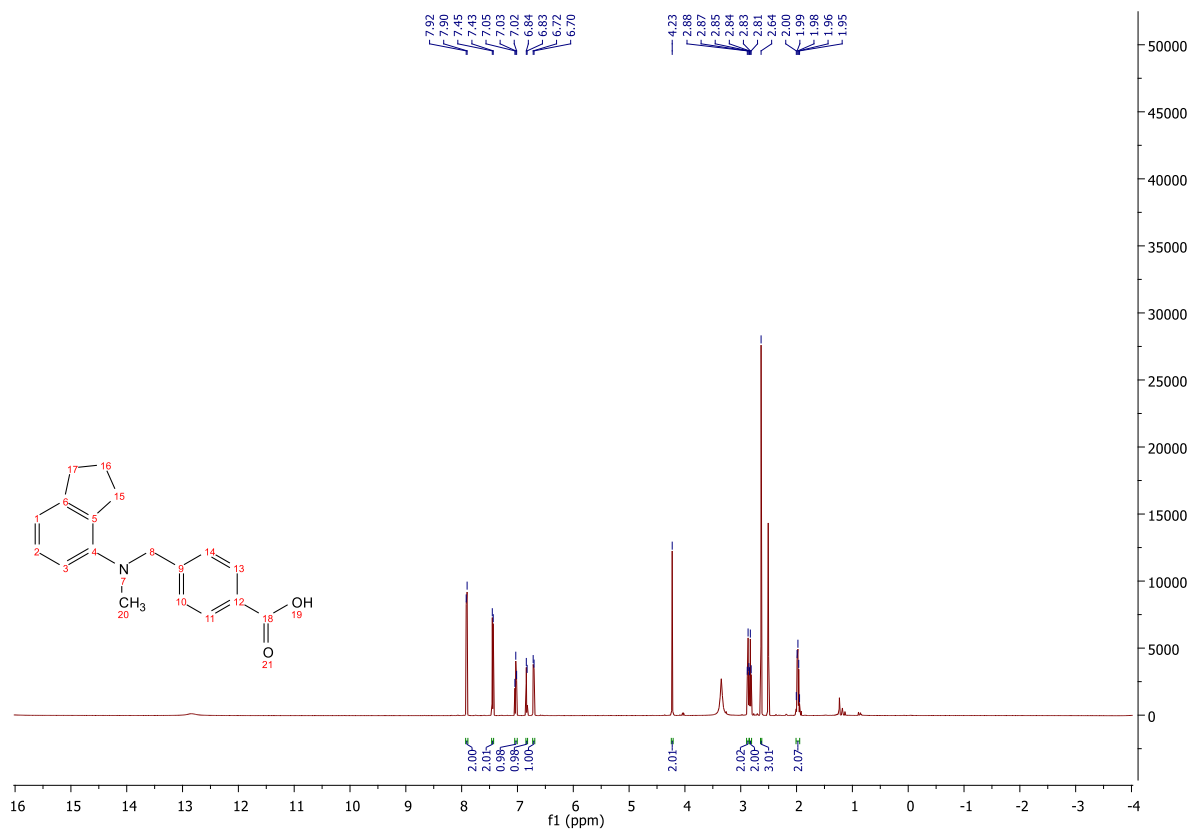
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

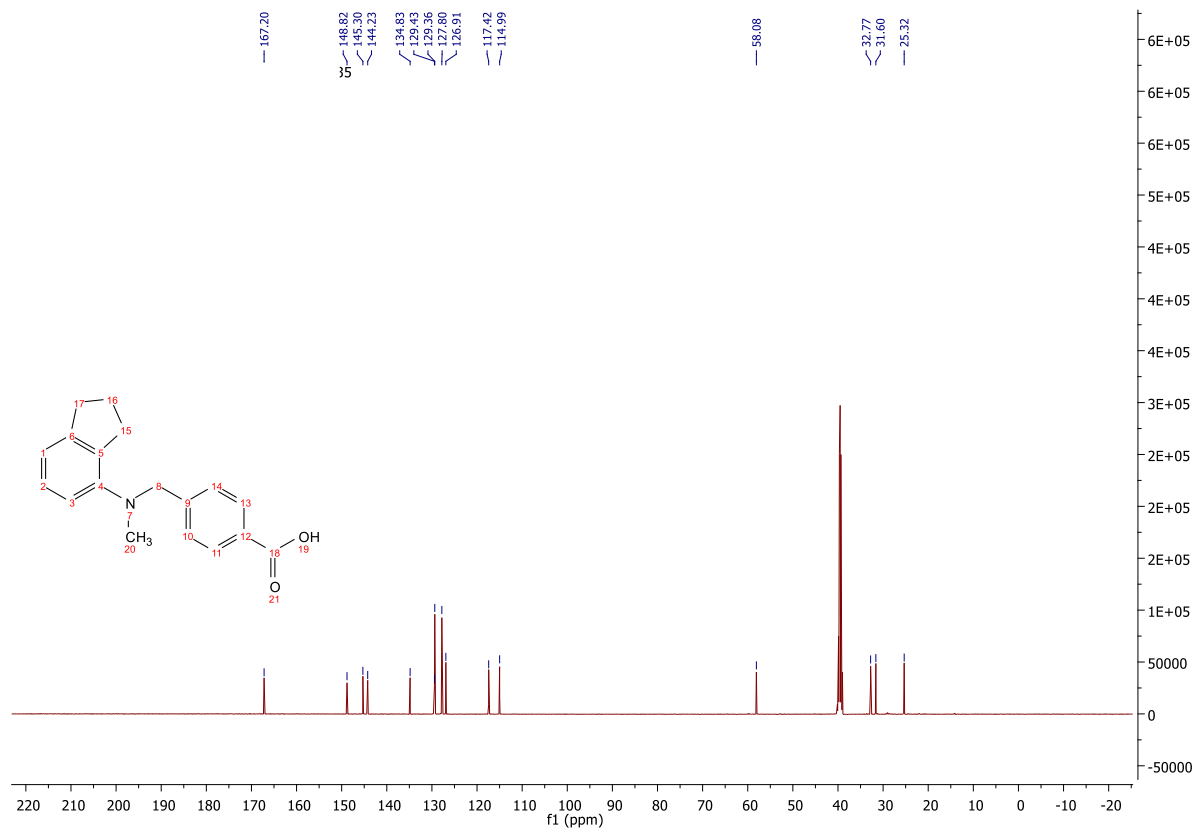
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	25.200	580035	100.000	37668
		580035	100.000	37668

112, ¹H NMR

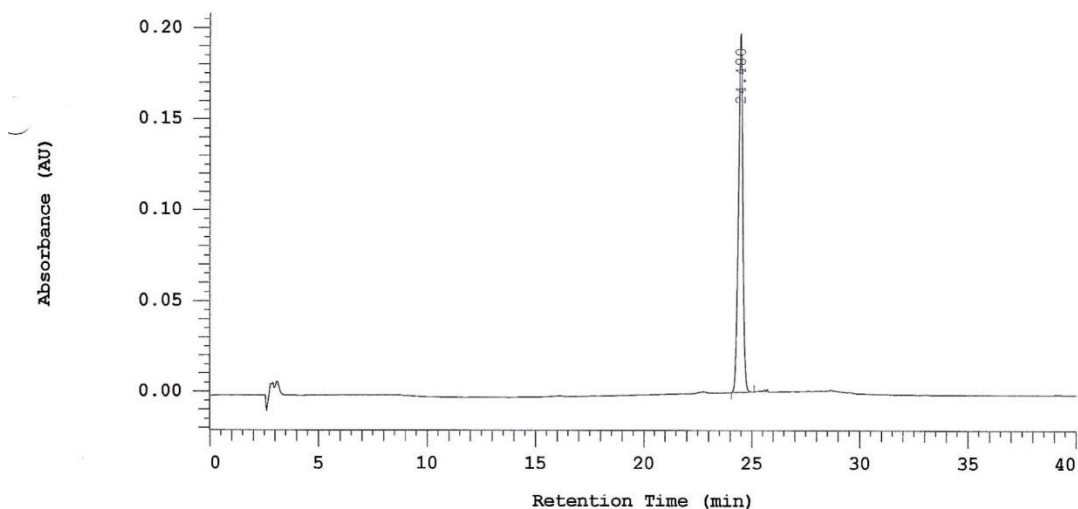


112, ¹³C NMR



112, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

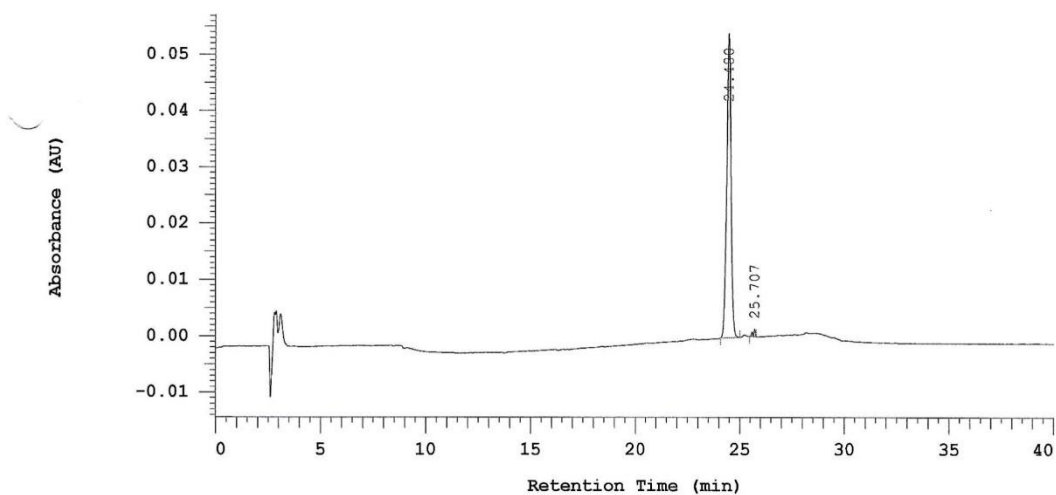
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	24.480	1353241	100.000	98799
		1353241	100.000	98799

112, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

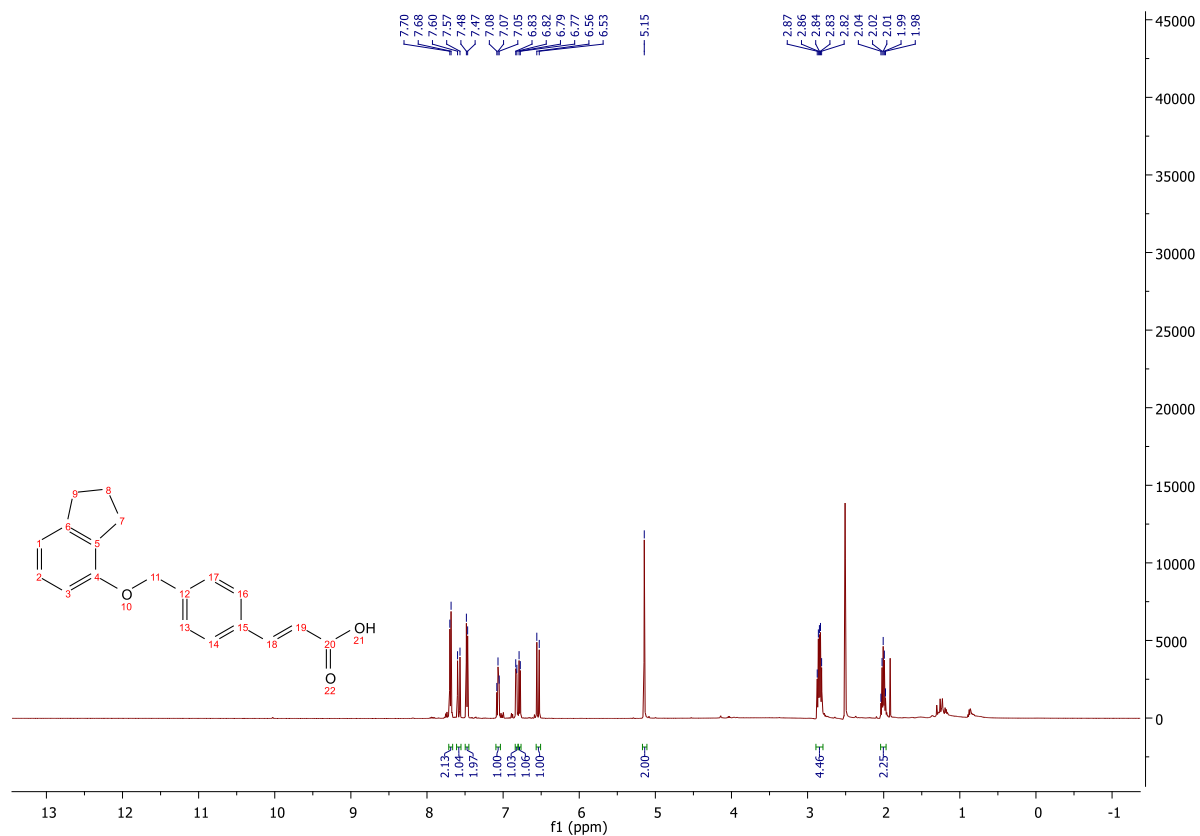
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

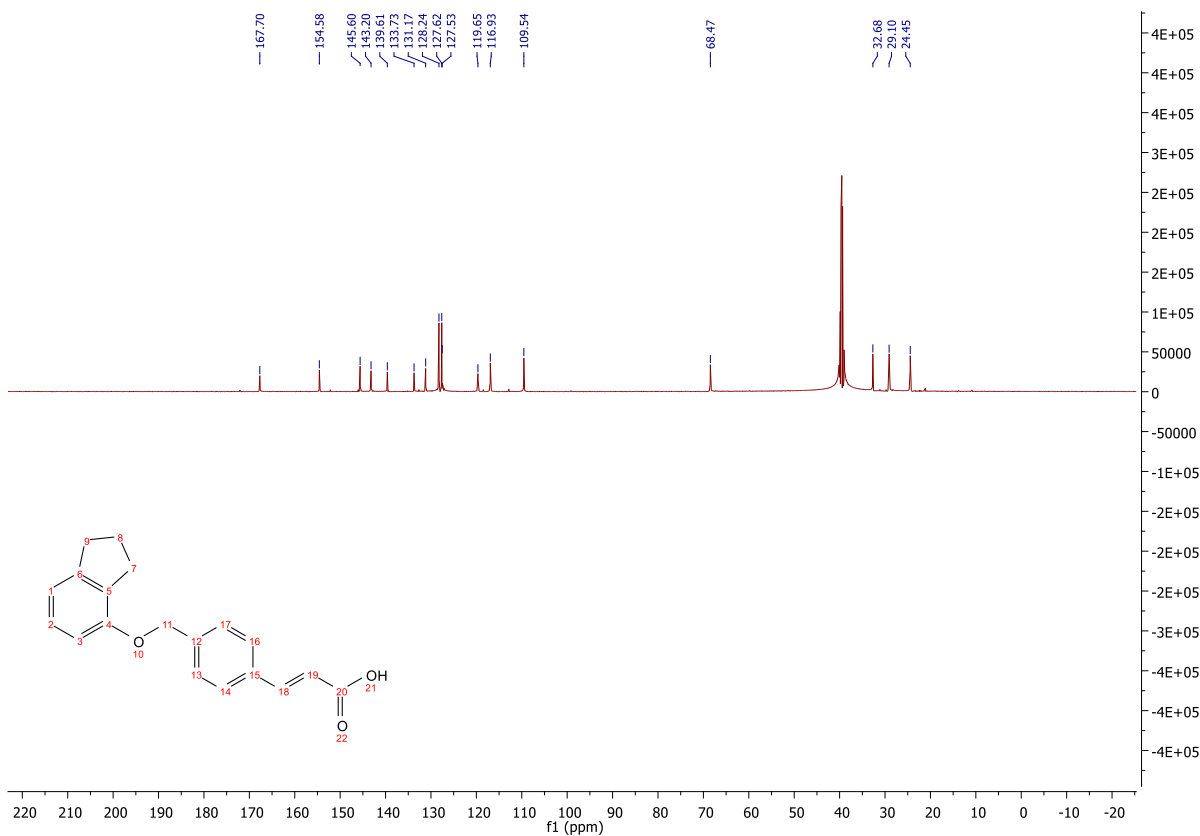
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	24.480	371353	98.840	27002
2	25.707	4357	1.160	677
		375710	100.000	27679

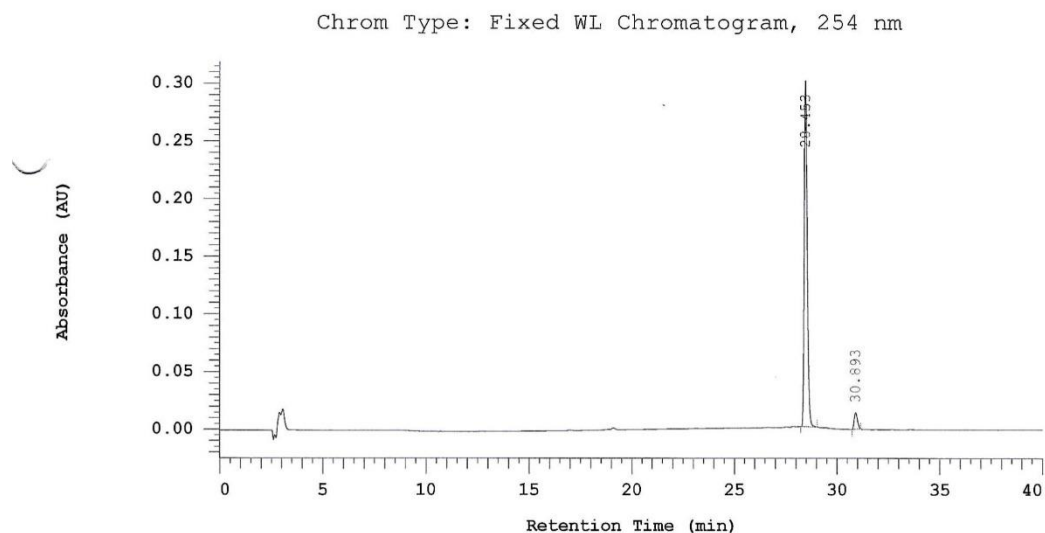
119, ¹H NMR



119, ¹³C NMR



119, Reinheitschromatogramm, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

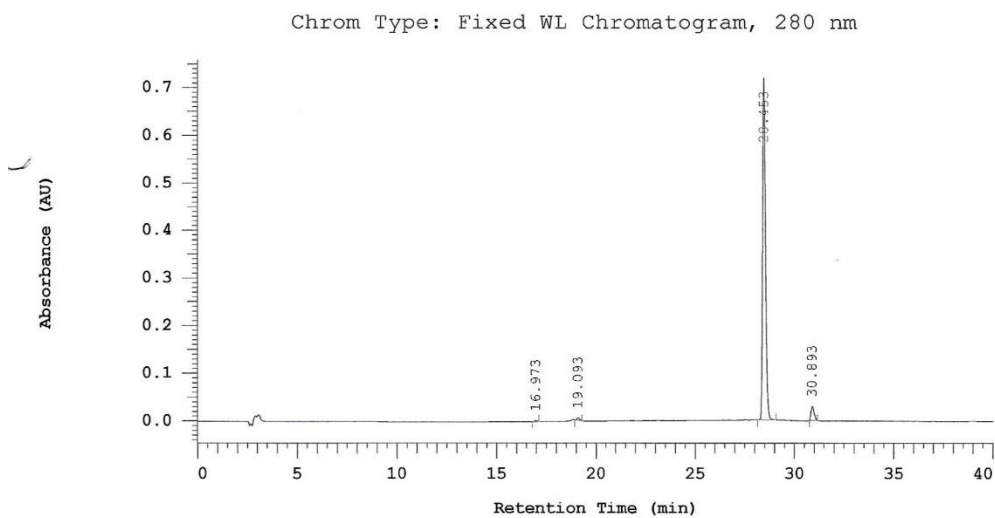
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.453	1465364	95.105	150112
2	30.893	75427	4.895	7172
		1540791	100.000	157284

119, Reinheitschromatogramm, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

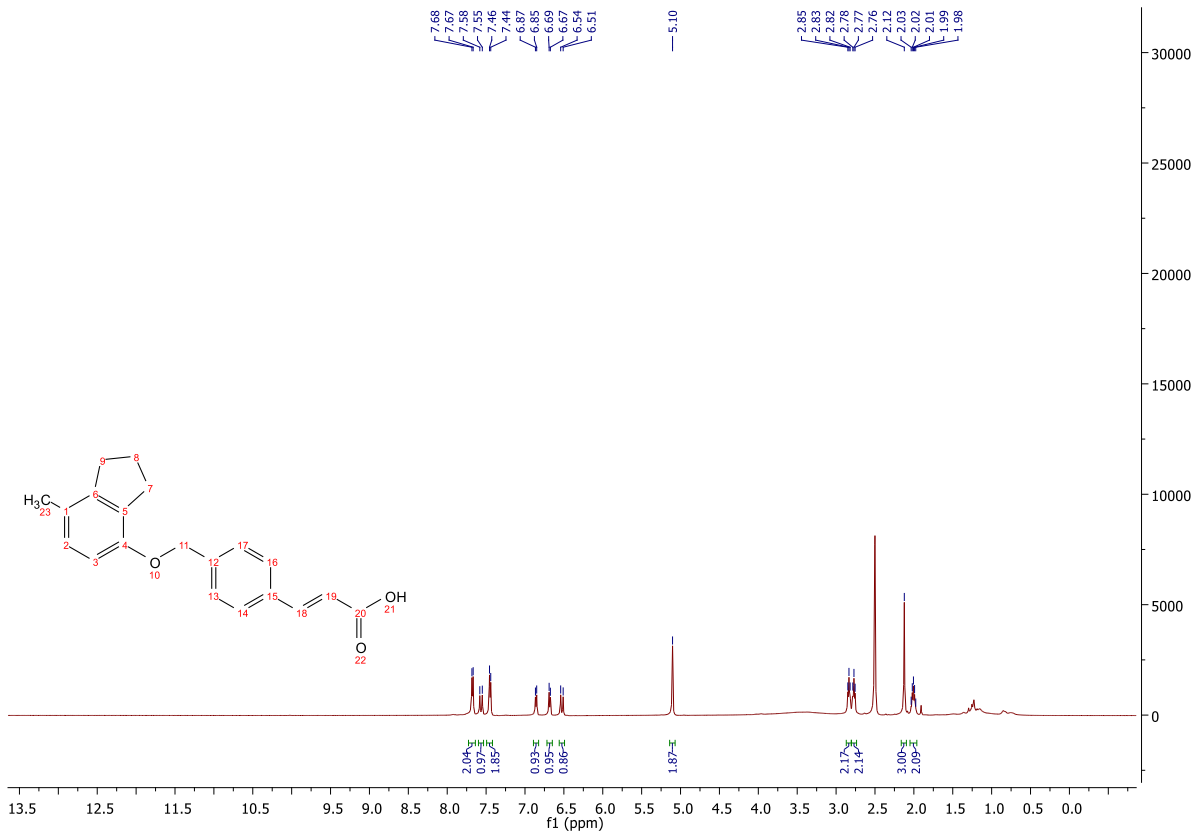
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

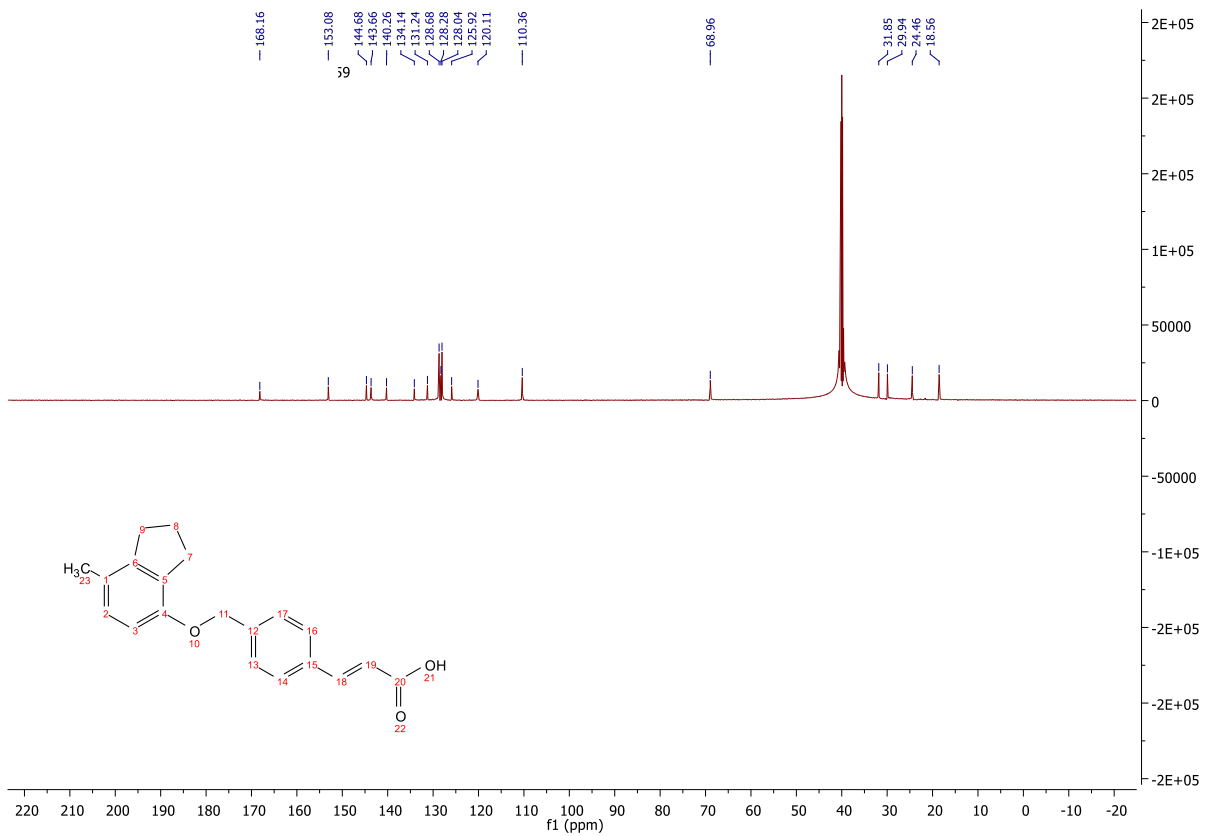
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	16.973	7942	0.216	830
2	19.093	22240	0.604	2353
3	28.453	3502875	95.082	359412
4	30.893	151016	4.099	14502
		3684073	100.000	377097

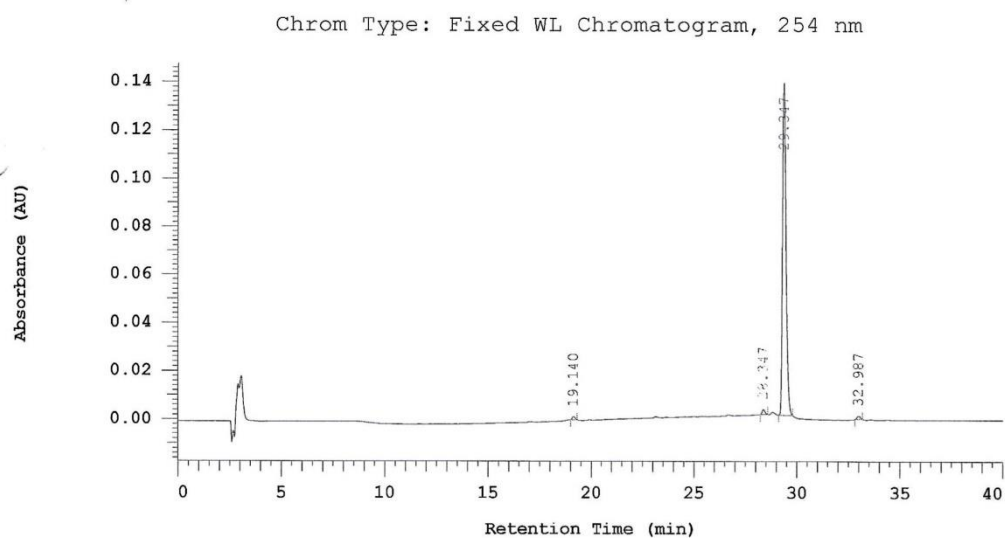
120, ¹H NMR



120, ¹³C NMR



120, Reinheitschromatogramm, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

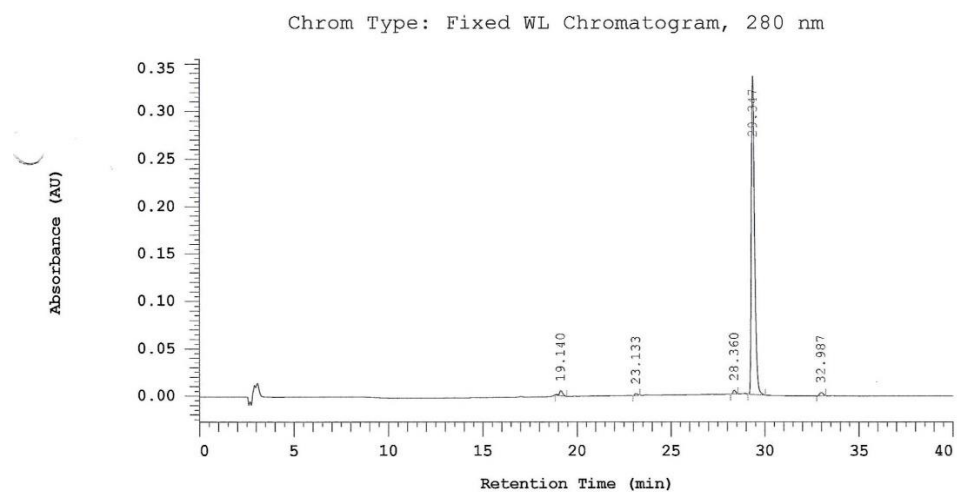
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	19.140	6970	0.859	733
2	28.347	9178	1.132	923
3	29.347	786824	97.016	69021
4	32.987	8048	0.992	712
		811020	100.000	71389

120, Reinheitschromatogramm, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

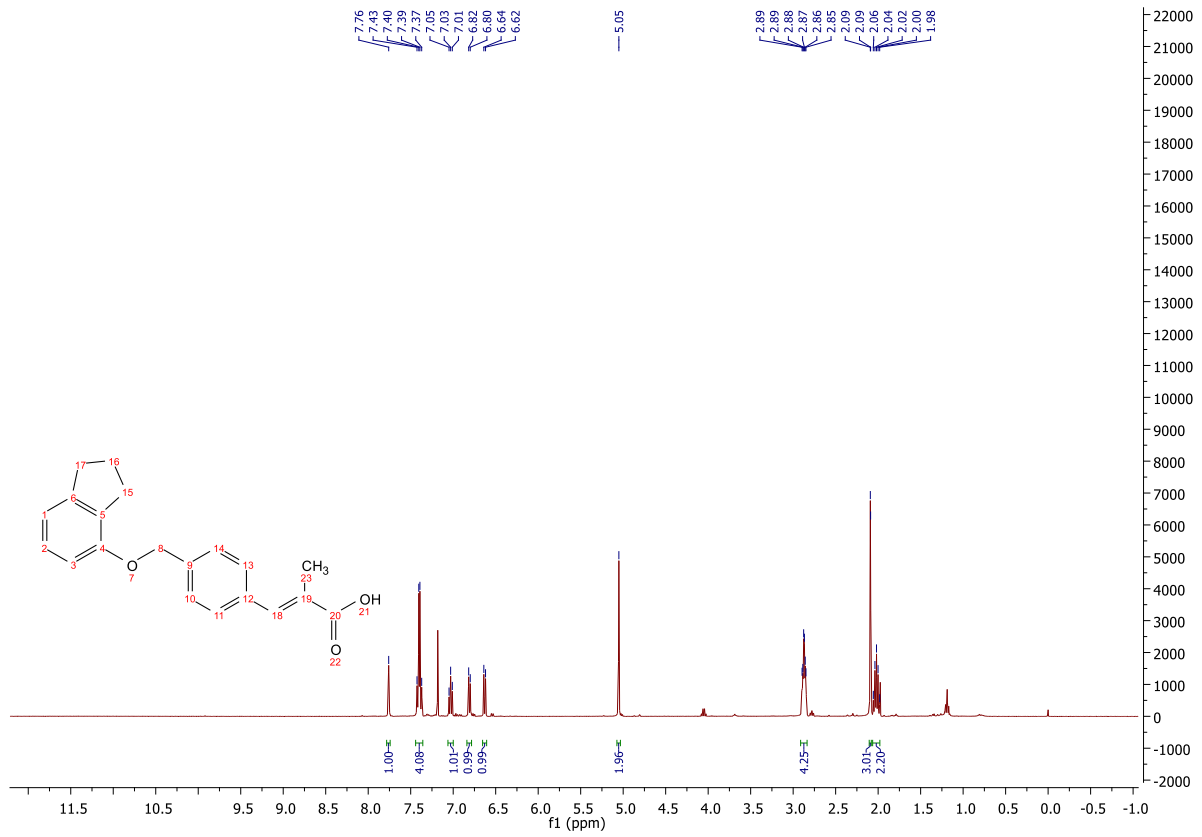
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

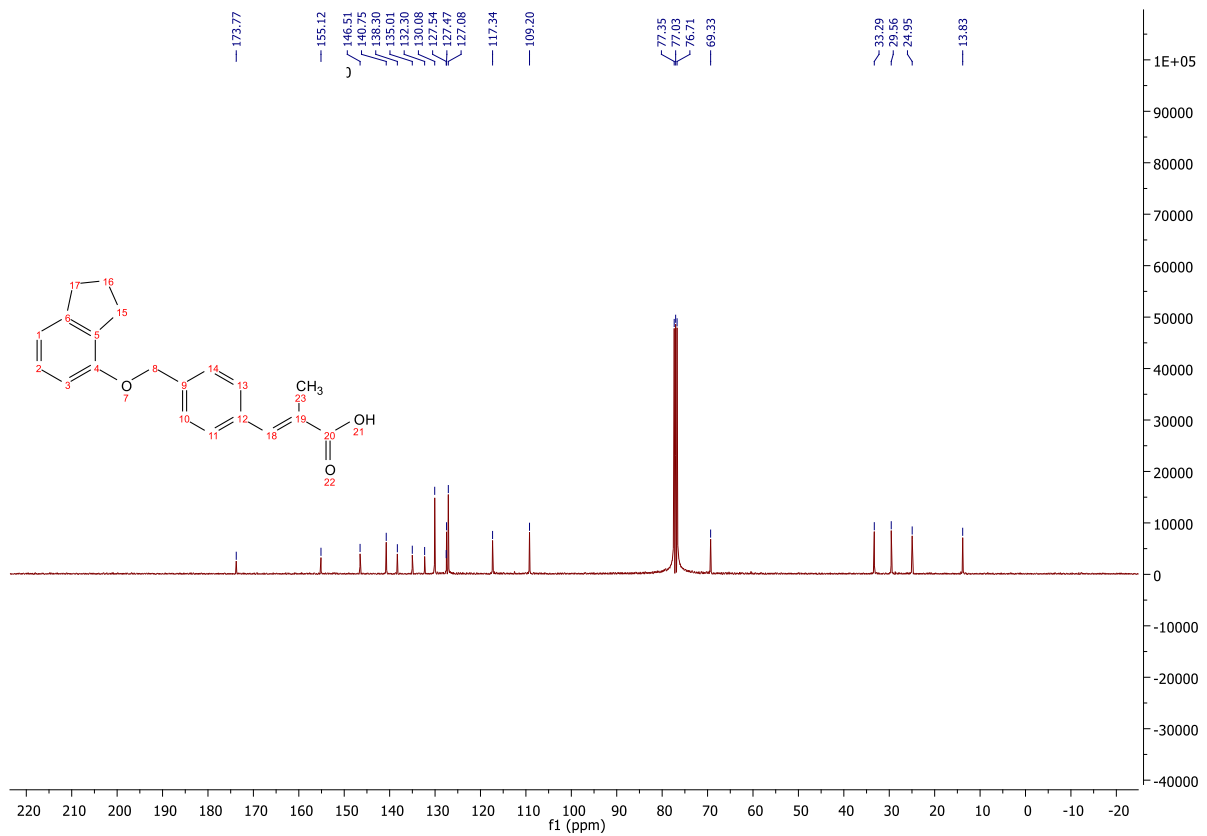
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	19.140	32038	1.586	2691
2	23.133	9174	0.454	916
3	28.360	19294	0.955	1980
4	29.347	1938652	95.962	168057
5	32.987	21059	1.042	1661
		2020217	100.000	175305

125, ¹H NMR

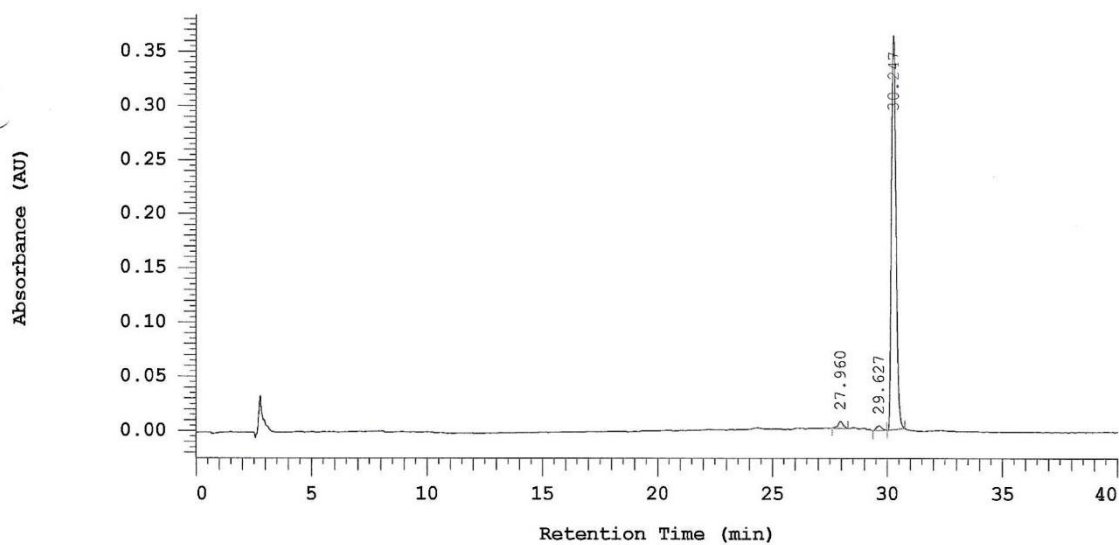


125, ¹³C NMR



125, Reinheitschromatogramm, 254 nm

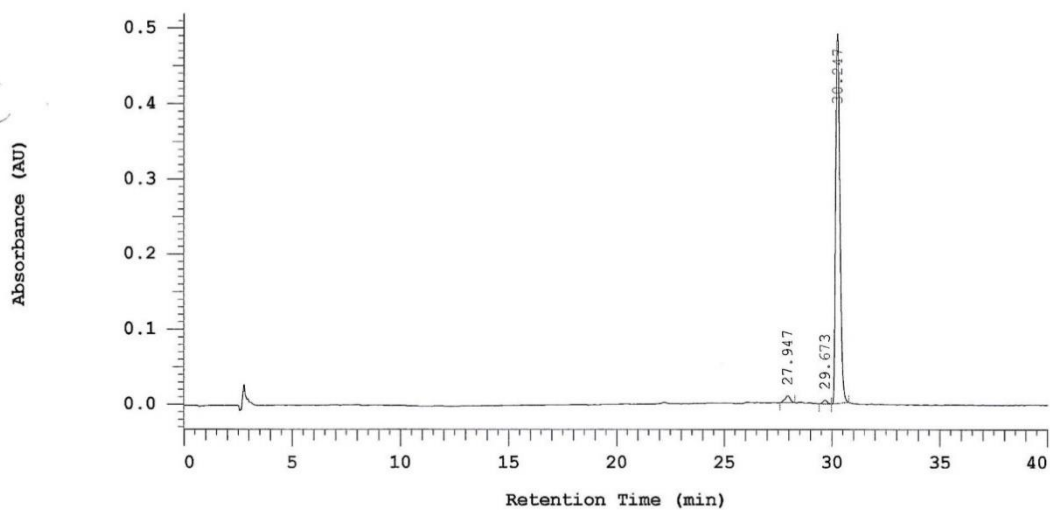
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	27.960	48516	1.934	3227
2	29.627	33751	1.345	2102
3	30.247	2426595	96.721	181843
		2508862	100.000	187172

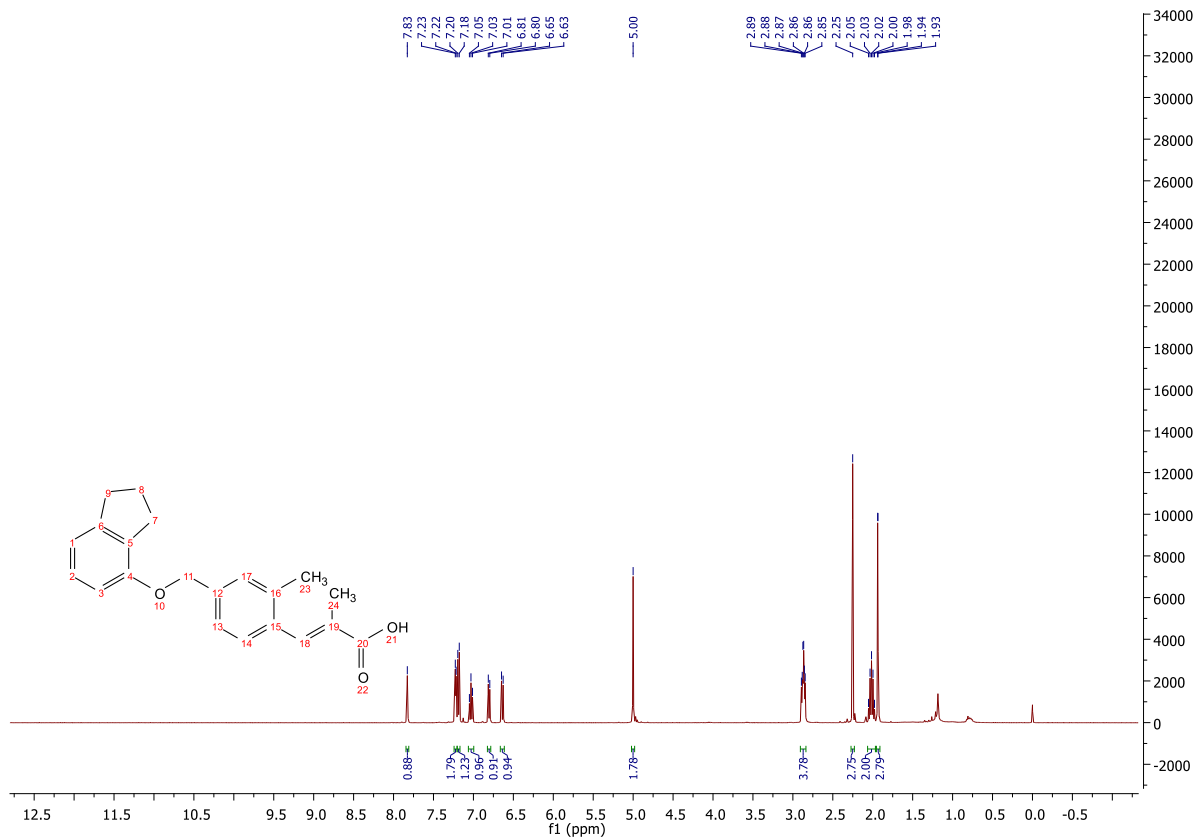
125, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

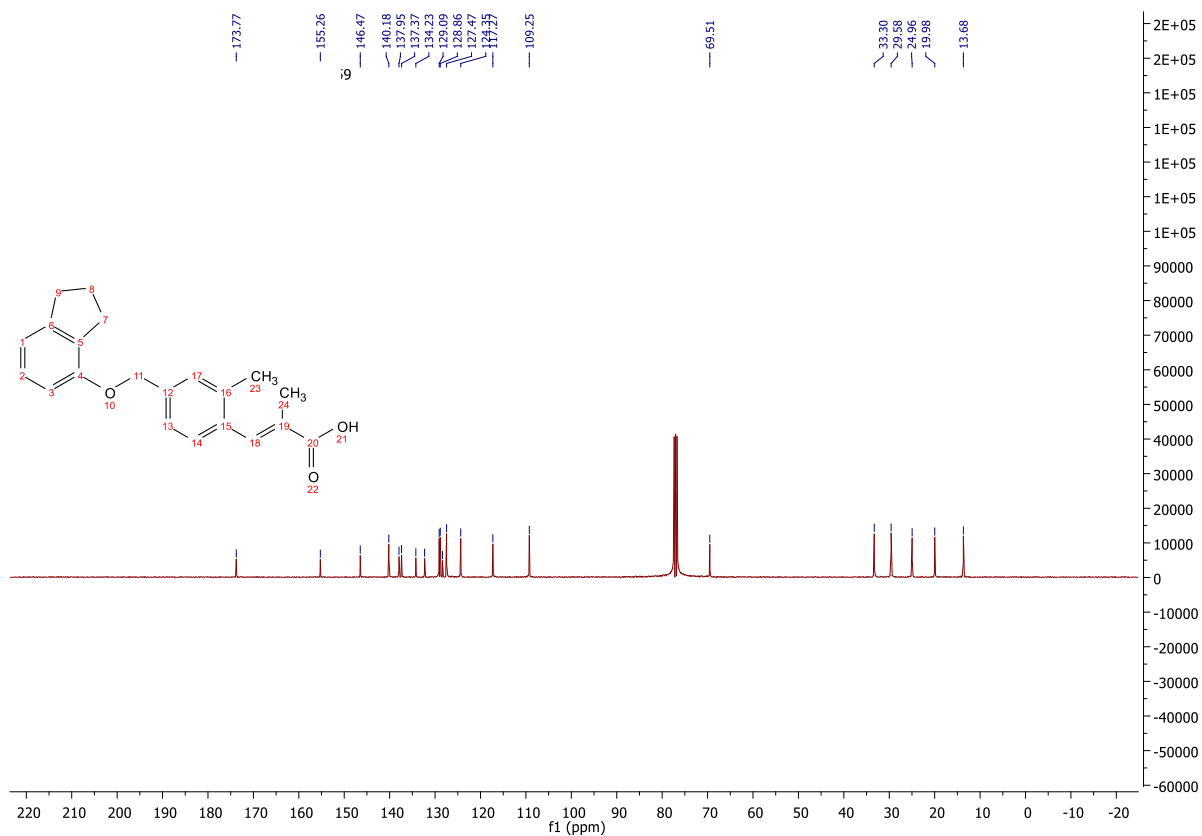


No.	RT	Area	Area %	Height
1	27.947	79501	2.336	4702
2	29.673	35349	1.039	2541
3	30.247	3288520	96.625	245962
		3403370	100.000	253205

139, ¹H NMR

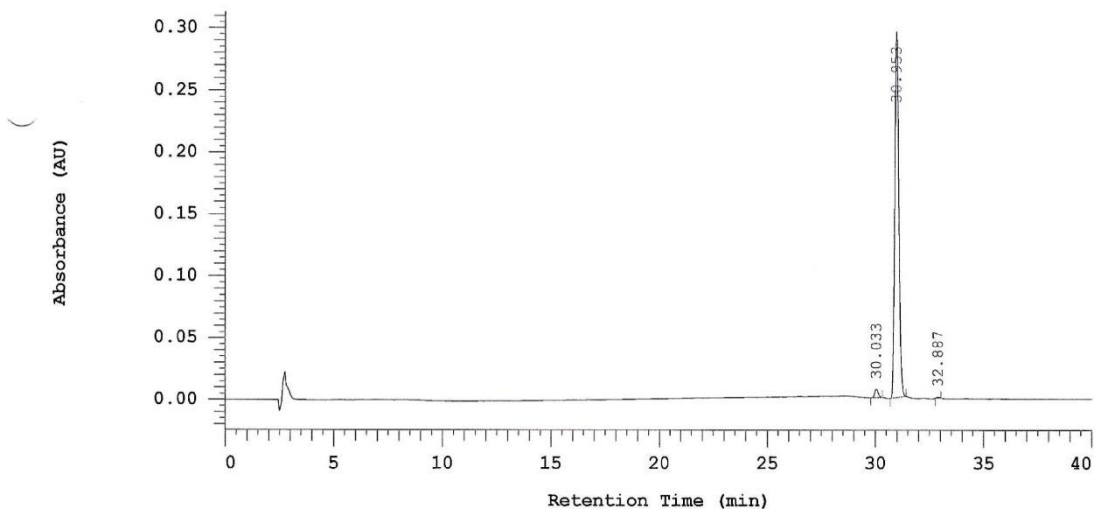


139, ¹³C NMR



139, Reinheitschromatogramm, 254 nm

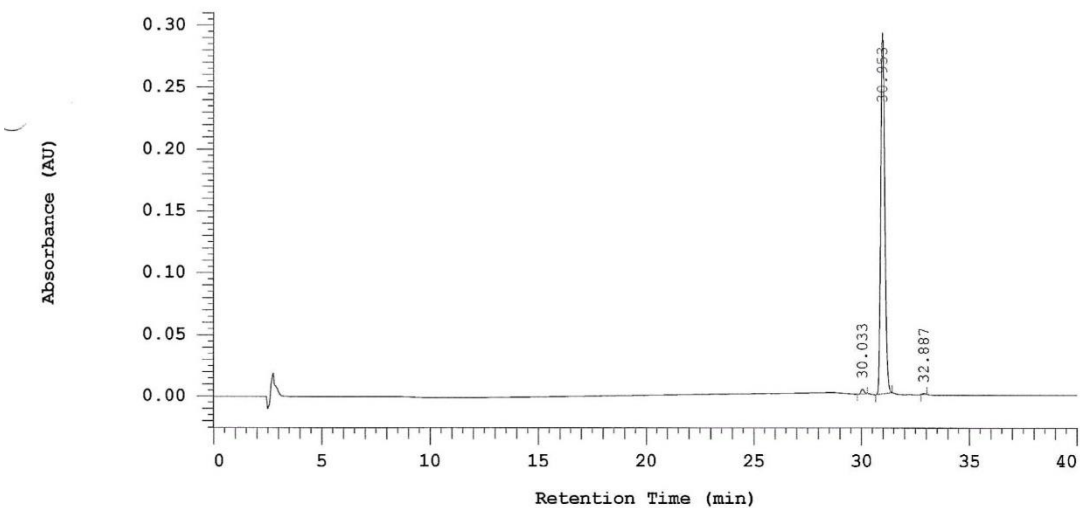
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	30.033	37807	1.992	3429
2	30.953	1855993	97.791	147797
3	32.887	4119	0.217	432
		1897919	100.000	151658

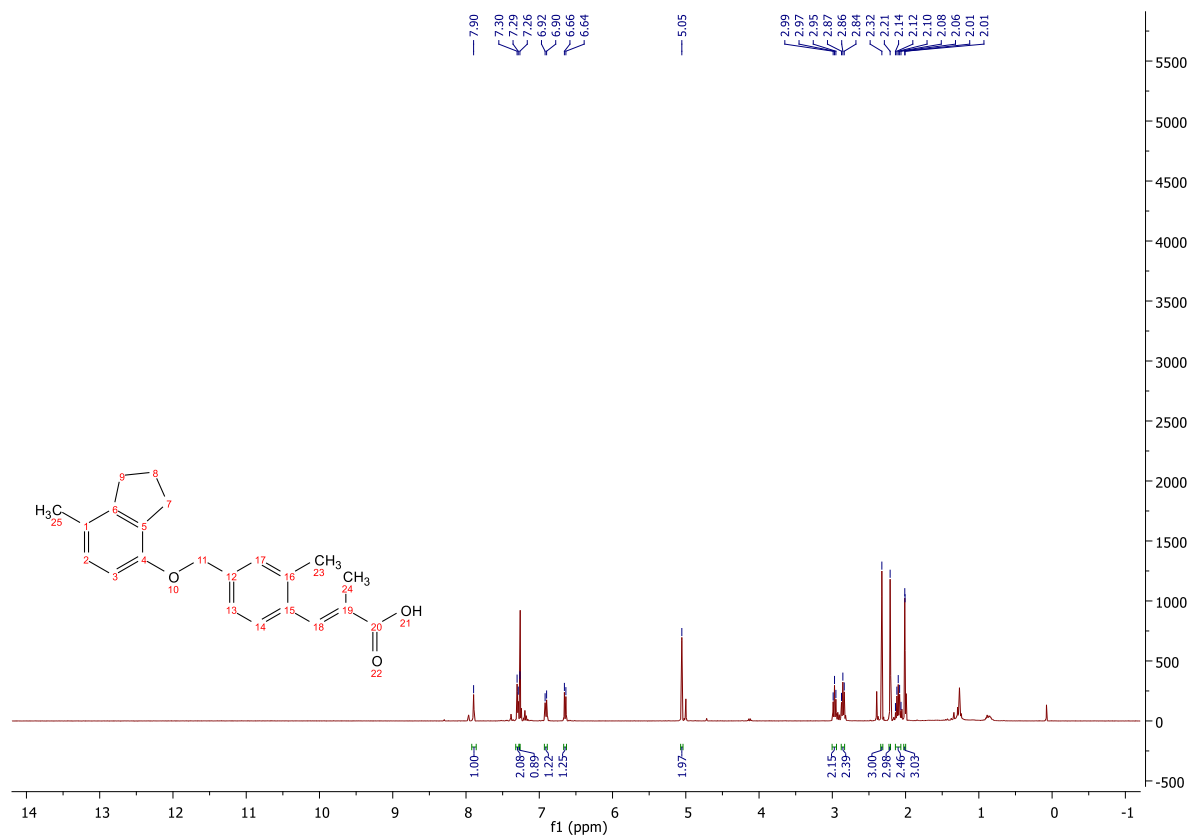
139, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

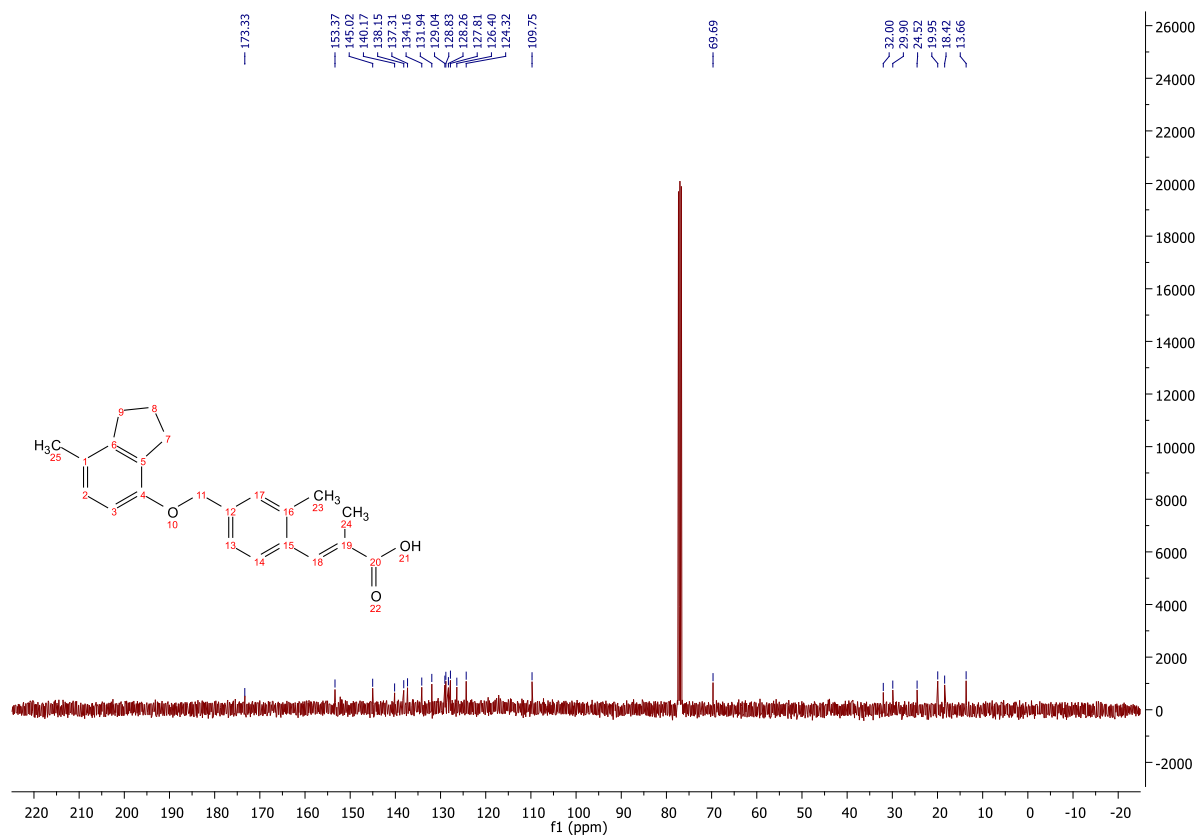


No.	RT	Area	Area %	Height
1	30.033	19000	1.022	1882
2	30.953	1836689	98.769	146193
3	32.887	3893	0.209	405
		1859582	100.000	148480

140, ¹H NMR

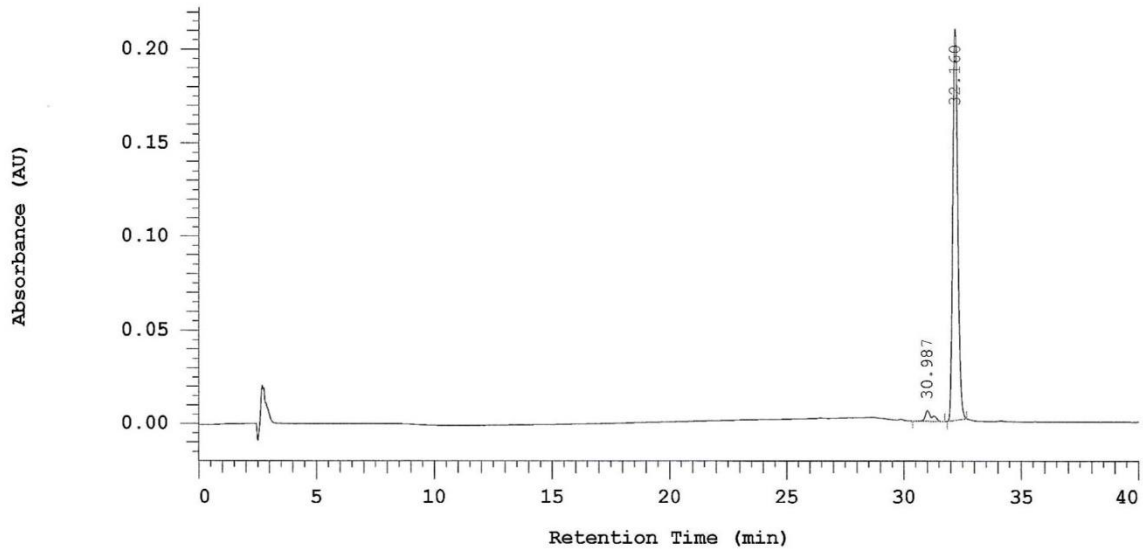


140, ¹³C NMR



140, Reinheitschromatogramm, 254 nm

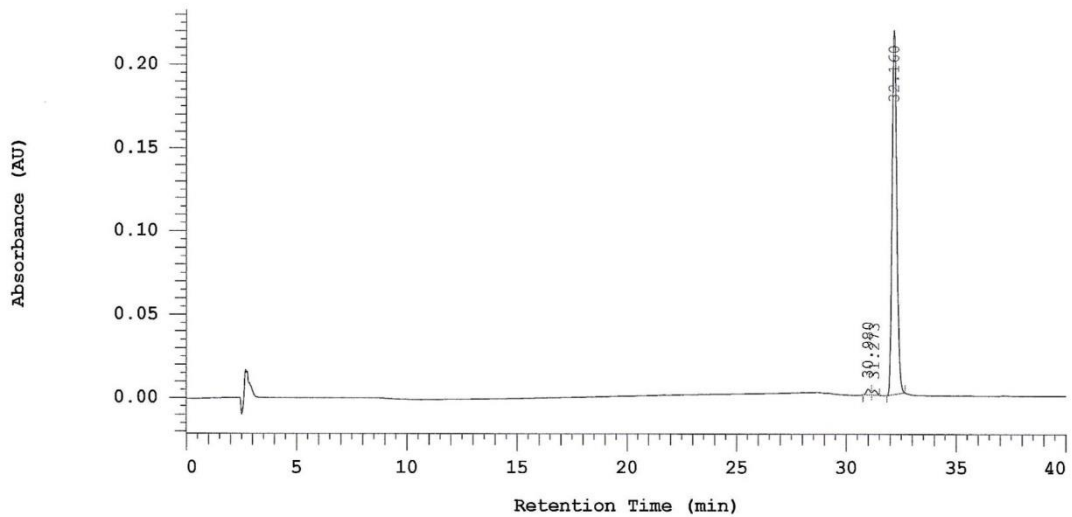
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	30.987	56030	3.565	2847
2	32.160	1515831	96.435	104604
		1571861	100.000	107451

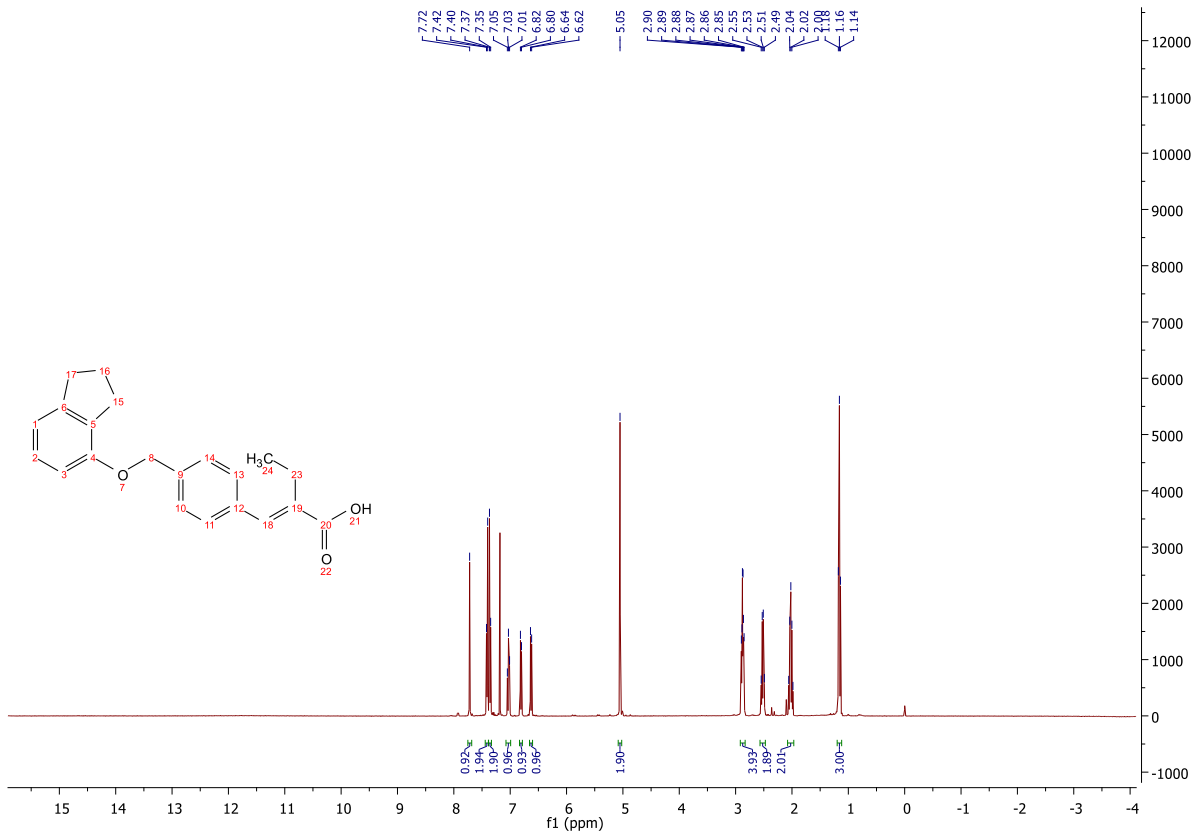
140, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

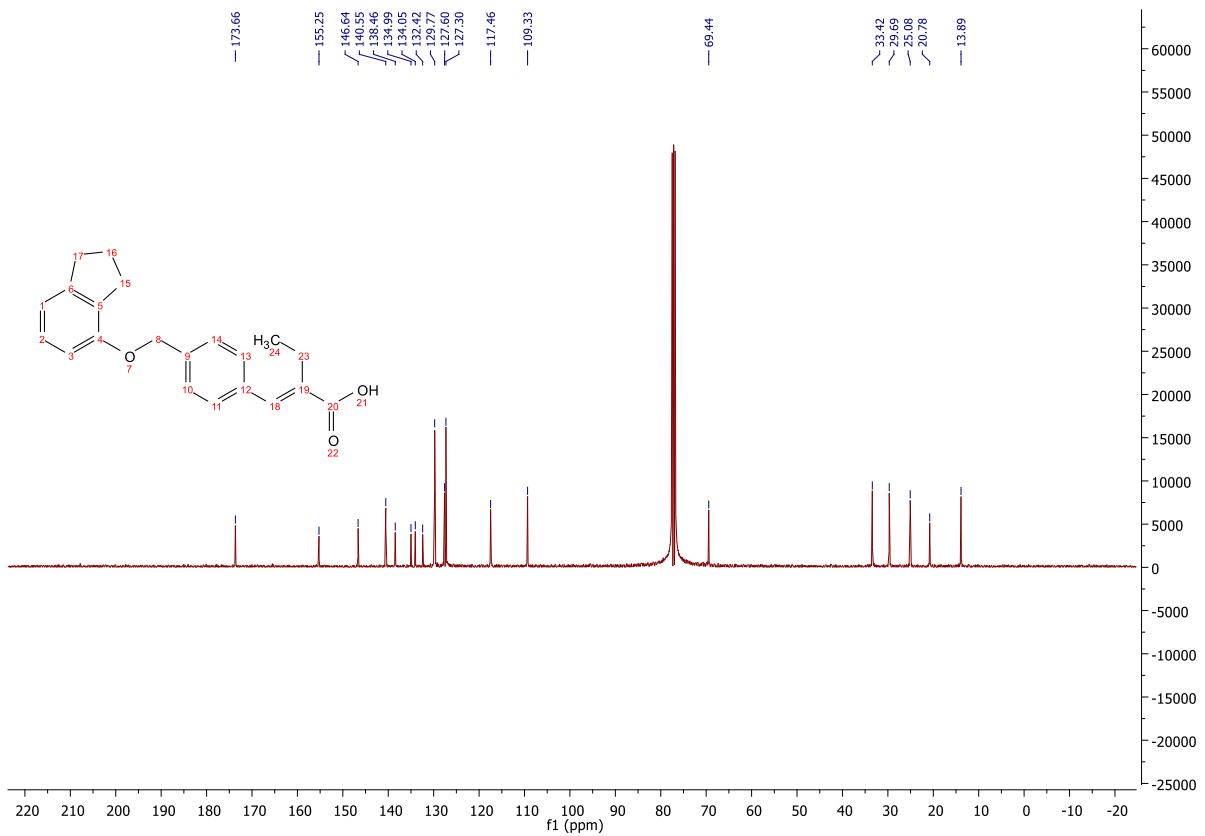


No.	RT	Area	Area %	Height
1	30.980	21528	1.326	1780
2	31.273	18348	1.130	1462
3	32.160	1583323	97.543	109243
		1623199	100.000	112485

146, ¹H NMR

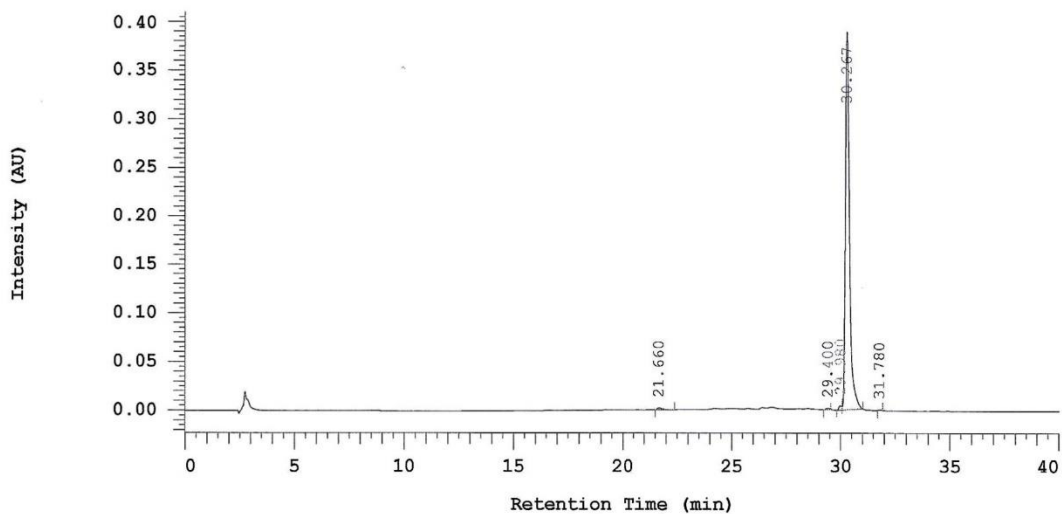


146, ¹³C NMR



146, Reinheitschromatogramm, 254 nm

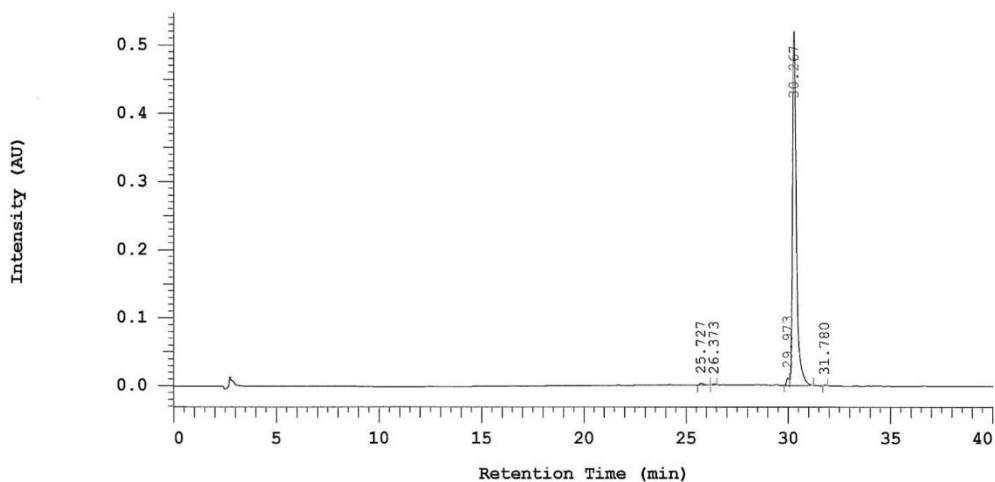
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	21.660	13201	0.526	919
2	29.400	6357	0.253	686
3	29.980	18053	0.720	2107
4	30.267	2468080	98.394	194423
5	31.780	2670	0.106	316
		2508361	100.000	198451

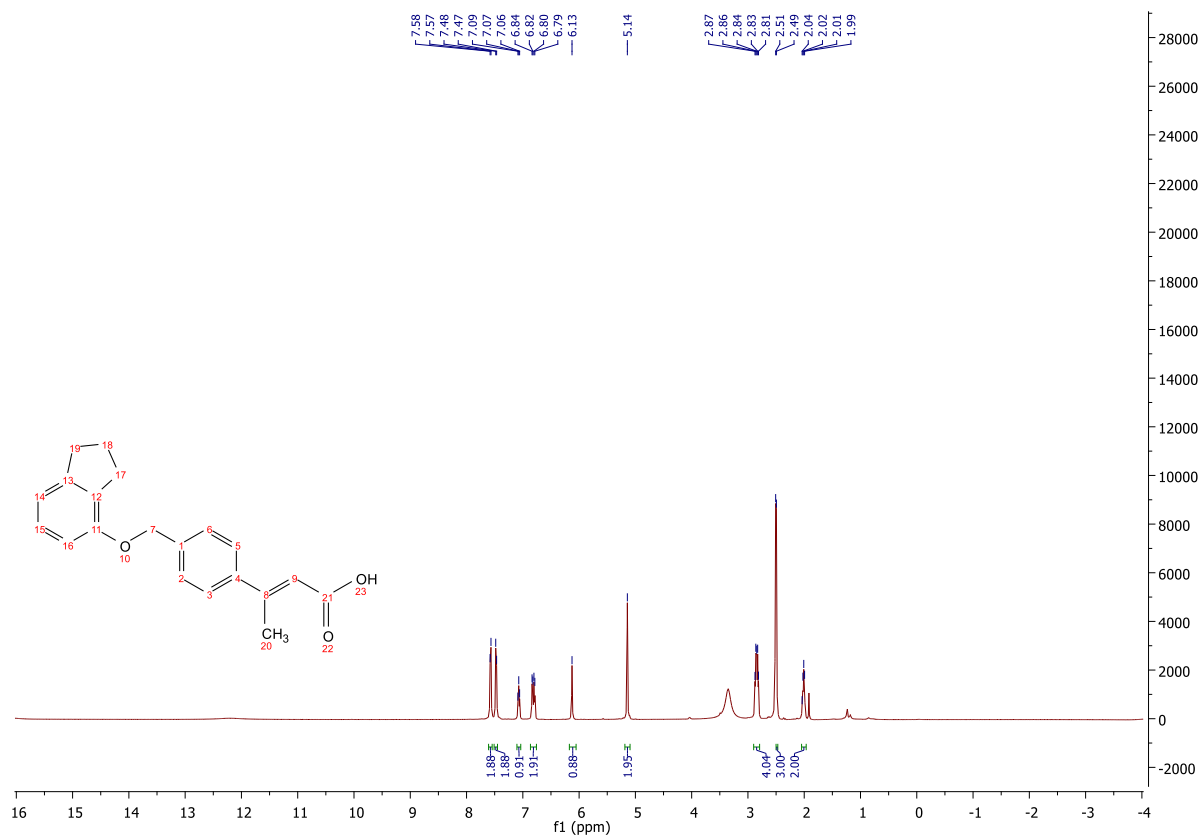
146, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

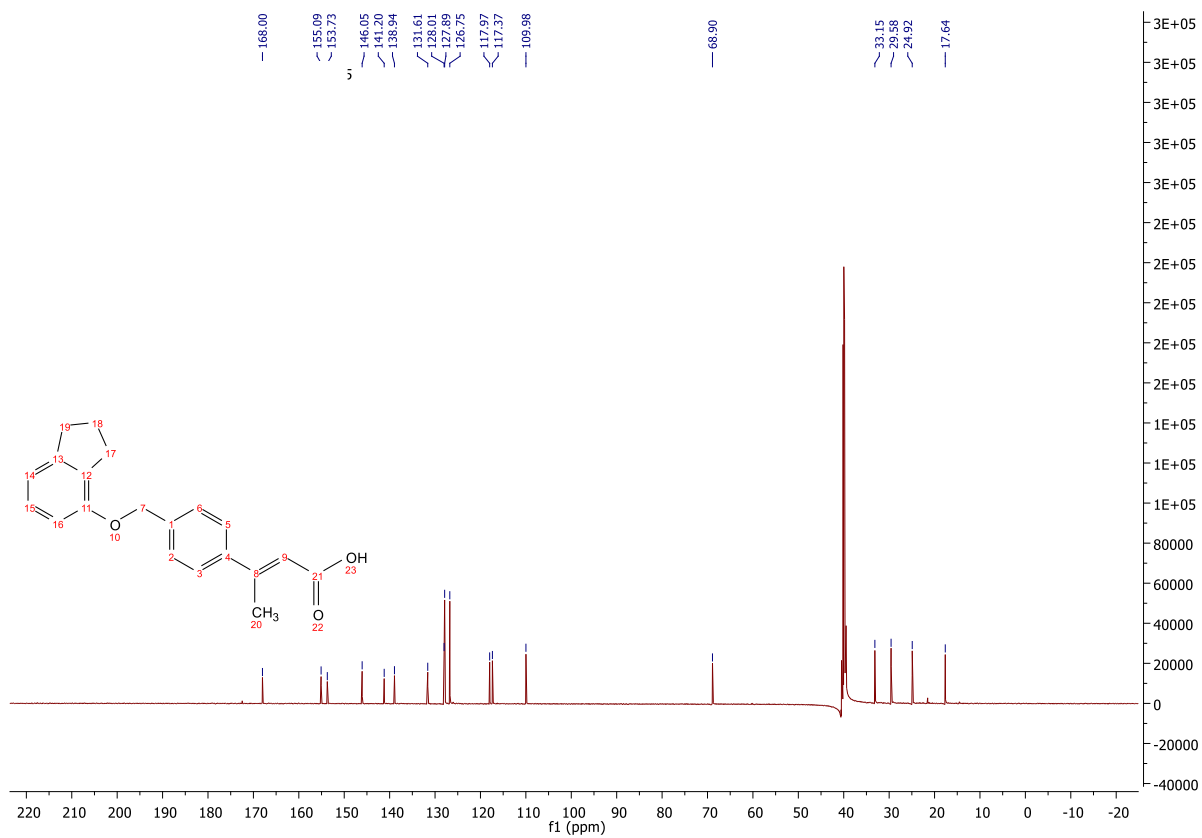


No.	RT	Area	Area %	Height
1	25.727	17119	0.503	1369
2	26.373	5905	0.173	708
3	29.973	50393	1.479	5474
4	30.267	3329374	97.744	259779
5	31.780	3411	0.100	410
		3406202	100.000	267740

156, ¹H NMR

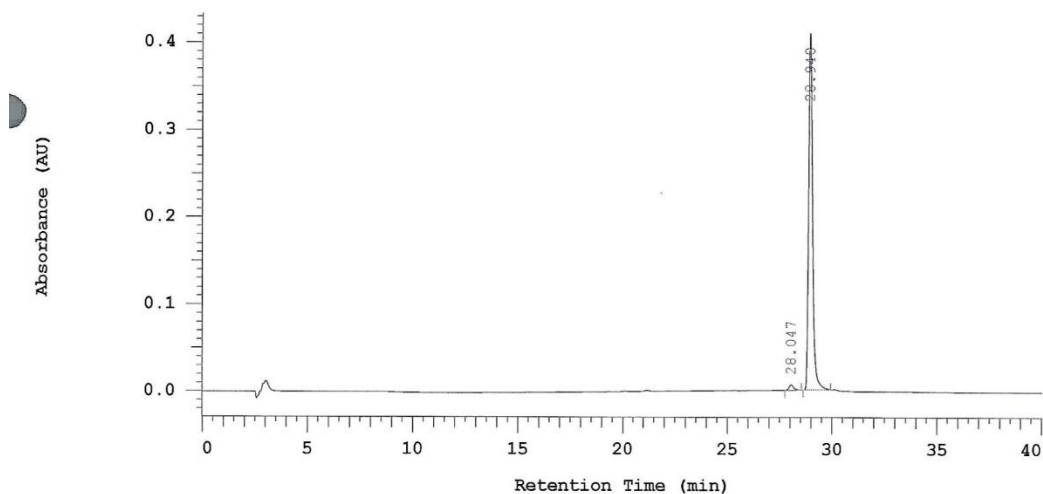


156, ¹³C NMR



156, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

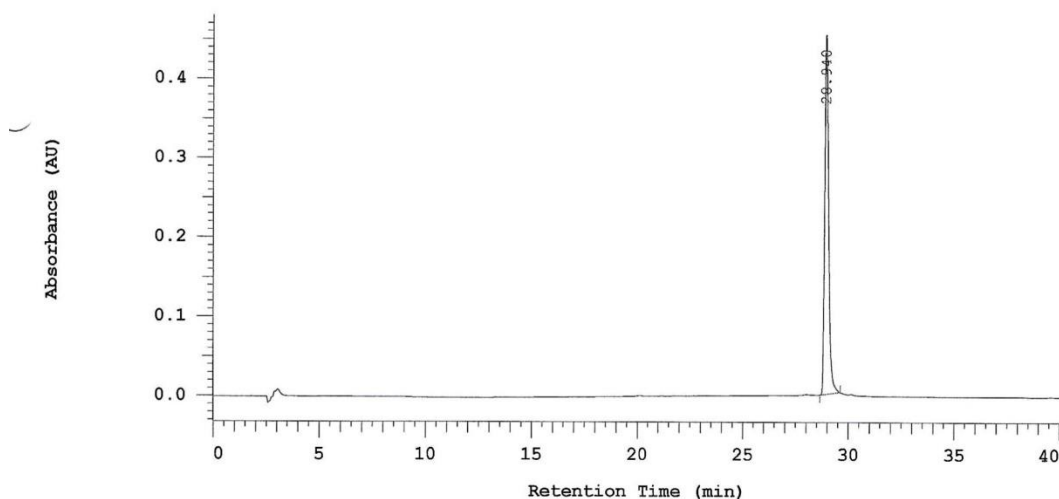
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.047	46622	1.733	3161
2	28.940	2643663	98.267	204752
		2690285	100.000	207913

156, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

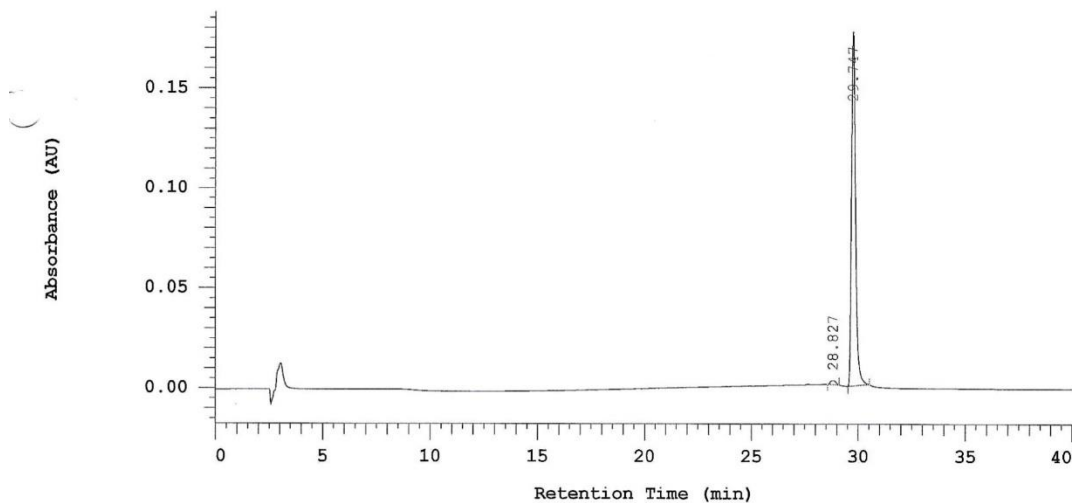
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.940	2874296	100.000	226576
		2874296	100.000	226576

157, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

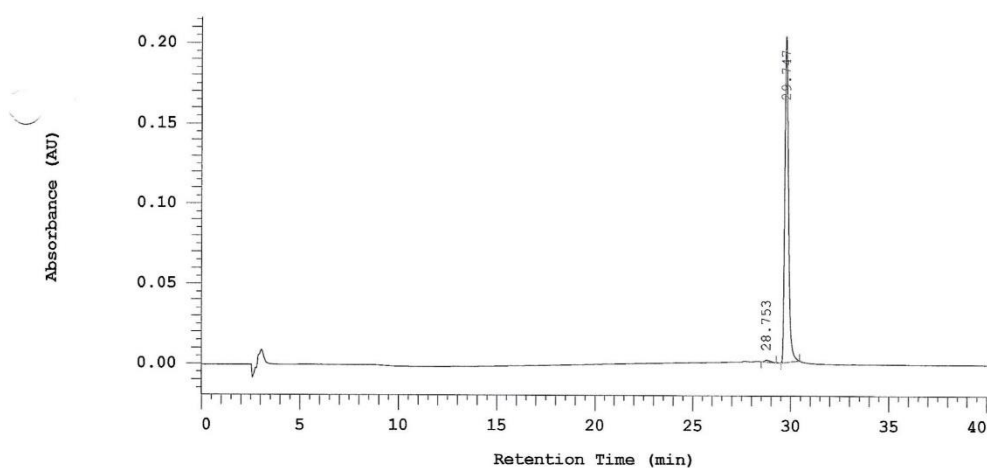
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.827	18013	1.563	1011
2	29.747	1134481	98.437	88583
		1152494	100.000	89594

157, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

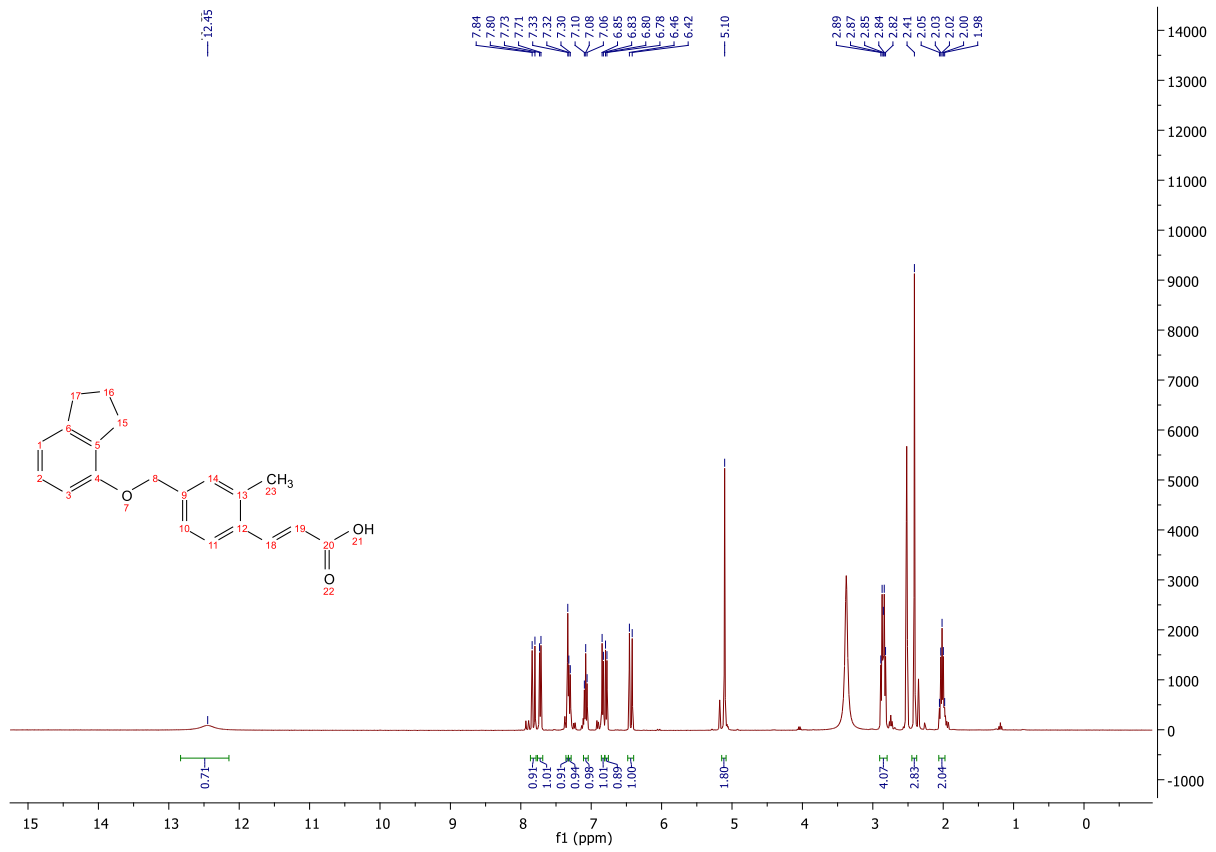
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

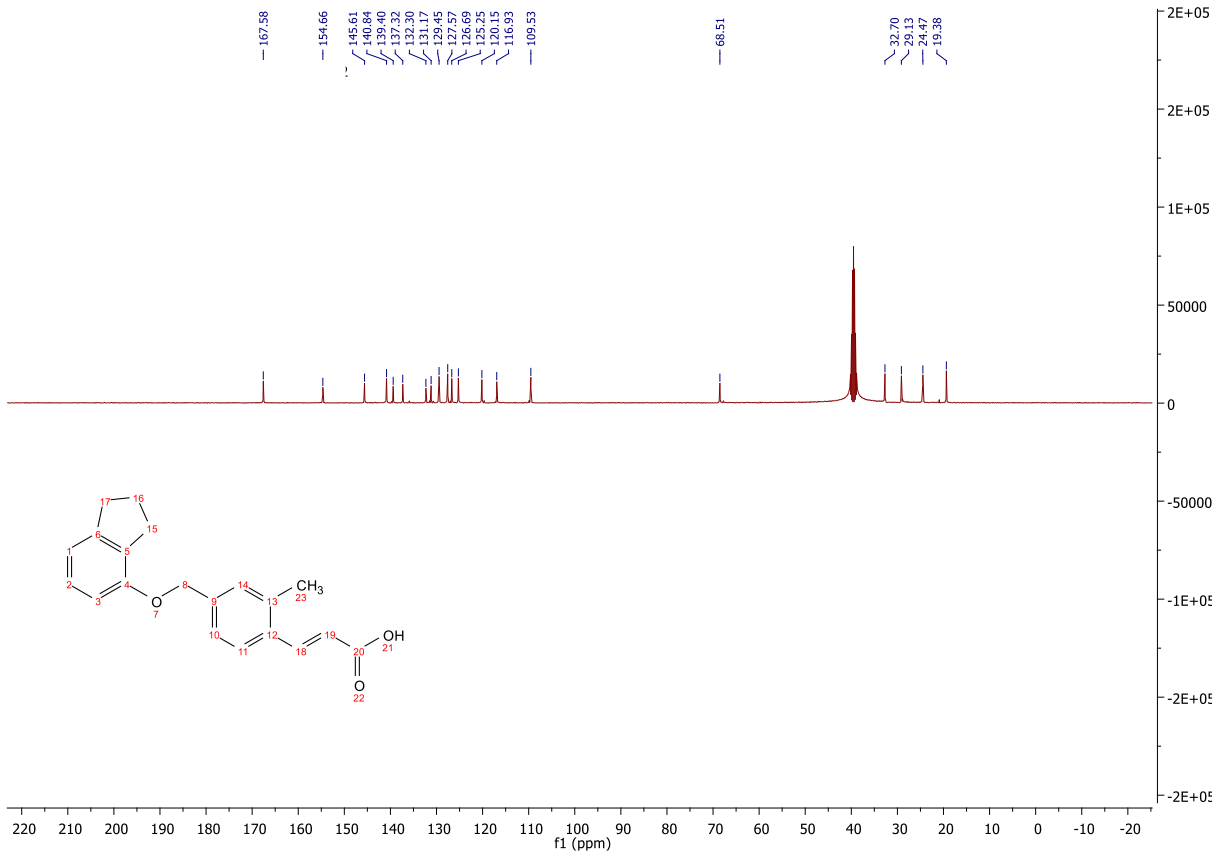
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.753	10833	0.825	562
2	29.747	1302056	99.175	101772
		1312889	100.000	102334

165, ¹H NMR

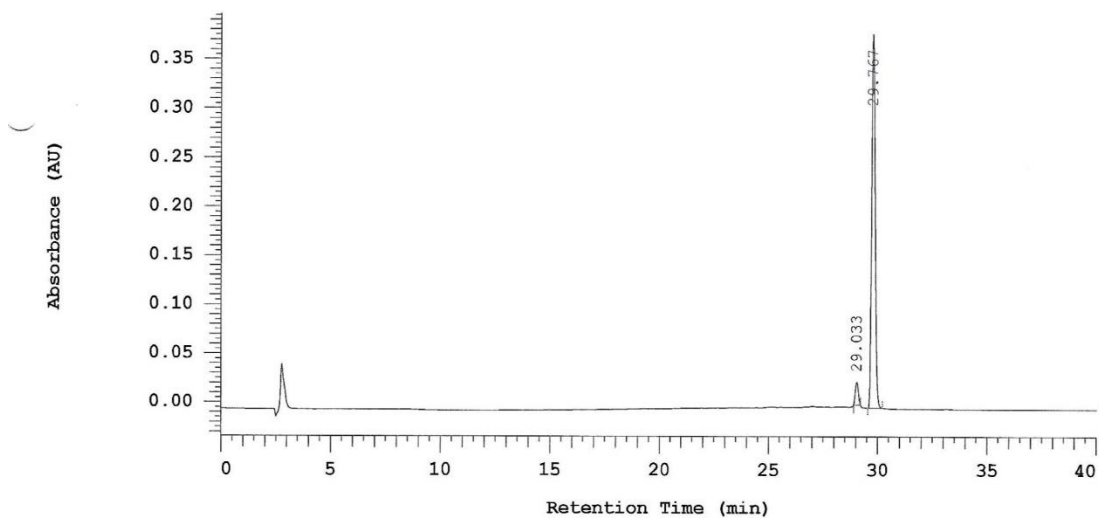


165, ¹³C NMR



165, Reinheitschromatogramm, 254 nm

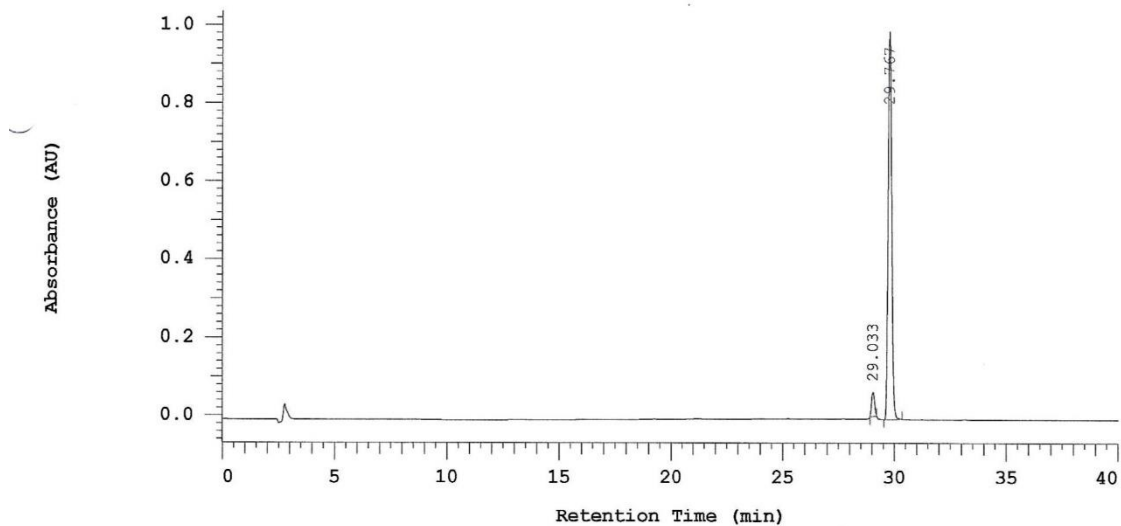
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.033	107155	4.961	11584
2	29.767	2052612	95.039	190630
		2159767	100.000	202214

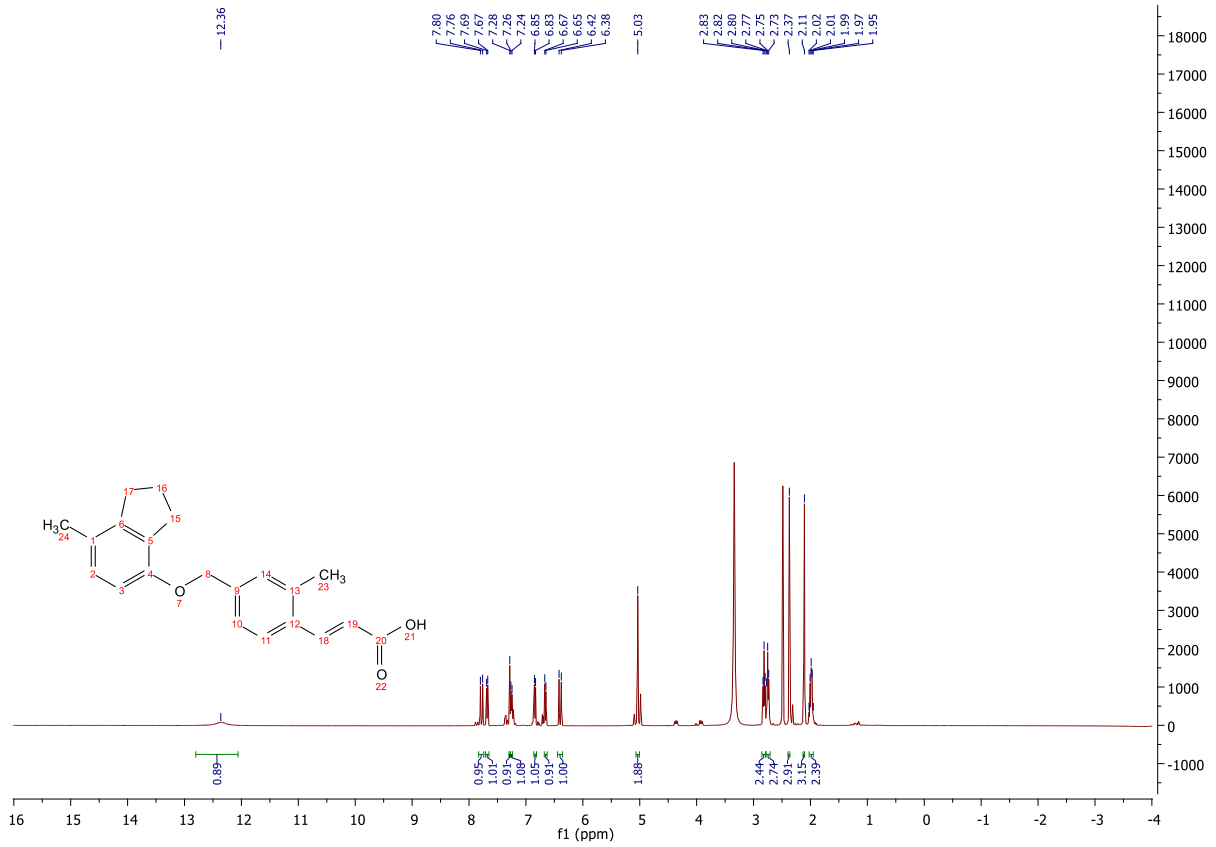
165, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

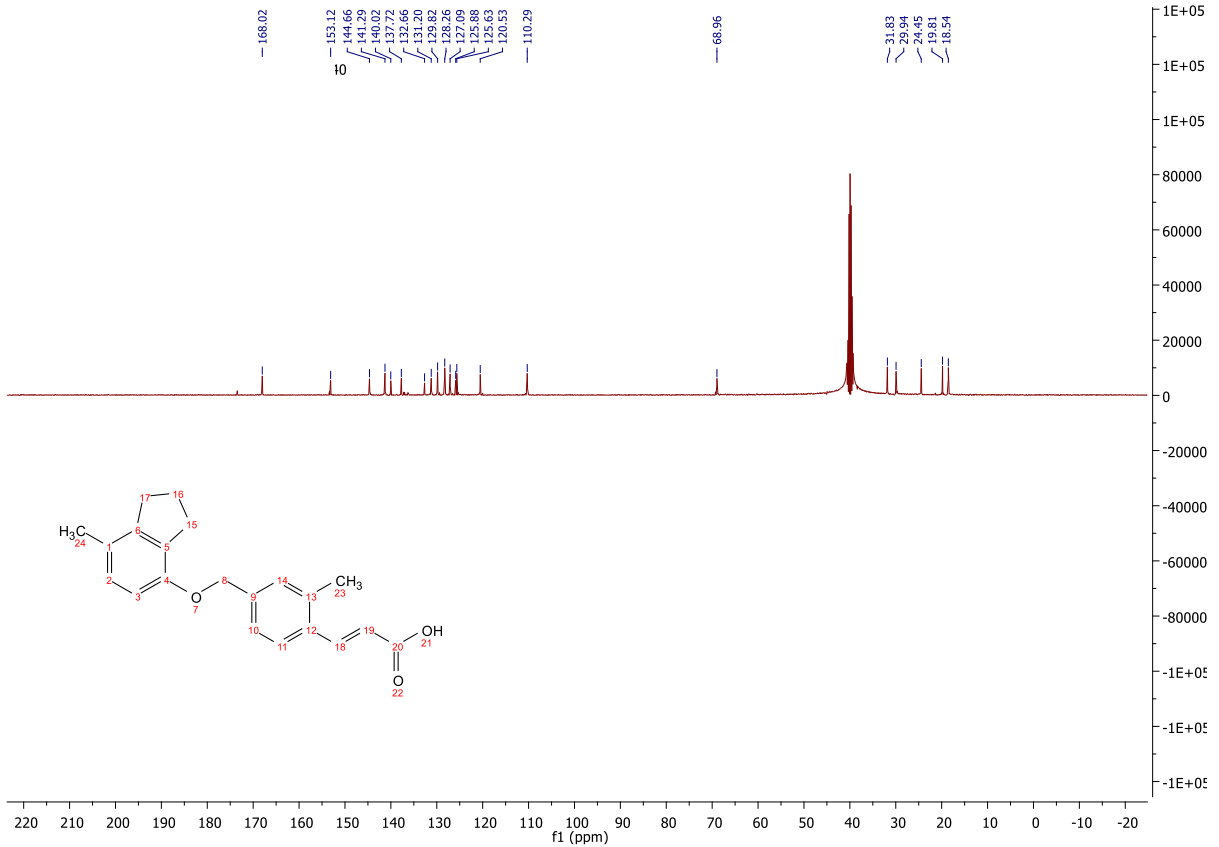


No.	RT	Area	Area %	Height
1	29.033	280124	4.964	31067
2	29.767	5362983	95.036	496858
		5643107	100.000	527925

166, ¹H NMR

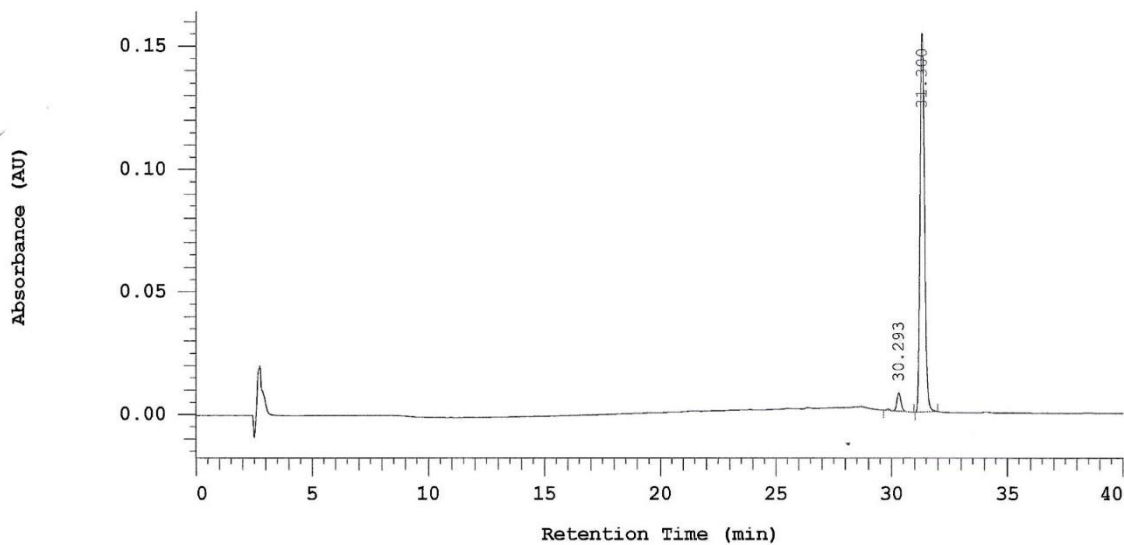


166, ¹³C NMR



166, Reinheitschromatogramm, 254 nm

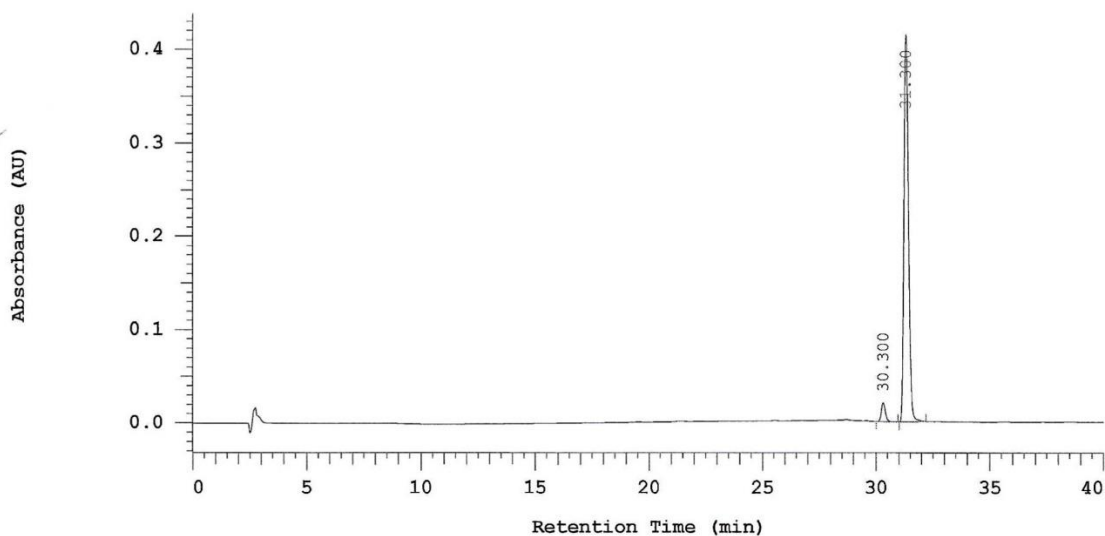
Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



No.	RT	Area	Area %	Height
1	30.293	47434	4.389	3731
2	31.300	1033256	95.611	77292
		1080690	100.000	81023

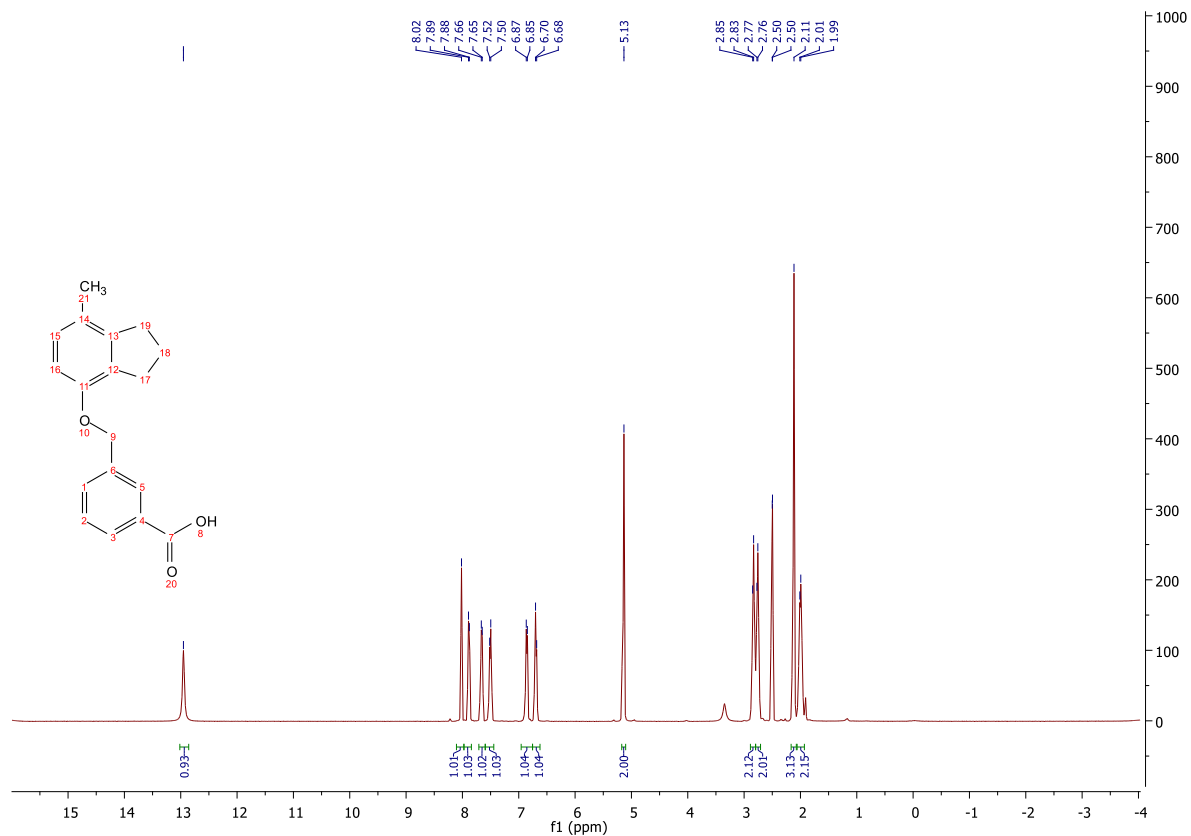
166, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm

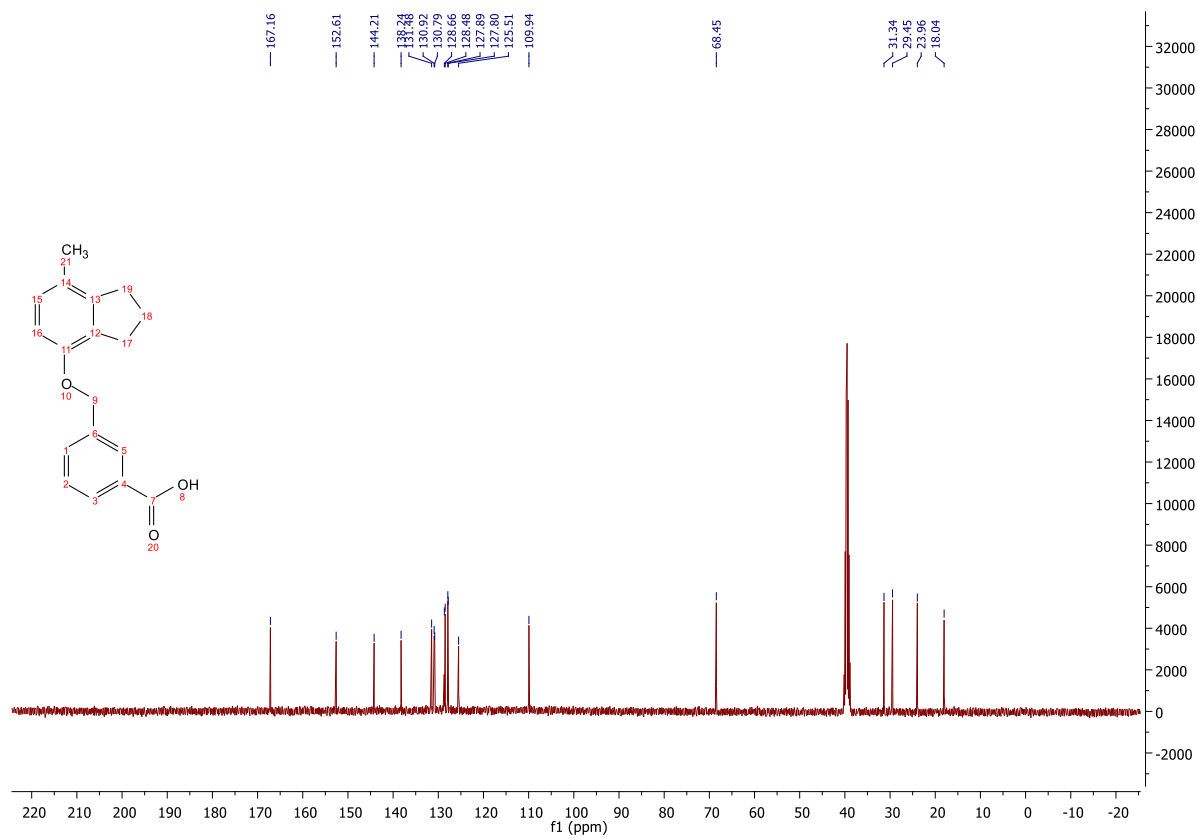


No.	RT	Area	Area %	Height
1	30.300	124497	4.282	10265
2	31.300	2782750	95.718	207478
		2907247	100.000	217743

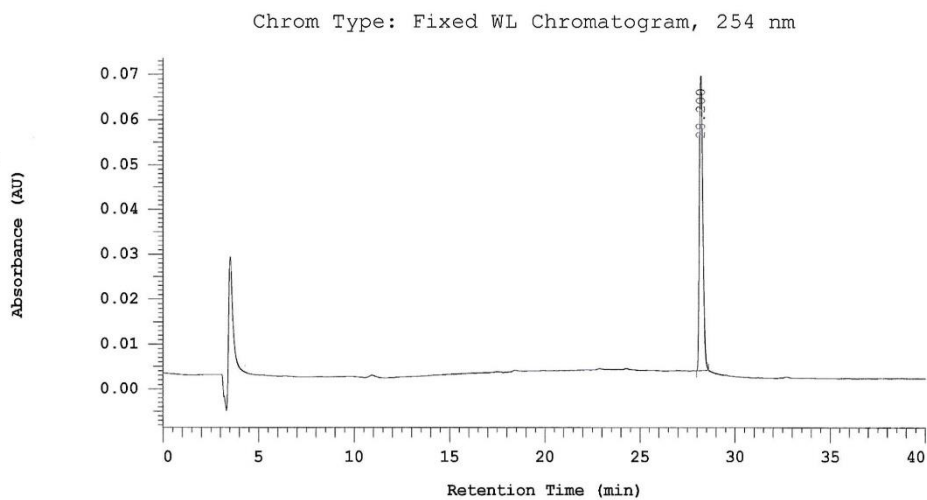
212, ¹H NMR



212, ¹³C NMR



212, Reinheitschromatogramm, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

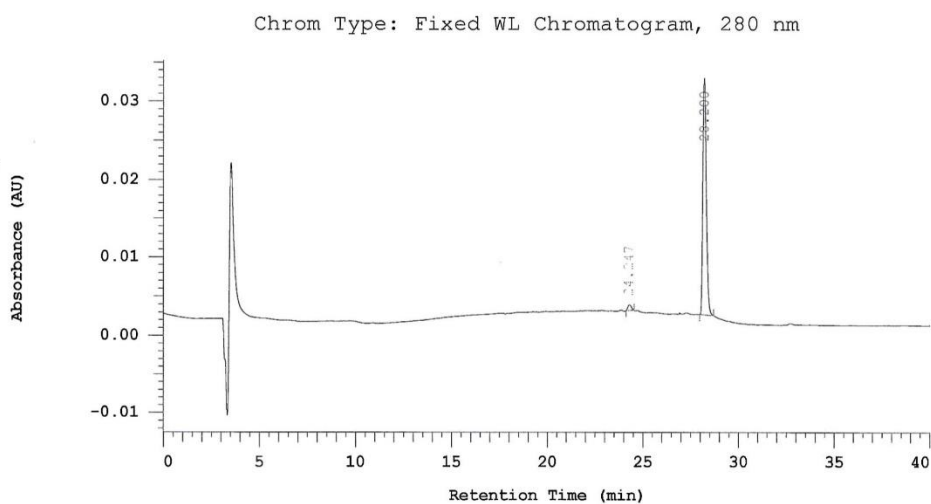
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.200	405123	100.000	32809
		405123	100.000	32809

212, Reinheitschromatogramm, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

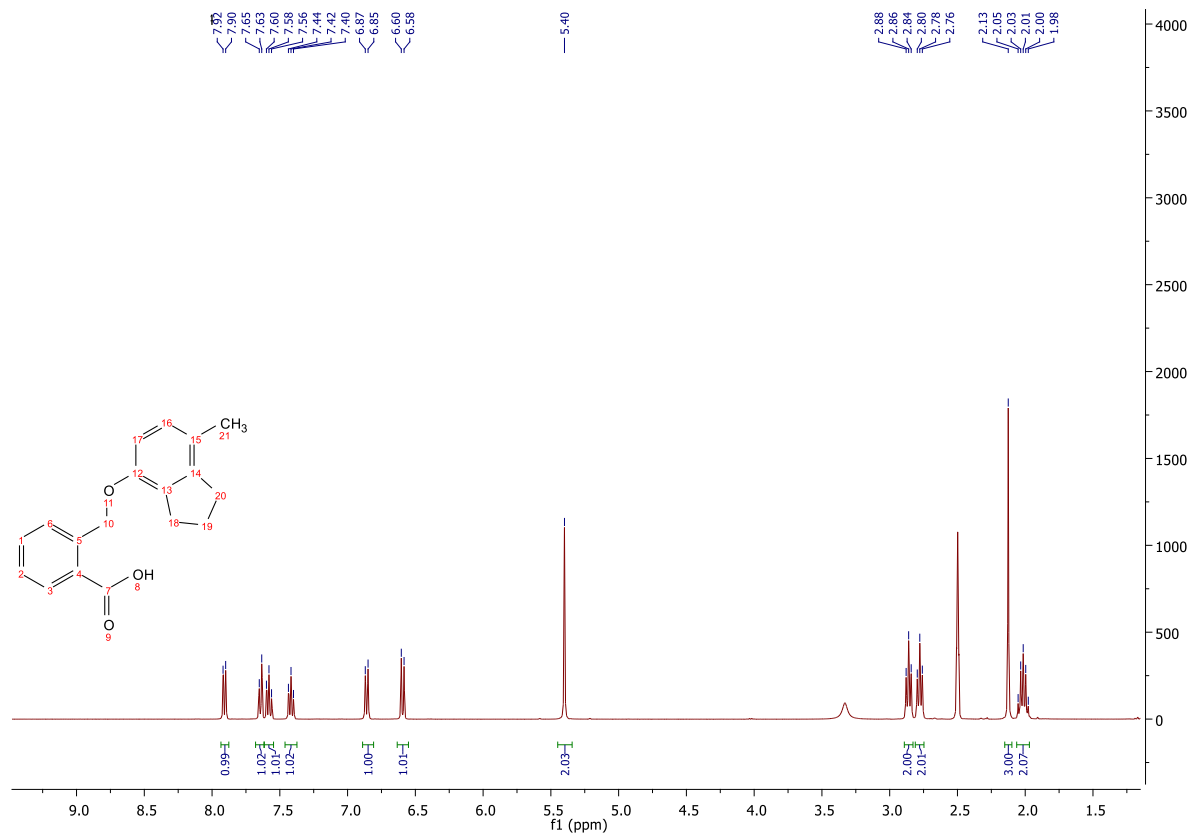
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

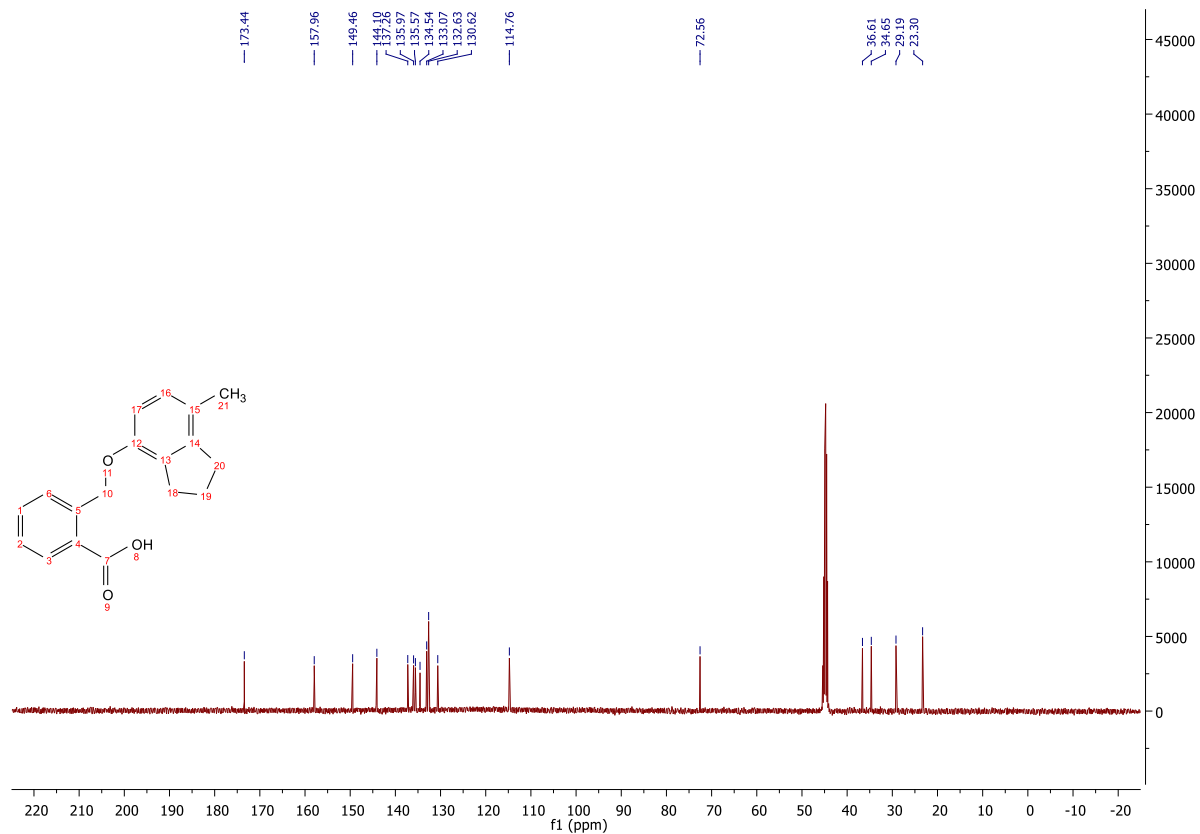
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	24.247	4344	2.267	308
2	28.200	187308	97.733	15163
		191652	100.000	15471

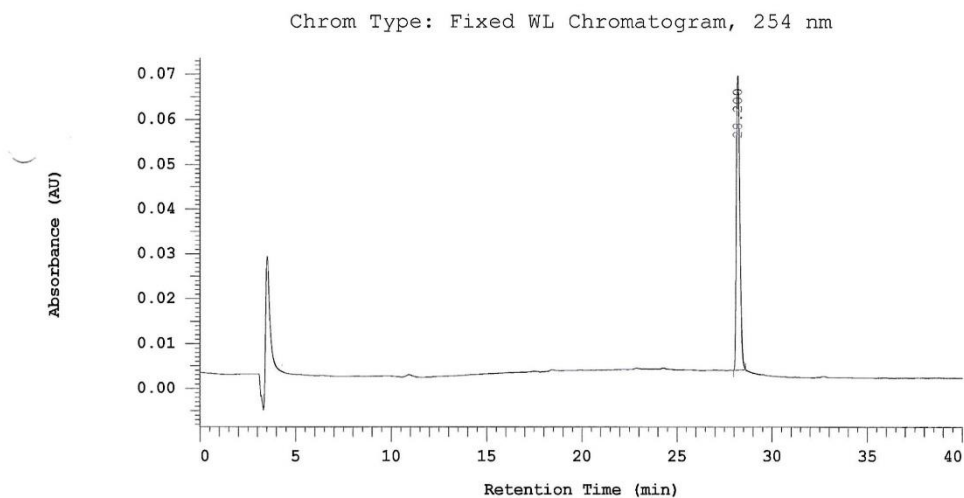
213, ¹H NMR



213, ¹³C NMR



213, Reinheitschromatogramm, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

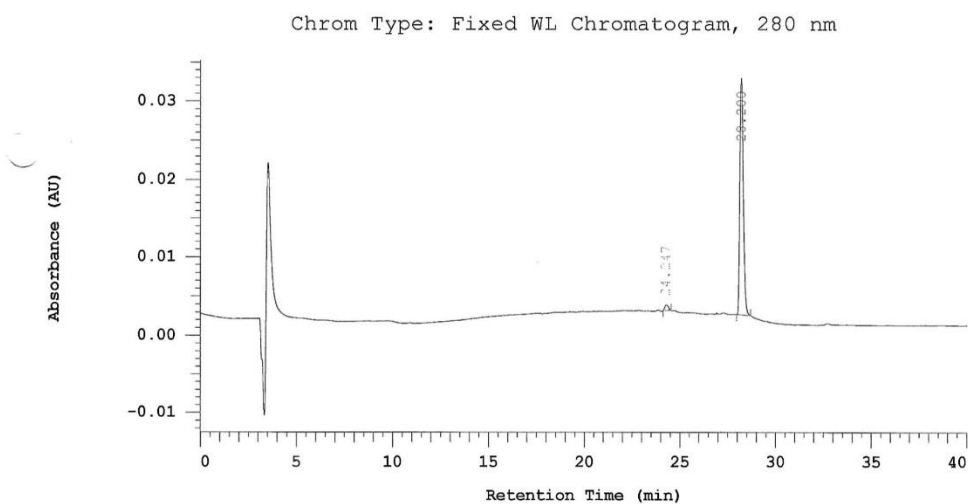
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	28.200	405123	100.000	32809
		405123	100.000	32809

213, Reinheitschromatogramm, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

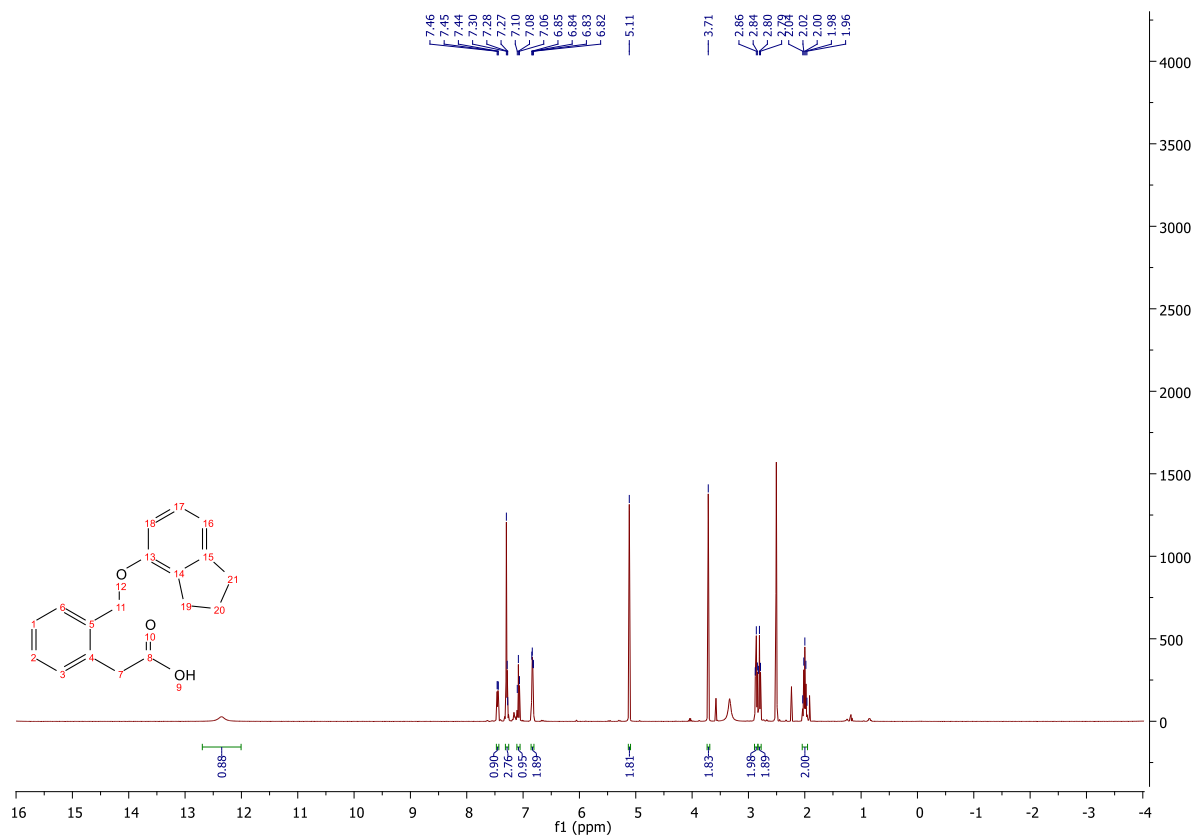
Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

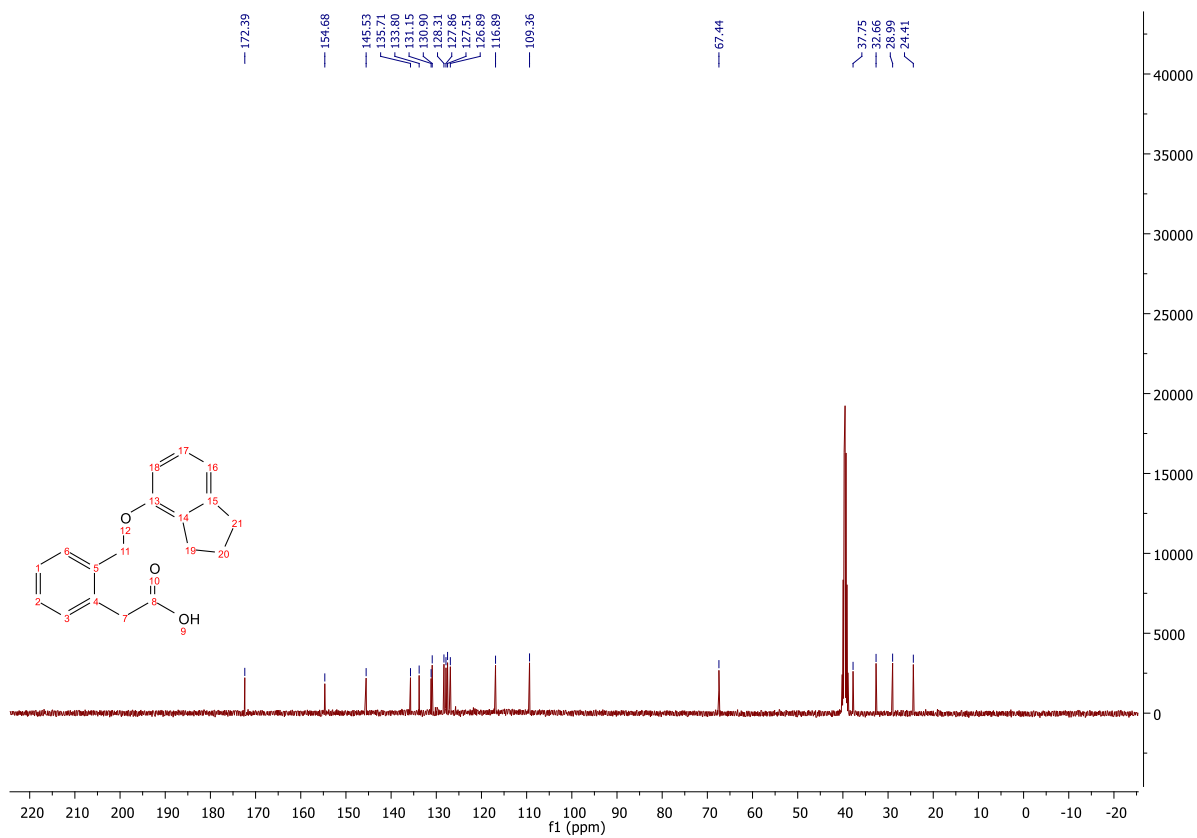
Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	24.247	4344	2.267	308
2	28.200	187308	97.733	15163
		191652	100.000	15471

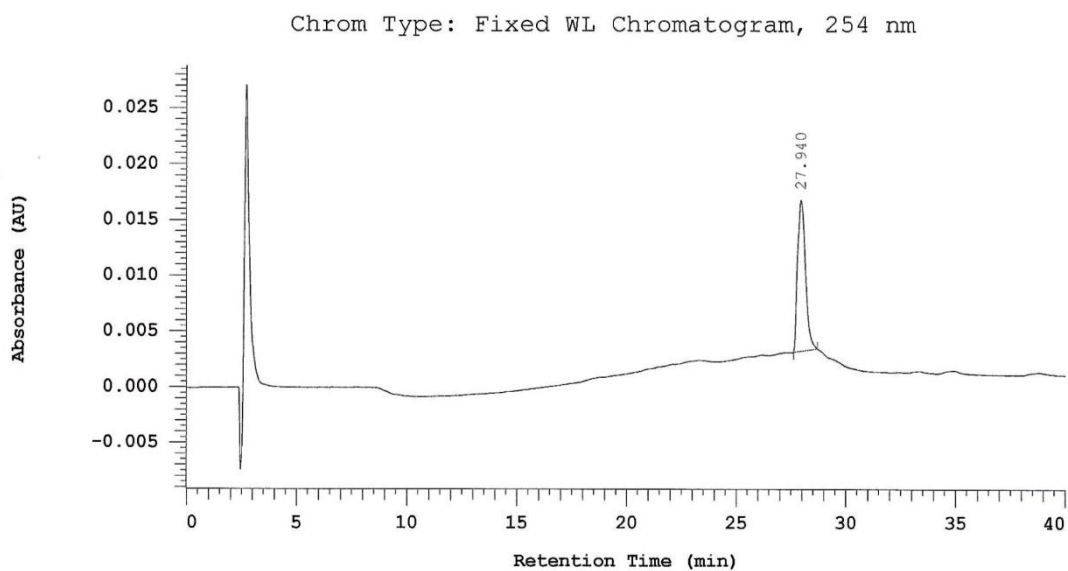
214, ¹H NMR



214, ¹³C NMR

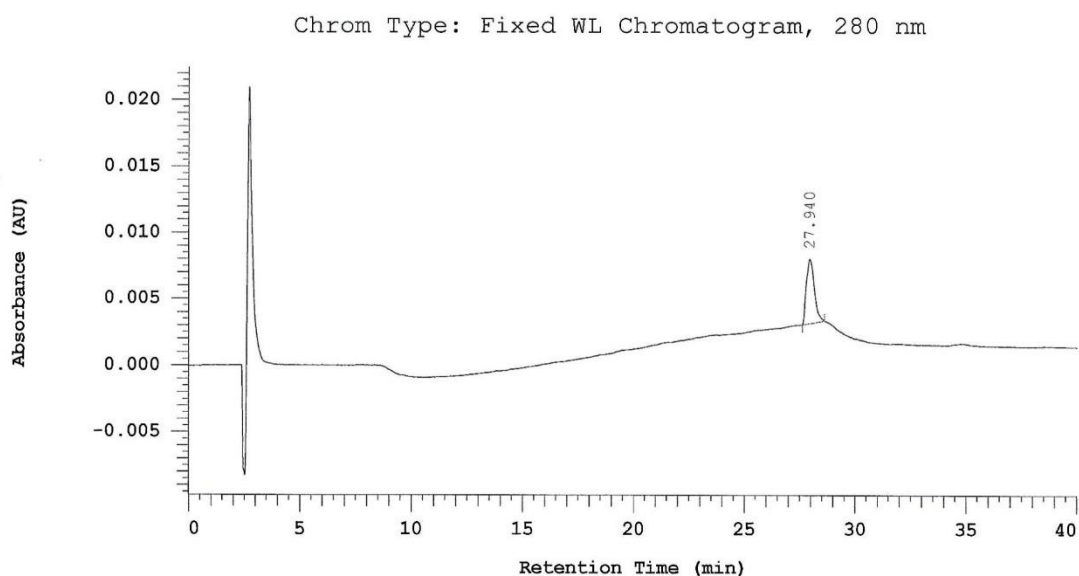


214, Reinheitschromatogramm, 254 nm



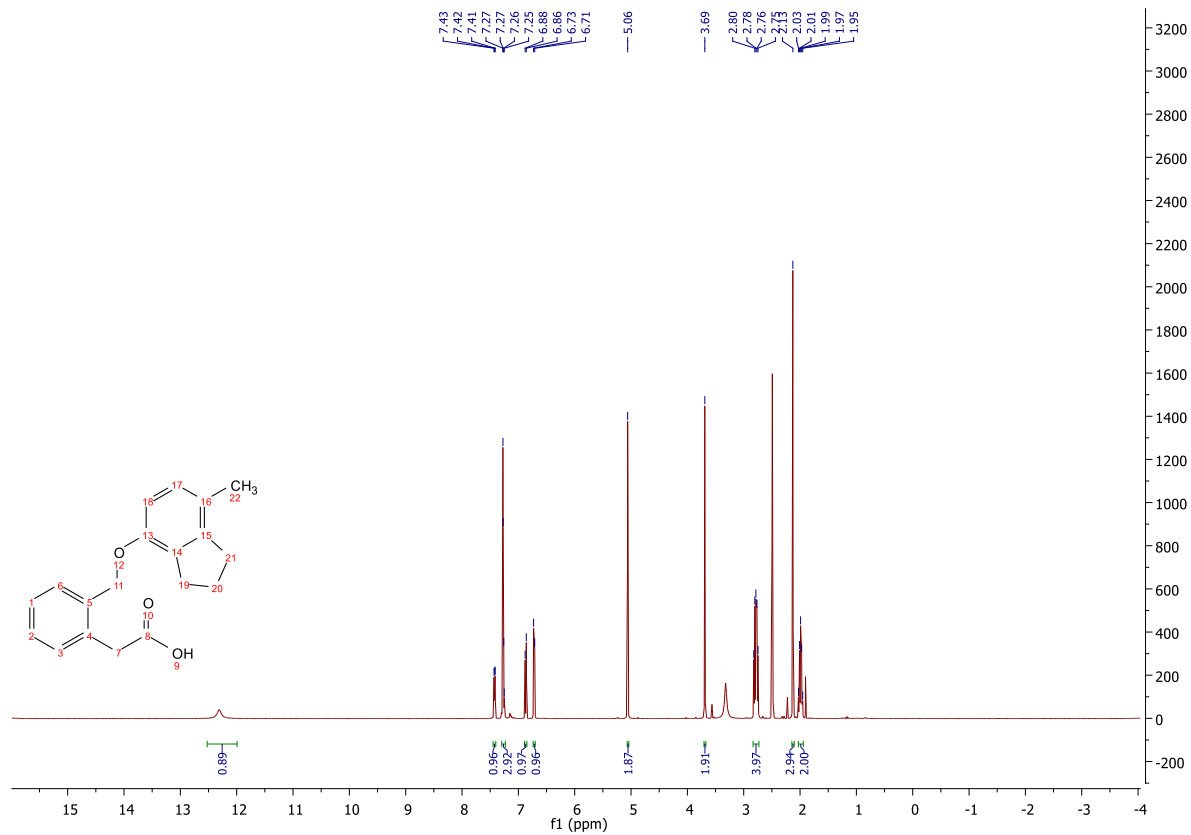
No.	RT	Area	Area %	Height
1	27.940	168018	100.000	6793
		168018	100.000	6793

214, Reinheitschromatogramm, 280 nm

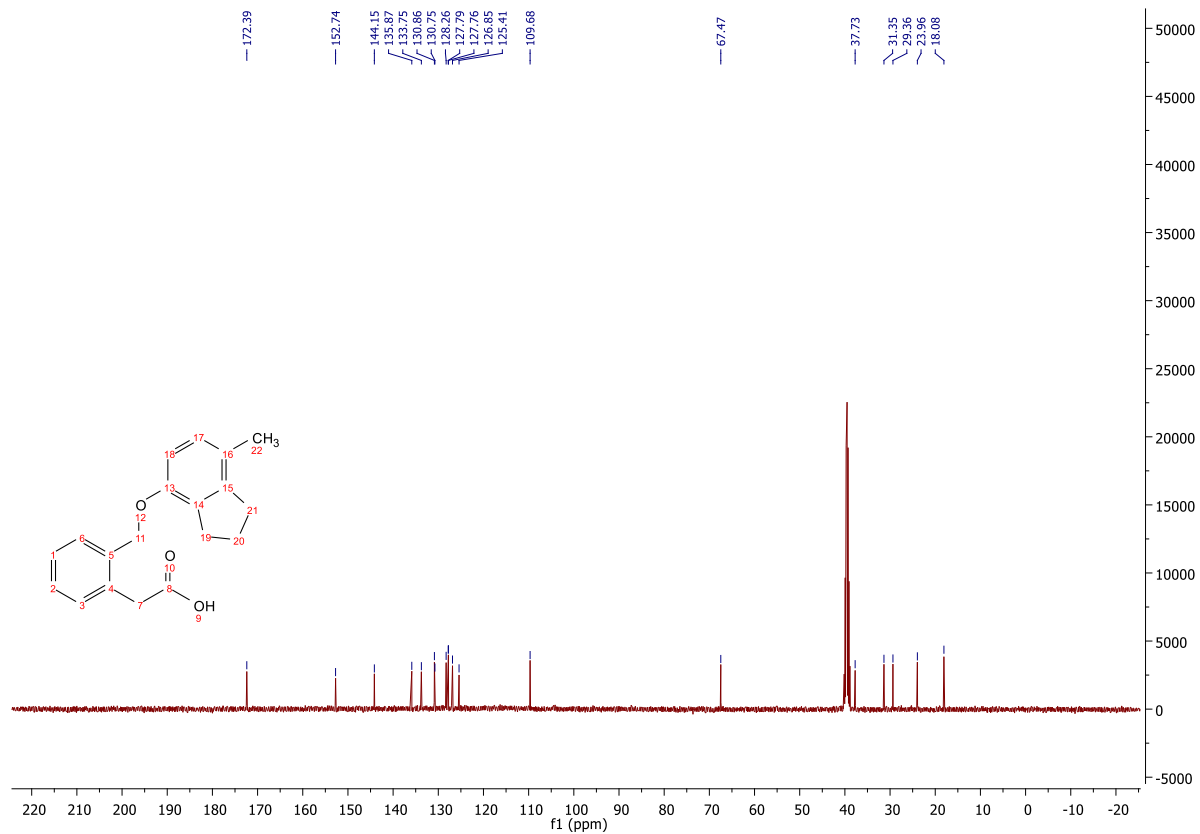


No.	RT	Area	Area %	Height
1	27.940	59986	100.000	2427
		59986	100.000	2427

215, ¹H NMR

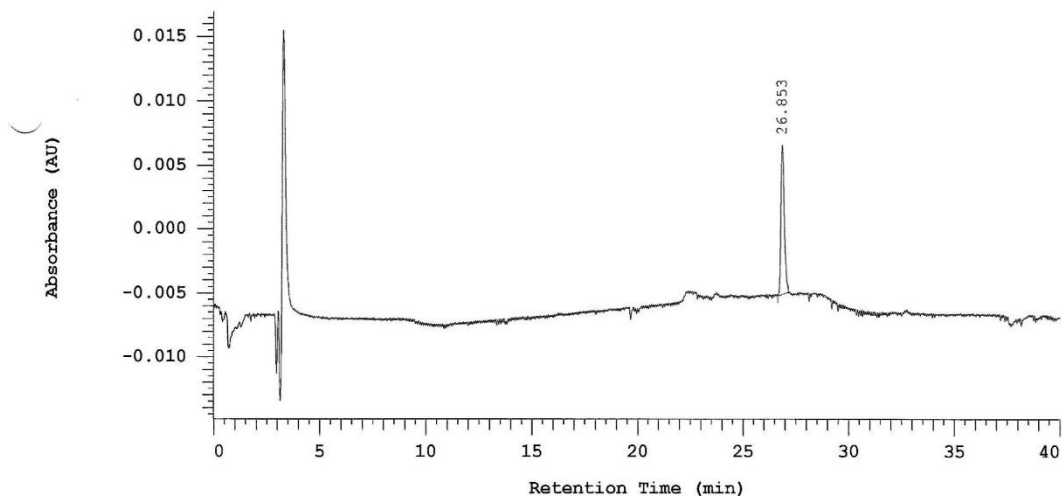


215, ¹³C NMR



215, Reinheitschromatogramm, 254 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 254 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

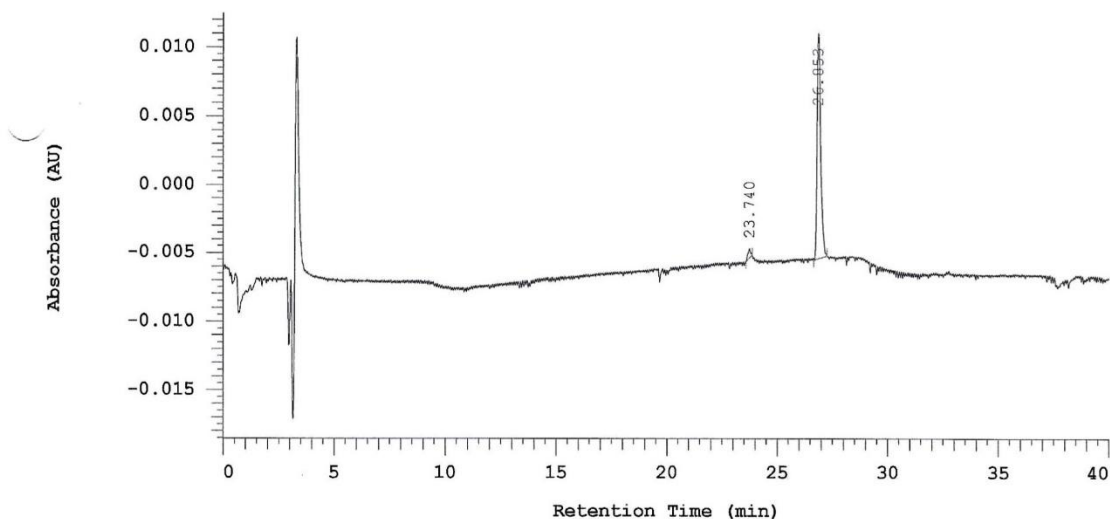
Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	26.853	62026	100.000	5852
		62026	100.000	5852

215, Reinheitschromatogramm, 280 nm

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 280 nm



Pump 1: 5160

Pump 1 Solvent A: MeOH

Pump 1 Solvent B: Wasser

Pump 1 Solvent C: MeOH

Pump 1 Solvent D: MeOH

No.	RT	Area	Area %	Height
1	23.740	2696	2.952	331
2	26.853	88638	97.048	8227
		91334	100.000	8558

7. Literaturverzeichnis

- (1) van der Geer, P. Signal Transduction. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition* **2013**, 436–439. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01424-8>.
- (2) Heldin, C.-H.; Lu, B.; Evans, R.; Gutkind, J. S. Signals and Receptors. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005900>.
- (3) Sever, R.; Glass, C. K. Signaling by Nuclear Receptors. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016709>.
- (4) Tenbaum, S.; Baniahmad, A. Nuclear Receptors: Structure, Function and Involvement in Disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* **1997**, *29* (12), 1325–1341. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(97\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(97)00087-3).
- (5) Hollenberg, S. M.; Weinberger, C.; Ong, E. S.; Cerelli, G.; Oro, A.; Lebo, R.; Brad Thompson, E.; Rosenfeld, M. G.; Evans, R. M. Primary Structure and Expression of a Functional Human Glucocorticoid Receptor CDNA. *Nature* **1985**, *318* (6047), 635–641. <https://doi.org/10.1038/318635a0>.
- (6) Green, S.; Walter, P.; Greene, G.; Krust, A.; Goffin, C.; Jensen, E.; Scrace, G.; Waterfield, M.; Chambon, P. Cloning of the Human Oestrogen Receptor CDNA. *J Steroid Biochem* **1986**, *24* (1), 77–83. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(86\)90035-X](https://doi.org/10.1016/0022-4731(86)90035-X).
- (7) Chai, S. C.; Chen, T. Nuclear Receptors. *Comprehensive Pharmacology* **2022**, 151–164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820472-6.00113-4>.
- (8) Gronemeyer, H.; Gustafsson, J. Å.; Laudet, V. Principles for Modulation of the Nuclear Receptor Superfamily. *Nat Rev Drug Discov* **2004**, *3* (11), 950–964. <https://doi.org/10.1038/NRD1551>.
- (9) Ehrlund, A.; Treuter, E. Ligand-Independent Actions of the Orphan Receptors/Corepressors DAX-1 and SHP in Metabolism, Reproduction and Disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2012**, *130* (3–5), 169–179. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2011.04.007>.
- (10) Iyer, A. K.; Zhang, Y. H.; McCabe, E. R. B. Dosage-Sensitive Sex Reversal Adrenal Hypoplasia Congenita Critical Region on the X Chromosome, Gene 1 (DAX1) (NR0B1) and Small Heterodimer Partner (SHP) (NR0B2) Form Homodimers Individually, as Well as DAX1-SHP Heterodimers. *Mol Endocrinol* **2006**, *20* (10), 2326–2342. <https://doi.org/10.1210/ME.2005-0383>.
- (11) Weikum, E. R.; Liu, X.; Ortlund, E. A. The Nuclear Receptor Superfamily: A Structural Perspective. **2018**. <https://doi.org/10.1002/pro.3496>.
- (12) Qian, H.; He, P.; Lv, F.; Wu, W. Genome-Wide Analysis of LXXLL-Mediated DAX1/SHP–Nuclear Receptor Interaction Network and Rational Design of Stapled LXXLL-Based Peptides to Target the Specific Network Profile. *Int J Biol Macromol* **2019**, *129*, 13–22. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2019.02.014>.
- (13) Reschly, E. J.; Krasowski, M. D. Evolution and Function of the NR1I Nuclear Hormone Receptor Subfamily (VDR, PXR, and CAR) with Respect to Metabolism of Xenobiotics and Endogenous Compounds.

- (14) Mangelsdorf, D. J.; Thummel, C.; Beato, M.; Herrlich, P.; Schütz, G.; Umesono, K.; Blumberg, B.; Kastner, P.; Mark, M.; Chambon, P.; Evans, R. M. The Nuclear Receptor Superfamily: The Second Decade. *Cell* **1995**, *83* (6), 835. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90199-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X).
- (15) Laudet, V.; Hanni, C.; Coll, J.; Catzeflis, F.; Stehelin, D. Evolution of the Nuclear Receptor Gene Superfamily. *EMBO J* **1992**, *11* (3), 1003–1013. <https://doi.org/10.1002/J.1460-2075.1992.TB05139.X>.
- (16) Escriva, H.; Delaunay, F.; Laudet, V. Ligand Binding and Nuclear Receptor Evolution. *BioEssays* **2000**, *22*, 717–727. <https://doi.org/10.1002/1521-1878>.
- (17) Paulsen, R. E.; Granås, K.; Johnsen, H.; Rolseth, V.; Sterri, S. Three Related Brain Nuclear Receptors, NGFI-B, Nurr1, and NOR-1, as Transcriptional Activators. *J Mol Neurosci* **1995**, *6* (4), 249–255. <https://doi.org/10.1007/BF02736784>.
- (18) Perez-Castillo, A.; Pipaon, C.; Garcia, I.; Alemany, S. NGFI-A Gene Expression Is Necessary for T Lymphocyte Proliferation. *Journal of Biological Chemistry* **1993**, *268* (26), 19445–19450. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)36535-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)36535-4).
- (19) Willems, S.; Marschner, J. A.; Kilu, W.; Faudone, G.; Busch, R.; Duensing-Kropp, S.; Heering, J.; Merk, D. Nurr1 Modulation Mediates Neuroprotective Effects of Statins. *Advanced Science* **2022**, *9* (18). <https://doi.org/10.1002/ADVS.202104640>.
- (20) Decressac, M.; Volakakis, N.; Björklund, A.; Perlmann, T. NURR1 in Parkinson Disease - From Pathogenesis to Therapeutic Potential. *Nat Rev Neurol* **2013**, *9* (11), 629–636. <https://doi.org/10.1038/NRNEURO.2013.209>.
- (21) Willems, S.; Kilu, W.; Ni, X.; Chaikuad, A.; Knapp, S.; Heering, J.; Merk, D. The Orphan Nuclear Receptor Nurr1 Is Responsive to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Commun Chem* **2020**, *3* (1). <https://doi.org/10.1038/S42004-020-0331-0>.
- (22) Fayard, E.; Auwerx, J.; Schoonjans, K. LRH-1: An Orphan Nuclear Receptor Involved in Development, Metabolism and Steroidogenesis. *Trends Cell Biol* **2004**, *14* (5), 250–260. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2004.03.008>.
- (23) Gu, P.; Goodwin, B.; Chung, A. C.-K.; Xu, X.; Wheeler, D. A.; Price, R. R.; Galardi, C.; Peng, L.; Latour, A. M.; Koller, B. H.; Gossen, J.; Kliewer, S. A.; Cooney, A. J. Orphan Nuclear Receptor LRH-1 Is Required To Maintain Oct4 Expression at the Epiblast Stage of Embryonic Development. *Mol Cell Biol* **2005**, *25* (9), 3492–3505. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.9.3492-3505.2005/ASSET/D6127160-8A67-4924-A2DA-8D43E9EDA79C/ASSETS/GRAPHIC/ZMB0090549360008.JPEG>.
- (24) Gu, P.; LeMenuet, D.; Chung, A. C.-K.; Mancini, M.; Wheeler, D. A.; Cooney, A. J. Orphan Nuclear Receptor GCNF Is Required for the Repression of Pluripotency Genes during Retinoic Acid-Induced Embryonic Stem Cell Differentiation. *Mol Cell Biol* **2005**, *25* (19), 8507–8519. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.19.8507-8519.2005/ASSET/681903AA-D232-4D5D-BCC3-042BB664BC42/ASSETS/GRAPHIC/ZMB0190553800008.JPEG>.
- (25) Cooney, A. J.; Lee, C. T.; Lin, S. C.; Tsai, S. Y.; Tsai, M. J. Physiological Function of the Orphans GCNF and COUP-TF. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **2001**, *12* (6), 247–251. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00424-6](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00424-6).

- (26) Frigo, D. E.; Bondesson, M.; Williams, C. Nuclear Receptors: From Molecular Mechanisms to Therapeutics. *Essays Biochem* **2021**, *65*, 847–856. <https://doi.org/10.1042/EBC20210020>.
- (27) Giguère, V. Orphan Nuclear Receptors: From Gene to Function. *Endocr Rev* **1999**, *20* (5), 689–725. <https://doi.org/10.1210/EDRV.20.5.0378>.
- (28) Blumberg, B.; Evans, R. M. Orphan Nuclear Receptors-New Ligands and New Possibilities. **1998**.
- (29) De Vera, I. M. S. Advances in Orphan Nuclear Receptor Pharmacology: A New Era in Drug Discovery. *ACS Pharmacol Transl Sci* **2018**, *1* (2), 134–137. https://doi.org/10.1021/ACSPTSCI.8B00029/ASSET/IMAGES/LARGE/PT-2018-000294_0001.JPEG.
- (30) *Orphan Nuclear Receptors: From Gene to Function** | *Endocrine Reviews* | *Oxford Academic*. <https://academic.oup.com/edrv/article/20/5/689/2530880> (accessed 2023-03-21).
- (31) Benoit, G.; Cooney, A.; Giguere, V.; Ingraham, H.; Lazar, M.; Muscat, G.; Perlmann, T.; Renaud, J. P.; Schwabe, J.; Sladek, F.; Tsai, M. J.; Laudet, V. International Union of Pharmacology. LXVI. Orphan Nuclear Receptors. *Pharmacol Rev* **2006**, *58* (4), 798–836. <https://doi.org/10.1124/PR.58.4.10>.
- (32) Bolander, F. F. Nuclear Receptors. *Molecular Endocrinology* **2004**, 125–146. <https://doi.org/10.1016/B978-012111232-5/50006-3>.
- (33) Zhang, C.; Zhang, B.; Zhang, X.; Sun, G.; Sun, X. Targeting Orphan Nuclear Receptors NR4As for Energy Homeostasis and Diabetes. *Front Pharmacol* **2020**, *11*, 1867. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.587457/BIBTEX>.
- (34) *Orphan Nuclear Receptors: From Gene to Function** | *Endocrine Reviews* | *Oxford Academic*. <https://academic.oup.com/edrv/article/20/5/689/2530880> (accessed 2023-02-09).
- (35) Evans, R. M.; Mangelsdorf, D. J. Nuclear Receptors, RXR, and the Big Bang. *Cell* **2014**, *157* (1), 255–266. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.03.012>.
- (36) Germain, P.; Chambon, P.; Eichele, G.; Evans, R. M.; Lazar, M. A.; Leid, M.; de Lera, A. R.; Lotan, R.; Mangelsdorf, D. J.; Gronemeyer, H. International Union of Pharmacology. LXIII. Retinoid X Receptors. *Pharmacol Rev* **2006**, *58* (4), 760–772. <https://doi.org/10.1124/PR.58.4.7>.
- (37) Huang, P.; Chandra, V.; Rastinejad, F. Structural Overview of the Nuclear Receptor Superfamily: Insights into Physiology and Therapeutics. *Annu Rev Physiol* **2010**, *72*, 247–272. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-021909-135917>.
- (38) Sharma, S.; Shen, T.; Chitranshi, N.; Gupta, V.; Basavarajappa, D.; Sarkar, S.; Mirzaei, M.; You, Y.; Krezel, W.; Graham, S. L.; Gupta, V. Retinoid X Receptor: Cellular and Biochemical Roles of Nuclear Receptor with a Focus on Neuropathological Involvement. *Mol Neurobiol* **2022**, *59* (4), 2027–2050. <https://doi.org/10.1007/S12035-021-02709-Y>.
- (39) Dawson, M. I.; Xia, Z. The Retinoid X Receptors and Their Ligands. *Biochim Biophys Acta* **2012**, *1821* (1), 21. <https://doi.org/10.1016/J.BBALIP.2011.09.014>.

- (40) de Lera, A. R.; Bourguet, W.; Altucci, L.; Gronemeyer, H. Design of Selective Nuclear Receptor Modulators: RAR and RXR as a Case Study. *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, *6* (10), 811–820. <https://doi.org/10.1038/nrd2398>.
- (41) Chaikuad, A.; Pollinger, J.; Rühl, M.; Ni, X.; Kilu, W.; Heering, J.; Merk, D. Comprehensive Set of Tertiary Complex Structures and Palmitic Acid Binding Provide Molecular Insights into Ligand Design for RXR Isoforms. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (22), 8457. <https://doi.org/10.3390/IJMS21228457>.
- (42) Huang, P.; Chandra, V.; Rastinejad, F. Retinoic Acid Actions Through Mammalian Nuclear Receptors. *Chem Rev* **2014**, *114* (1), 233. <https://doi.org/10.1021/CR400161B>.
- (43) Széles, L.; Póliska, S.; Nagy, G.; Szatmari, I.; Szanto, A.; Pap, A.; Lindstedt, M.; Santegoets, S. J. A. M.; Rühl, R.; Dezsö, B.; Nagy, L. Research Resource: Transcriptome Profiling of Genes Regulated by RXR and Its Permissive and Nonpermissive Partners in Differentiating Monocyte-Derived Dendritic Cells. *Mol Endocrinol* **2010**, *24* (11), 2218–2231. <https://doi.org/10.1210/ME.2010-0215>.
- (44) Sugden, M. C.; Caton, P. W.; Holness, M. J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition* **2013**, 418–424. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00317-0>.
- (45) Dixit, G.; Prabhu, A. The Pleiotropic Peroxisome Proliferator Activated Receptors: Regulation and Therapeutics. *Exp Mol Pathol* **2022**, *124*, 104723. <https://doi.org/10.1016/J.YEXMP.2021.104723>.
- (46) Michalik, L.; Auwerx, J.; Berger, J. P.; Chatterjee, V. K.; Glass, C. K.; Gonzalez, F. J.; Grimaldi, P. A.; Kadowaki, T.; Lazar, M. A.; O’Rahilly, S.; Palmer, C. N. A.; Plutzky, J.; Reddy, J. K.; Spiegelman, B. M.; Staels, B.; Wahli, W. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Pharmacol Rev* **2006**, *58* (4), 726–741. <https://doi.org/10.1124/PR.58.4.5>.
- (47) Leff, T.; Mathews, S. T.; Camp, H. S. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ and Its Role in the Development and Treatment of Diabetes. *Exp Diabesity Res* **2004**, *5* (2), 99–109. <https://doi.org/10.1080/15438600490451668>.
- (48) Lehrke, M.; Lazar, M. A. The Many Faces of PPAR γ . *Cell* **2005**, *123* (6), 993–999. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2005.11.026>.
- (49) Burkart, E. M.; Sambandam, N.; Han, X.; Gross, R. W.; Courtois, M.; Gierasch, C. M.; Shoghi, K.; Welch, M. J.; Kelly, D. P. Nuclear Receptors PPAR β /Delta and PPAR α Direct Distinct Metabolic Regulatory Programs in the Mouse Heart. *J Clin Invest* **2007**, *117* (12), 3930–3939. <https://doi.org/10.1172/JCI32578>.
- (50) Sinal, C. J.; Tohkin, M.; Miyata, M.; Ward, J. M.; Lambert, G.; Gonzalez, F. J. Targeted Disruption of the Nuclear Receptor FXR/BAR Impairs Bile Acid and Lipid Homeostasis. *Cell* **2000**, *102* (6), 731–744. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00062-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00062-3).
- (51) Wang, X. X.; Jiang, T.; Shen, Y.; Caldas, Y.; Miyazaki-Anzai, S.; Santamaria, H.; Urbanek, C.; Solis, N.; Scherzer, P.; Lewis, L.; Gonzalez, F. J.; Adorini, L.; Pruzanski, M.; Kopp, J. B.; Verlander, J. W.; Levi, M. Diabetic Nephropathy Is Accelerated by Farnesoid X Receptor Deficiency and Inhibited by Farnesoid X Receptor Activation in a Type 1 Diabetes Model. *Diabetes* **2010**, *59* (11), 2916–2927. <https://doi.org/10.2337/db10-0019>.

- (52) Han, S. Y.; Song, H. K.; Cha, J. J.; Han, J. Y.; Kang, Y. S.; Cha, D. R. Farnesoid X Receptor (FXR) Agonist Ameliorates Systemic Insulin Resistance, Dysregulation of Lipid Metabolism, and Alterations of Various Organs in a Type 2 Diabetic Kidney Animal Model. *Acta Diabetol* **2021**, *58* (4), 495–503. <https://doi.org/10.1007/S00592-020-01652-Z>.
- (53) Radun, R.; Trauner, M. Role of FXR in Bile Acid and Metabolic Homeostasis in NASH: Pathogenetic Concepts and Therapeutic Opportunities. *Semin Liver Dis* **2021**, *41* (4), 461. <https://doi.org/10.1055/S-0041-1731707>.
- (54) Heitel, P.; Faudone, G.; Helmstädter, M.; Schmidt, J.; Kaiser, A.; Tjaden, A.; Schröder, M.; Müller, S.; Schierle, S.; Pollinger, J.; Merk, D. A Triple Farnesoid X Receptor and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α/δ Activator Reverses Hepatic Fibrosis in Diet-Induced NASH in Mice. *Commun Chem* **2020**, *3* (1). <https://doi.org/10.1038/S42004-020-00411-Z>.
- (55) Younossi, Z. M.; Ratziu, V.; Loomba, R.; Rinella, M.; Anstee, Q. M.; Goodman, Z.; Bedossa, P.; Geier, A.; Beckebaum, S.; Newsome, P.; Sheridan, D.; Sheikh, M. Y.; Trotter, J.; Knapple, W.; Lawitz, E.; Abdelmalek, M. F.; Kowdley, K. v.; Montano-Loza, A. J.; Boursier, J.; Mathurin, P.; Bugianesi, E.; Mazzella, G.; Olveira, A.; Cortez-Pinto, H.; Graupera, I.; Orr, D.; Gluud, L. L.; Dufour, J. F.; Shapiro, D.; Campagna, J.; Zaru, L.; MacConell, L.; Shringarpure, R.; Harrison, S.; Sanyal, A. J.; Abdelmalek, M.; Abrams, G.; Aguilar, H.; Ahmed, A.; Aigner, E.; Aithal, G.; Ala, A.; Alazawi, W.; Albillos, A.; Allison, M.; Al-Shamma, S.; Andrade, R.; Andreone, P.; Angelico, M.; Ankoma-Sey, V.; Anty, R.; Araya, V.; Arenas Ruiz, J. I.; Arkkila, P.; Arora, M.; Asselah, T.; Au, J.; Ayonrinde, O.; Bailey, R. J.; Balakrishnan, M.; Bambha, K.; Bansal, M.; Barritt, S.; Bate, J.; Beato, J.; Behari, J.; Bellot, P.; ben Ari, Z.; Bennett, M.; Berenguer, M.; Beretta-Piccoli, B. T.; Berg, T.; Bonacini, M.; Bonet, L.; Borg, B.; Bourliere, M.; Bowman, W.; Bradley, D.; Brankovic, M.; Braun, M.; Bronowicki, J. P.; Bruno, S.; Cai, C.; Calleja Panero, J. L.; Carey, E.; Carmiel, M.; Carrión, J. A.; Cave, M.; Chagas, C.; Chami, T.; Chang, A.; Coates, A.; Cobbold, J.; Corey, K.; Corless, L.; Crespo, J.; Cruz Pereira, O.; de Ledinghen, V.; deLemos, A.; Diago, M.; Dufour, J. F.; Dugalic, P.; Dunn, W.; Elkhatab, M.; Epstein, M.; Escudero-Garcia, M. D.; Etzion, O.; Evans, L.; Falcone, R.; Fernandez, C.; Ferreira, J.; Fink, S.; Finnegan, K.; Firpi-Morell, R.; Floreani, A.; Fontanges, T.; Ford, R.; Forrest, E.; Fowell, A.; Fracanzani, A. L.; Francque, S.; Freilich, B.; Frias, J.; Fuchs, M.; Fuentes, J.; Galambos, M.; Gallegos, J.; Geerts, A.; George, J.; Ghali, M.; Ghalib, R.; Gholam, P.; Gines, P.; Gitlin, N.; Goeser, T.; Goff, J.; Gordon, S.; Gordon, F.; Gorla, O.; Greer, S.; Grigorian, A.; Gronbaek, H.; Guillaume, M.; Gunaratnam, N.; Haleboua-De Marzio, D.; Hameed, B.; Hametner, S.; Hamilton, J.; Hartleb, M.; Hassanein, T.; Häussinger, D.; Hellstern, P.; Herring, R.; Heurich, E.; Hezode, C.; Hinrichsen, H.; Holland Fischer, P.; Horsmans, Y.; Huang, J.; Jakiche, A.; Jeffers, L.; Jones, B.; Jorge, R.; Jorquera, F.; Kahraman, A.; Kaita, K.; Karyotakis, N.; Kayali, Z.; Kechagias, S.; Kepczyk, T.; Khalili, M.; Khallafi, H.; Kluwe, J.; Kohli, A.; Korenblat, K.; Kowdley, K.; Krag, A.; Krause, R.; Kremer, A.; Krok, K.; Krstic, M.; Kugelmas, M.; Kumar, S.; Labarriere, D.; Lai, M.; Lampertico, P.; Lee, A.; Leroy, V.; Lidofsky, S.; Lim, T. H.; Lim, J.; Lipkis, D.; Little, E.; Lonardo, A.; Long, M.; Lurie, Y.; Macedo, G.; Makara, M.; Maliakkal, B.; Manns, M.; Manousou, P.; Mantry, P.; Marchesini, G.; Marinho, C.; Marotta, P.; Marschall, H. U.; Mayo, M.; McCullen, M.; McLaughlin, W.; Merriman, R.; Modi, A.; Molina, E.; Montano-Loza, A.; Monteverde, C.; Moreea, S.; Moreno, C.; Morisco, F.; Mubarak, A.; Muellhaupt, B.; Mukherjee, S.; Müller, T.; Nagorni, A.; Naik, J.; Neff, G.; Nevah, M.; Nguyen-Khac, E.; Noureddin, M.; Oben, J.; Orlent, H.; Orr, J.; Ortiz-Lasanta, G.; Ozenne, V.; Pandya, P.; Paredes, A.; Park, J.; Patel, J.; Patel, K.; Uta, M.; Patton, H.; Peck-Radosavljevic, M.;

- Petta, S.; Pianko, S.; Piekarska, A.; Pimstone, N.; Pockros, P.; Pol, S.; Porayko, M.; Poulos, J.; Pound, D.; Pouzar, J.; Presa Ramos, J.; Pyrsopoulos, N.; Rafiq, N.; Muller, K.; Ramji, A.; Ravinuthala, R.; Reddy, C.; Reddy K G, G.; Reddy K R, K. R.; Regenstein, F.; Reindollar, R.; Riera, A.; Rivera Acosta, J.; Robaey, G.; Roberts, S.; Rodriguez-Perez, F.; Romero-Gomez, M.; Rubin, R.; Rumi, M.; Rushbrook, S.; Rust, C.; Ryan, M.; Safadi, R.; Said, A.; Salminen, K.; Samuel, D.; Santoro, J.; Sanyal, A.; Sarkar, S.; Schaeffer, C.; Schattenberg, J.; Schiefke, I.; Schiff, E.; Schmidt, W.; Schneider, J.; Schouten, J.; Schultz, M.; Sebastiani, G.; Semela, D.; Sepe, T.; Sheikh, A.; Sheikh, M.; Sherman, K.; Shibolet, O.; Shiffman, M.; Siddique, A.; Sieberhagen, C.; Sigal, S.; Sikorska, K.; Simon, K.; Sinclair, M.; Skoien, R.; Solis, J.; Sood, S.; Souder, B.; Spivey, J.; Stal, P.; Stinton, L.; Strasser, S.; Svorcan, P.; Szabo, G.; Talal, A.; Tam, E.; Tetri, B.; Thuluvath, P.; Tobias, H.; Tomasiewicz, K.; Torres, D.; Trauner, M.; Trautwein, C.; Tsochatzis, E.; Unitt, E.; Vargas, V.; Varkonyi, I.; Veitsman, E.; Vespasiani Gentilucci, U.; Victor, D.; Vierling, J.; Vincent, C.; Vincze, A.; von der Ohe, M.; von Roenn, N.; Vuppalanchi, R.; Waters, M.; Watt, K.; Weltman, M.; Wieland, A.; Wiener, G.; Williams A, A.; Williams J, J.; Wilson, J.; Yataco, M.; Yoshida, E.; Younes, Z.; Yuan, L.; Zivony, A.; Zogg, D.; Zoller, H.; Zoulim, F.; Zuckerman, E.; Zuin, M.
- Obeticholic Acid for the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis: Interim Analysis from a Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Lancet* **2019**, *394* (10215), 2184–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7).
- (56) Mi, L. Z.; Devarakonda, S.; Harp, J. M.; Han, Q.; Pellicciari, R.; Willson, T. M.; Khorasanizadeh, S.; Rastinejad, F. Structural Basis for Bile Acid Binding and Activation of the Nuclear Receptor FXR. *Mol Cell* **2003**, *11* (4), 1093–1100. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00112-6](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00112-6).
- (57) Mudaliar, S.; Henry, R. R.; Sanyal, A. J.; Morrow, L.; Marschall, H. U.; Kipnes, M.; Adorini, L.; Sciacca, C. I.; Clopton, P.; Castelloe, E.; Dillon, P.; Pruzanski, M.; Shapiro, D. Efficacy and Safety of the Farnesoid x Receptor Agonist Obeticholic Acid in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* **2013**, *145* (3). <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2013.05.042>.
- (58) Sepe, V.; Distrutti, E.; Fiorucci, S.; Zampella, A. Farnesoid X Receptor Modulators 2014-Present: A Patent Review. *Expert Opin Ther Pat* **2018**, *28* (5), 351–364. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1459569>.
- (59) Neuschwander-Tetri, B. A.; Loomba, R.; Sanyal, A. J.; Lavine, J. E.; van Natta, M. L.; Abdelmalek, M. F.; Chalasani, N.; Dasarathy, S.; Diehl, A. M.; Hameed, B.; Kowdley, K. v.; McCullough, A.; Terrault, N.; Clark, J. M.; Tonascia, J.; Brunt, E. M.; Kleiner, D. E.; Doo, E. Farnesoid X Nuclear Receptor Ligand Obeticholic Acid for Non-Cirrhotic, Non-Alcoholic Steatohepatitis (FLINT): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet* **2015**, *385* (9972), 956–965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4).
- (60) Hye Khan, M. A.; Schmidt, J.; Stavniichuk, A.; Imig, J. D.; Merk, D. A Dual Farnesoid X Receptor/Soluble Epoxide Hydrolase Modulator Treats Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice. *Biochem Pharmacol* **2019**, *166*, 212. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2019.05.023>.
- (61) Jin, L.; Feng, X.; Rong, H.; Pan, Z.; Inaba, Y.; Qiu, L.; Zheng, W.; Lin, S.; Wang, R.; Wang, Z.; Wang, S.; Liu, H.; Li, S.; Xie, W.; Li, Y. The Antiparasitic Drug Ivermectin Is a Novel FXR Ligand That Regulates Metabolism. *Nature Communications* **2013**, *4*:1 **2013**, *4* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/ncomms2924>.

- (62) Yu, C.; Youmans, K. L.; LaDu, M. J. Lipoprotein Remodelling in the Periphery: A Model for the Brain? *Biochim Biophys Acta* **2010**, *1801* (8), 819. <https://doi.org/10.1016/J.BBALIP.2010.05.001>.
- (63) Zelcer, N.; Khanlou, N.; Clare, R.; Jiang, Q.; Reed-Geaghan, E. G.; Landreth, G. E.; Vinters, H. V.; Tontonoz, P. Attenuation of Neuroinflammation and Alzheimer's Disease Pathology by Liver x Receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2007**, *104* (25), 10601. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0701096104>.
- (64) Hirsch-Reinshagen, V.; Zhou, S.; Burgess, B. L.; Bernier, L.; Mclsaac, S. A.; Chan, J. Y.; Tansley, G. H.; Cohn, J. S.; Hayden, M. R.; Wellington, C. L. Deficiency of ABCA1 Impairs Apolipoprotein E Metabolism in Brain. *Journal of Biological Chemistry* **2004**, *279* (39), 41197–41207. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407962200>.
- (65) Wahrle, S. E.; Jiang, H.; Parsadanian, M.; Legleiter, J.; Han, X.; Fryer, J. D.; Kowalewski, T.; Holtzman, D. M. ABCA1 Is Required for Normal Central Nervous System ApoE Levels and for Lipidation of Astrocyte-Secreted ApoE. *J Biol Chem* **2004**, *279* (39), 40987–40993. <https://doi.org/10.1074/JBC.M407963200>.
- (66) Jiang, Q.; Lee, C. Y. D.; Mandrekar, S.; Wilkinson, B.; Cramer, P.; Zelcer, N.; Mann, K.; Lamb, B.; Willson, T. M.; Collins, J. L.; Richardson, J. C.; Smith, J. D.; Comery, T. A.; Riddell, D.; Holtzman, D. M.; Tontonoz, P.; Landreth, G. E. ApoE Promotes the Proteolytic Degradation of A β . *Neuron* **2008**, *58* (5), 681. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2008.04.010>.
- (67) Parikh, M.; Patel, K.; Soni, S.; Gandhi, T. Liver X Receptor: A Cardinal Target for Atherosclerosis and Beyond. *J Atheroscler Thromb* **2014**, *21* (6), 519–531. <https://doi.org/10.5551/jat.19778>.
- (68) Nomiya, T.; Bruemmer, D. Liver X Receptors as Therapeutic Targets in Metabolism and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* **2008**, *10* (1), 88–95. <https://doi.org/10.1007/s11883-008-0013-3>.
- (69) Pehkonen, P.; Welter-Stahl, L.; Diwo, J.; Ryyänänen, J.; Wienecke-Baldacchino, A.; Heikkinen, S.; Treuter, E.; Steffensen, K. R.; Carlberg, C. Genome-Wide Landscape of Liver X Receptor Chromatin Binding and Gene Regulation in Human Macrophages. *BMC Genomics* **2012**, *13* (1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-50/FIGURES/6>.
- (70) Law, S. W.; Conneely, O. M.; DeMayo, F. J.; O'Malley, B. W. Identification of a New Brain-Specific Transcription Factor, NURR1. *Mol Endocrinol* **1992**, *6* (12), 2129–2135. <https://doi.org/10.1210/MEND.6.12.1491694>.
- (71) Wang, Z.; Benoit, G.; Liu, J.; Prasad, S.; Aarnisalo, P.; Liu, X.; Xu, H.; Walker, N. P. C.; Perlmann, T. Structure and Function of Nurr1 Identifies a Class of Ligand-Independent Nuclear Receptors. *Nature* **2003**, *423* (6939), 555–560. <https://doi.org/10.1038/NATURE01645>.
- (72) Wallén, Å.; Zetterström, R. H.; Solomin, L.; Arvidsson, M.; Olson, L.; Perlmann, T. Fate of Mesencephalic AHD2-Expressing Dopamine Progenitor Cells in NURR1 Mutant Mice. *Exp Cell Res* **1999**, *253* (2), 737–746. <https://doi.org/10.1006/EXCR.1999.4691>.
- (73) Zetterström, R. H.; Solomin, L.; Jansson, L.; Hoffer, B. J.; Olson, L.; Perlmann, T. Dopamine Neuron Agenesis in Nurr1-Deficient Mice. *Science* **1997**, *276* (5310), 248–250. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.276.5310.248>.

- (74) Wallén-Mackenzie, Å.; De Urquiza, A. M.; Petersson, S.; Rodriguez, F. J.; Friling, S.; Wagner, J.; Ordentlich, P.; Lengqvist, J.; Heyman, R. A.; Arenas, E.; Perlmann, T. Nurr1-RXR Heterodimers Mediate RXR Ligand-Induced Signaling in Neuronal Cells. *Genes Dev* **2003**, *17* (24), 3036. <https://doi.org/10.1101/GAD.276003>.
- (75) Scheepstra, M.; Andrei, S. A.; De Vries, R. M. J. M.; Meijer, F. A.; Ma, J. N.; Burstein, E. S.; Olsson, R.; Ottmann, C.; Milroy, L. G.; Brunsveld, L. Ligand Dependent Switch from RXR Homo- to RXR-NURR1 Heterodimerization. *ACS Chem Neurosci* **2017**, *8* (9), 2065–2077. https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.7B00216/SUPPL_FILE/CN7B00216_SI_001.PDF.
- (76) Spathis, A. D.; Asvos, X.; Ziavra, D.; Karampelas, T.; Topouzis, S.; Cournia, Z.; Qing, X.; Alexakos, P.; Smits, L. M.; Dalla, C.; Rideout, H. J.; Schwamborn, J. C.; Tamvakopoulos, C.; Fokas, D.; Vassilatis, D. K. Nurr1:RXR α Heterodimer Activation as Monotherapy for Parkinson's Disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2017**, *114* (15), 3999–4004. https://doi.org/10.1073/PNAS.1616874114/SUPPL_FILE/PNAS.201616874SI.PDF.
- (77) McFarland, K.; Spalding, T. A.; Hubbard, D.; Ma, J. N.; Olsson, R.; Burstein, E. S. Low Dose Bexarotene Treatment Rescues Dopamine Neurons and Restores Behavioral Function in Models of Parkinson's Disease. *ACS Chem Neurosci* **2013**, *4* (11), 1430–1438. <https://doi.org/10.1021/CN400100F>.
- (78) Morita, K.; Kawana, K.; Sodeyama, M.; Shimomura, I.; Kagechika, H.; Makishima, M. Selective Allosteric Ligand Activation of the Retinoid X Receptor Heterodimers of NGFI-B and Nurr1. *Biochem Pharmacol* **2005**, *71* (1–2), 98–107. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2005.10.017>.
- (79) Bakker, O. Thyroid Hormone Receptors. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* **2004**, 490–495. <https://doi.org/10.1016/B0-12-475570-4/01295-6>.
- (80) Herwig, A.; Ross, A. W.; Nilaweera, K. N.; Morgan, P. J.; Barrett, P. Hypothalamic Thyroid Hormone in Energy Balance Regulation. *Obes Facts* **2008**, *1* (2), 71. <https://doi.org/10.1159/000123428>.
- (81) Wiersinga, W. M. The Role of Thyroid Hormone Nuclear Receptors in the Heart: Evidence from Pharmacological Approaches. *Heart Fail Rev* **2010**, *15* (2), 121. <https://doi.org/10.1007/S10741-008-9131-9>.
- (82) Klein, I.; Danzi, S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation* **2007**, *116* (15), 1725–1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>.
- (83) Shin, D. J.; Osborne, T. F. Thyroid Hormone Regulation and Cholesterol Metabolism Are Connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *Journal of Biological Chemistry* **2003**, *278* (36), 34114–34118. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305417200>.
- (84) Abrams, J. J.; Grundy, S. M. Cholesterol Metabolism in Hypothyroidism and Hyperthyroidism in Man. *J Lipid Res* **1981**, *22* (2), 323–338. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)35375-X](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)35375-X).
- (85) Bjergved, L.; Jørgensen, T.; Perrild, H.; Laurberg, P.; Krejbjerg, A.; Ovesen, L.; Rasmussen, L. B.; Knudsen, N. Thyroid Function and Body Weight: A Community-Based Longitudinal Study. *PLoS One* **2014**, *9* (4), e93515. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0093515>.

- (86) Liu, G.; Liang, L.; Bray, G. A.; Qi, L.; Hu, F. B.; Rood, J.; Sacks, F. M.; Sun, Q. Thyroid Hormones and Changes in Body Weight and Metabolic Parameters in Response to Weight-Loss Diets: The POUNDS LOST Trial. *Int J Obes (Lond)* **2017**, *41* (6), 878. <https://doi.org/10.1038/IJO.2017.28>.
- (87) Iwen, K. A.; Oelkrug, R.; Brabant, G. Effects of Thyroid Hormones on Thermogenesis and Energy Partitioning. *J Mol Endocrinol* **2018**, *60* (3), R157–R170. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0319>.
- (88) Putcha, B. D. K.; Wright, E.; Brunzelle, J. S.; Fernandez, E. J. Structural Basis for Negative Cooperativity within Agonist-Bound TR:RXR Heterodimers. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2012**, *109* (16), 6084–6087. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1119852109>.
- (89) Peacock, M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **2010**, *5* (Suppl 1), S23–S30. <https://doi.org/10.2215/cjn.05910809>.
- (90) Veldurthy, V.; Wei, R.; Oz, L.; Dhawan, P.; Jeon, Y. H.; Christakos, S. Vitamin D, Calcium Homeostasis and Aging. *Bone Research 2016 4:1* **2016**, *4* (1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.41>.
- (91) Ferrari, S.; Bonjour, J. P.; Rizzoli, R. The Vitamin d Receptor Gene and Calcium Metabolism. *Trends Endocrinol Metab* **1998**, *9* (7), 259–265. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(98\)00065-4](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(98)00065-4).
- (92) Aranow, C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med* **2011**, *59* (6), 886. <https://doi.org/10.231/JIM.0B013E31821B8755>.
- (93) Samuel, S.; Sitrin, M. D. Vitamin D's Role in Cell Proliferation and Differentiation. *Nutr Rev* **2008**, *66* (10 Suppl 2). <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.2008.00094.X>.
- (94) Lin, L.; Zhang, L.; Li, C.; Gai, Z.; Li, Y. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr Protein Pept Sci* **2019**, *20* (10), 984–995. <https://doi.org/10.2174/1389203720666190807130504>.
- (95) Ashraf, A.; Alvarez, J. A. Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. *Int J Endocrinol* **2010**, *2010*. <https://doi.org/10.1155/2010/351385>.
- (96) Mark, M.; Ghyselinck, N. B.; Chambon, P. Function of Retinoic Acid Receptors during Embryonic Development. *Nucl Recept Signal* **2009**, *7*. <https://doi.org/10.1621/NRS.07002>.
- (97) Kam, R. K. T.; Deng, Y.; Chen, Y.; Zhao, H. Retinoic Acid Synthesis and Functions in Early Embryonic Development. *Cell & Bioscience 2012 2:1* **2012**, *2* (1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-2-11>.
- (98) Chen, J.; Li, Q. Implication of Retinoic Acid Receptor Selective Signaling in Myogenic Differentiation. *Scientific Reports 2016 6:1* **2016**, *6* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep18856>.
- (99) Podleśny-Drabiniok, A.; Sobska, J.; de Lera, A. R.; Gołombiowska, K.; Kamińska, K.; Dollé, P.; Cebrať, M.; Kręzel, W. Distinct Retinoic Acid Receptor (RAR) Isotypes Control Differentiation of Embryonal Carcinoma Cells to Dopaminergic or Striatopallidal Medium Spiny Neurons. *Scientific Reports 2017 7:1* **2017**, *7* (1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13826-x>.

- (100) Tanoury, Z. al; Gaouar, S.; Piskunov, A.; Ye, T.; Urban, S.; Jost, B.; Keime, C.; Davidson, I.; Dierich, A.; Rochette-Egly, C. Phosphorylation of the Retinoic Acid Receptor RAR γ 2 Is Crucial for the Neuronal Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells. *J Cell Sci* **2014**, *127* (Pt 9), 2095–2105. <https://doi.org/10.1242/JCS.145979>.
- (101) Schug, T. T.; Berry, D. C.; Shaw, N. S.; Travis, S. N.; Noy, N. Opposing Effects of Retinoic Acid on Cell Growth Result from Alternate Activation of Two Different Nuclear Receptors. *Cell* **2007**, *129* (4), 723–733. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.02.050>.
- (102) Wolf, G. Retinoic Acid as Cause of Cell Proliferation or Cell Growth Inhibition Depending on Activation of One of Two Different Nuclear Receptors. *Nutr Rev* **2008**, *66* (1), 55–59. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.2007.00006.X>.
- (103) Gürbüz, M.; Aktaç, Ş. Understanding the Role of Vitamin A and Its Precursors in the Immune System. *Nutrition Clinique et Métabolisme* **2022**, *36* (2), 89–98. <https://doi.org/10.1016/J.NUPAR.2021.10.002>.
- (104) Szondy, Z.; Reichert, U.; Fésüs, L. Retinoic Acids Regulate Apoptosis of T Lymphocytes through an Interplay between RAR and RXR Receptors. *Cell Death Differ* **1998**, *5* (1), 4–10. <https://doi.org/10.1038/SJ.CDD.4400313>.
- (105) Pino-Lagos, K.; Guo, Y.; Noelle, R. J. Retinoic Acid: A Key Player in Immunity. *Biofactors* **2010**, *36* (6), 430–436. <https://doi.org/10.1002/BIOF.117>.
- (106) Pino-Lagos, K.; Benson, M. J.; Noelle, R. J. Retinoic Acid in the Immune System. *Ann N Y Acad Sci* **2008**, *1143*, 170–187. <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1443.017>.
- (107) Yilmaz, M.; Kantarjian, H.; Ravandi, F. Acute Promyelocytic Leukemia Current Treatment Algorithms. *Blood Cancer Journal* **2021**, *11* (6), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00514-3>.
- (108) Bodsworth, N. J.; Block, M.; Bower, M.; Donnell, D.; Yocum, R. Phase III Vehicle-Controlled, Multi-Centered Study of Topical Alitretinoin Gel 0.1% in Cutaneous AIDS-Related Kaposi's Sarcoma. *Am J Clin Dermatol* **2001**, *2* (2), 77–87. <https://doi.org/10.2165/00128071-200102020-00004>.
- (109) Duvic, M.; Friedman-Kien, A. E.; Looney, D. J.; Miles, S. A.; Myskowski, P. L.; Scadden, D. T.; von Roenn, J.; Galpin, J. E.; Groopman, J.; Loewen, G.; Stevens, V.; Truglia, J. A.; Yocum, R. C. Topical Treatment of Cutaneous Lesions of Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Kaposi Sarcoma Using Alitretinoin Gel: Results of Phase 1 and 2 Trials. *Arch Dermatol* **2000**, *136* (12). <https://doi.org/10.1001/ARCHDERM.136.12.1461>.
- (110) Schierle, S.; Merk, D. Therapeutic Modulation of Retinoid X Receptors – SAR and Therapeutic Potential of RXR Ligands and Recent Patents. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1643322> **2019**, *29* (8), 605–621. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1643322>.
- (111) Mukherjee, R.; Davies, P. J. A.; Crombie, D. L.; Bischoff, E. D.; Cesario, R. M.; Jow, L.; Hamann, L. G.; Boehm, M. F.; Mondon, C. E.; Nadzan, A. M.; Paterniti, J. R.; Heyman, R. A. Sensitization of Diabetic and Obese Mice to Insulin by Retinoid X Receptor Agonists. *Nature* **1997**, *386* (6623), 407–410. <https://doi.org/10.1038/386407a0>.
- (112) Leibowitz, M. D.; Ardecky, R. J.; Boehm, M. F.; Broderick, C. L.; Carfagna, M. A.; Crombie, D. L.; D'Arrigo, J.; Etgen, G. J.; Faul, M. M.; Grese, T. A.; Havel, H.; Hein, N.

- I.; Heyman, R. A.; Jolley, D.; Klausning, K.; Liu, S.; Mais, D. E.; Mapes, C. M.; Marschke, K. B.; Michellys, P. Y.; Montrose-Rafizadeh, C.; Ogilvie, K. M.; Pascual, B.; Rungta, D.; Tyhonas, J. S.; Urcan, M. S.; Wardlow, M.; Yumibe, N.; Reifel-Miller, A. Biological Characterization of a Heterodimer-Selective Retinoid X Receptor Modulator: Potential Benefits for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Endocrinology* **2006**, *147* (2), 1044–1053. <https://doi.org/10.1210/EN.2005-0690>.
- (113) Cesario, R. M.; Klausning, K.; Razzaghi, H.; Crombie, D.; Rungta, D.; Heyman, R. A.; Lala, D. S. The Retinoid LG100754 Is a Novel RXR:PPAR γ Agonist and Decreases Glucose Levels in Vivo. *Molecular Endocrinology* **2001**, *15* (8), 1360–1369. <https://doi.org/10.1210/MEND.15.8.0677>.
- (114) Forman, B. M. The Antidiabetic Agent LG100754 Sensitizes Cells to Low Concentrations of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Ligands. *J Biol Chem* **2002**, *277* (15), 12503–12506. <https://doi.org/10.1074/JBC.C200004200>.
- (115) Faul, M. M.; Ratz, A. M.; Sullivan, K. A.; Trankle, W. G.; Winneroski, L. L. Synthesis of Novel Retinoid X Receptor-Selective Retinoids. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66* (17), 5772–5782. https://doi.org/10.1021/JO0103064/SUPPL_FILE/JO0103064_S.PDF.
- (116) Cesario, R. M.; Klausning, K.; Razzaghi, H.; Crombie, D.; Rungta, D.; Heyman, R. A.; Lala, D. S. The Retinoid LG100754 Is a Novel RXR:PPAR γ Agonist and Decreases Glucose Levels in Vivo. *Mol Endocrinol* **2001**, *15* (8), 1360–1369. <https://doi.org/10.1210/MEND.15.8.0677>.
- (117) Boehm, M. F.; Zhang, L.; Zhi, L.; McClurg, M. R.; Berger, E.; Wagoner, M.; Mais, D. E.; Suto, C. M.; Davies, P. J. A.; Heyman, R. A.; Nadzan, A. M. Design and Synthesis of Potent Retinoid X Receptor Selective Ligands That Induce Apoptosis in Leukemia Cells. *J Med Chem* **1995**, *38* (16), 3146–3155. <https://doi.org/10.1021/JM00016A018>.
- (118) Lehmann, J. M.; Jong, L.; Fanjul, A.; Cameron, J. F.; Lu, X. P.; Haefner, P.; Dawson, M. I.; Pfahl, M. Retinoids Selective for Retinoid X Receptor Response Pathways. *Science* **1992**, *258* (5090), 1944–1946. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1335166>.
- (119) Boehm, M. F.; Zhang, L.; Badea, B. A.; White, S. K.; Mais, D. E.; Berger, E.; Suto, C. M.; Goldman, M. E.; Heyman, R. A. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Retinoid X Receptor-Selective Retinoids. *J Med Chem* **1994**, *37* (18), 2930–2941. <https://doi.org/10.1021/JM00044A014>.
- (120) Sherman, S. I.; Gopal, J.; Haugen, B. R.; Chiu, A. C.; Whaley, K.; Nowlakha, P.; Duvic, M. Central Hypothyroidism Associated with Retinoid X Receptor-Selective Ligands. *N Engl J Med* **1999**, *340* (14), 1075–1079. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904083401404>.
- (121) Qi, L.; Guo, Y.; Zhang, P.; Cao, X.; Luan, Y. Preventive and Therapeutic Effects of the Retinoid X Receptor Agonist Bexarotene on Tumors. *Curr Drug Metab* **2016**, *17* (2), 118–128. <https://doi.org/10.2174/138920021702160114121706>.
- (122) Shen, D.; Yu, X.; Wu, Y.; Chen, Y.; Li, G.; Cheng, F.; Xia, L. Emerging Roles of Bexarotene in the Prevention, Treatment and Anti-Drug Resistance of Cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* **2018**, *18* (5), 487–499. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1449648>.
- (123) Yen, W. C.; Lamph, W. W. A Selective Retinoid X Receptor Agonist Bexarotene (LGD1069, Targretin) Prevents and Overcomes Multidrug Resistance in Advanced

- Prostate Cancer. *Prostate* **2006**, *66* (3), 305–316. <https://doi.org/10.1002/PROS.20347>.
- (124) Farol, L. T.; Hymes, K. B. Bexarotene: A Clinical Review. *Expert Rev Anticancer Ther* **2004**, *4* (2), 180–188. <https://doi.org/10.1586/14737140.4.2.180>.
- (125) Reich, L. A.; Moerland, J. A.; Leal, A. S.; Zhang, D.; Carapellucci, S.; Lockwood, B.; Jurutka, P. W.; Marshall, P. A.; Wagner, C. E.; Liby, K. T. The Retinoid V-125 Reduces Tumor Growth in Preclinical Models of Breast and Lung Cancer. *Scientific Reports* **2022**, *12*:1 **2022**, *12* (1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04415-0>.
- (126) Hansen, N. J.; Wylie, R. C.; Phipps, S. M. O.; Love, W. K.; Andrews, L. G.; Tollefsbol, T. O. The Low-Toxicity 9-Cis UAB30 Novel Retinoid down-Regulates the DNA Methyltransferases and Has Anti-Telomerase Activity in Human Breast Cancer Cells. *Int J Oncol* **2007**, *30* (3), 641–650. <https://doi.org/10.3892/IJO.30.3.641/HTML>.
- (127) Kolesar, J. M.; Hoel, R.; Pomplun, M.; Havighurst, T.; Stublaski, J.; Wollmer, B.; Krontiras, H.; Brouillette, W.; Muccio, D.; Kim, K.; Grubbs, C. J.; Bailey, H. E. A Pilot, First-in-Human, Pharmacokinetic Study of 9cUAB30 in Healthy Volunteers. *Cancer Prevention Research* **2010**, *3* (12), 1565–1570. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0149>.
- (128) Atigadda, V. R.; Vines, K. K.; Grubbs, C. J.; Hill, D. L.; Beenken, S. L.; Bland, K. I.; Brouillette, W. J.; Muccio, D. D. Conformationally Defined Retinoic Acid Analogues. 5. Large-Scale Synthesis and Mammary Cancer Chemopreventive Activity for (2E,4E,6Z,8E)-8-(3',4'-Dihydro-1'(2'H) -Naphthalen-1'-Ylidene)-3,7-Dimethyl-2,4,6-Octatrienoic Acid (9cUAB30). *J Med Chem* **2003**, *46* (17), 3766–3769. <https://doi.org/10.1021/JM030095Q/ASSET/IMAGES/LARGE/JM030095QF00001.JPG> G.
- (129) Crowe, D. L.; Chandraratna, R. A. S. A Retinoid X Receptor (RXR)-Selective Retinoid Reveals That RXR- α Is Potentially a Therapeutic Target in Breast Cancer Cell Lines, and That It Potentiates Antiproliferative and Apoptotic Responses to Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligands. *Breast Cancer Research* **2004**, *6* (5). <https://doi.org/10.1186/BCR913>.
- (130) Huang, G.-L.; Chen, Q.-X.; Shen, D.-Y. The Function of Retinoid X Receptor α in Cancer Cells. *Biol Syst Open Access* **2016**, *05* (02). <https://doi.org/10.4172/2329-6577.1000161>.
- (131) Zhang, C.; Duvic, M. Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma with Retinoids. *Dermatol Ther* **2006**, *19* (5), 264–271. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00083.x>.
- (132) Zhang, C.; Duvic, M. Retinoids: Therapeutic Applications and Mechanisms of Action in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Ther* **2003**, *16* (4), 322–330. <https://doi.org/10.1111/J.1396-0296.2003.01644.X>.
- (133) Kempf, W.; Kettelhack, N.; Duvic, M.; Burg, G. Topical and Systemic Retinoid Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* **2003**, *17* (6), 1405–1419.
- (134) Altucci, L.; Gronemeyer, H. The Promise of Retinoids to Fight against Cancer. *Nat Rev Cancer* **2001**, *1* (3), 181–193. <https://doi.org/10.1038/35106036>.

- (135) Dawson, M.; Zhang, X. Discovery and Design of Retinoic Acid Receptor and Retinoid X Receptor Class- and Subtype-Selective Synthetic Analogs of All-Trans-Retinoic Acid and 9-Cis-Retinoic Acid. *Curr Med Chem* **2002**, *9* (6), 623–637. <https://doi.org/10.2174/0929867023370789>.
- (136) Cesario, R. M.; Stone, J.; Yen, W. C.; Bissonnette, R. P.; Lamph, W. W. Differentiation and Growth Inhibition Mediated via the RXR:PPARgamma Heterodimer in Colon Cancer. *Cancer Lett* **2006**, *240* (2), 225–233. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2005.09.010>.
- (137) Bonofiglio, D.; Cione, E.; Vizza, D.; Perri, M.; Pingitore, A.; Qi, H.; Catalano, S.; Rovito, D.; Genchi, G.; Andò, S. Bid as a Potential Target of Apoptotic Effects Exerted by Low Doses of PPARγ and RXR Ligands in Breast Cancer Cells. <http://dx.doi.org/10.4161/cc.10.14.15917> **2011**, *10* (14), 2344–2354. <https://doi.org/10.4161/CC.10.14.15917>.
- (138) Klopper, J. P.; Sharma, V.; Bissonnette, R.; Haugen, B. R. Combination PPARgamma and RXR Agonist Treatment in Melanoma Cells: Functional Importance of S100A2. *PPAR Res* **2010**, *2010*. <https://doi.org/10.1155/2010/729876>.
- (139) Claudel, T.; Leibowitz, M. D.; Fiévet, C.; Tailleux, A.; Wagner, B.; Repa, J. J.; Torpier, G.; Lobaccaro, J. M.; Paterniti, J. R.; Mangelsdorf, D. J.; Heyman, R. A.; Auwerx, J. Reduction of Atherosclerosis in Apolipoprotein E Knockout Mice by Activation of the Retinoid X Receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2001**, *98* (5), 2610–2615. <https://doi.org/10.1073/PNAS.041609298>.
- (140) Giaginis, C.; Klonaris, C.; Katsargyris, A.; Kouraklis, G.; Spiliopoulou, C.; Theocharis, S. Correlation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR-Gamma) and Retinoid X Receptor-Alpha (RXR-Alpha) Expression with Clinical Risk Factors in Patients with Advanced Carotid Atherosclerosis. *Med Sci Monit* **2011**, *17* (7). <https://doi.org/10.12659/MSM.881849>.
- (141) van Neerven, S.; Mey, J. RAR/RXR and PPAR/RXR Signaling in Spinal Cord Injury. *PPAR Res* **2007**, *2007*. <https://doi.org/10.1155/2007/29275>.
- (142) Merk, D. Chances and Challenges of Retinoid X Receptor Gamma Targeting for Regenerative Multiple Sclerosis Treatment. *Future Med Chem* **2015**, *7* (18), 2411–2413. <https://doi.org/10.4155/FMC.15.163>.
- (143) Huang, J. K.; Jarjour, A. A.; Oumesmar, B. N.; Kerninon, C.; Williams, A.; Krezel, W.; Kagechika, H.; Bauer, J.; Zhao, C.; Evercooren, A. B. Van; Chambon, P.; Ffrench-Constant, C.; Franklin, R. J. M. Retinoid X Receptor Gamma Signaling Accelerates CNS Remyelination. *Nat Neurosci* **2011**, *14* (1), 45–55. <https://doi.org/10.1038/NN.2702>.
- (144) Huang, J. K.; Jarjour, A. A.; Oumesmar, B. N.; Kerninon, C.; Williams, A.; Krezel, W.; Kagechika, H.; Bauer, J.; Zhao, C.; Evercooren, A. B. Van; Chambon, P.; Ffrench-Constant, C.; Franklin, R. J. M. Retinoid X Receptor Gamma Signaling Accelerates CNS Remyelination. *Nat Neurosci* **2011**, *14* (1), 45–55. <https://doi.org/10.1038/NN.2702>.
- (145) Huang, J. K.; Jarjour, A. A.; Oumesmar, B. N.; Kerninon, C.; Williams, A.; Krezel, W.; Kagechika, H.; Bauer, J.; Zhao, C.; Evercooren, A. B. van; Chambon, P.; Ffrench-Constant, C.; Franklin, R. J. M. Retinoid X Receptor Gamma Signaling Accelerates CNS Remyelination. *Nature Neuroscience* **2010**, *14*:1 **2010**, *14* (1), 45–53. <https://doi.org/10.1038/nn.2702>.

- (146) Brown, J. W. L.; Cunniffe, N. G.; Prados, F.; Kanber, B.; Jones, J. L.; Needham, E.; Georgieva, Z.; Rog, D.; Pearson, O. R.; Overell, J.; MacManus, D.; Samson, R. S.; Stutters, J.; French-Constant, C.; Gandini Wheeler-Kingshott, C. A. M.; Moran, C.; Flynn, P. D.; Michell, A. W.; Franklin, R. J. M.; Chandran, S.; Altmann, D. R.; Chard, D. T.; Connick, P.; Coles, A. J. Safety and Efficacy of Bexarotene in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CCMR One): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 2a Study. *Lancet Neurol* **2021**, *20* (9), 709–720. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00179-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00179-4).
- (147) WO2017075607A1 - Treatment of nervous system disorders using combinations of pxx agonists and thyroid hormones - Google Patents. <https://patents.google.com/patent/WO2017075607A1/en> (accessed 2023-03-19).
- (148) Development of the RXR agonist IRX to treat Multiple Sclerosis and other Immune related Diseases | SBIR.gov. <https://www.sbir.gov/node/1198435> (accessed 2023-03-19).
- (149) Vuligonda, V.; Thacher, S. M.; Chandraratna, R. A. S. Enantioselective Syntheses of Potent Retinoid X Receptor Ligands: Differential Biological Activities of Individual Antipodes. *J Med Chem* **2001**, *44* (14), 2298–2303. <https://doi.org/10.1021/JM0100584/ASSET/IMAGES/LARGE/JM0100584F00003.JPG>
- (150) P. Koster, K.; Smith, C.; C. Valencia-Olvera, A.; R.J. Thatcher, G.; M. Tai, L.; Jo LaDu, M. Retinoids as Therapeutics for Alzheimer’s Disease: Role of APOE. *Curr Top Med Chem* **2017**, *17* (6), 708–720. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160617090227>.
- (151) Tai, L. M.; Koster, K. P.; Luo, J.; Lee, S. H.; Wang, Y. T.; Collins, N. C.; Aissa, M. ben; Thatcher, G. R. J.; LaDu, M. J. Amyloid- β Pathology and APOE Genotype Modulate Retinoid X Receptor Agonist Activity in Vivo. *Journal of Biological Chemistry* **2014**, *289* (44), 30538–30555. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.600833>.
- (152) Cramer, P. E.; Cirrito, J. R.; Wesson, D. W.; Lee, C. Y. D.; Karlo, J. C.; Zinn, A. E.; Casali, B. T.; Restivo, J. L.; Goebel, W. D.; James, M. J.; Brunden, K. R.; Wilson, D. A.; Landreth, G. E. ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models. *Science* **2012**, *335* (6075), 1503–1506. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1217697>.
- (153) Fitz, N. F.; Cronican, A. A.; Lefterov, I.; Koldamova, R. Comment on: ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models. *Science* **2013**, *340* (6135), 924. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1235809>.
- (154) Price, A. R.; Xu, G.; Siemienski, Z. B.; Smithson, L. A.; Borchelt, D. R.; Golde, T. E.; Felsenstein, K. M. Comment on “ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models.” *Science* **2013**, *340* (6135). <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1234089>.
- (155) Tesseur, I.; Lo, A. C.; Roberfroid, A.; Dietvorst, S.; Van Broeck, B.; Borgers, M.; Gijssen, H.; Moechars, D.; Mercken, M.; Kemp, J.; D’Hooge, R.; De Strooper, B. Comment on “ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models.” *Science* **2013**, *340* (6135), 924. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1233937>.
- (156) Tai, L. M.; Koster, K. P.; Luo, J.; Lee, S. H.; Wang, Y. T.; Collins, N. C.; Aissa, M. Ben; Thatcher, G. R. J.; LaDu, M. J. Amyloid- β Pathology and APOE Genotype Modulate

- Retinoid X Receptor Agonist Activity in Vivo. *J Biol Chem* **2014**, *289* (44), 30538–30555. <https://doi.org/10.1074/JBC.M114.600833>.
- (157) Cummings, J. L.; Zhong, K.; Kinney, J. W.; Heaney, C.; Moll-Tudla, J.; Joshi, A.; Pontecorvo, M.; Devous, M.; Tang, A.; Bena, J. Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial of Bexarotene in Moderate Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther* **2016**, *8* (1). <https://doi.org/10.1186/S13195-016-0173-2>.
- (158) WO2017075607A1 - Treatment of nervous system disorders using combinations of pxx agonists and thyroid hormones - Google Patents. <https://patents.google.com/patent/WO2017075607A1/en> (accessed 2023-03-20).
- (159) Jurutka, P. W.; di Martino, O.; Reshi, S.; Mallick, S.; Sausedo, M. A.; Moen, G. A.; Lee, I. J.; Ivan, D. J.; Krall, T. D.; Peoples, S. J.; Perez, A.; Tromba, L.; Le, A.; Khadka, I.; Petros, R.; Savage, B. M.; Salama, E.; Salama, J.; Ziller, J. W.; Noh, Y.; Lee, M. Y.; Liu, W.; Welch, J. S.; Marshall, P. A.; Wagner, C. E. An Isochroman Analog of CD3254 and Allyl-, Isochroman-Analogs of NEt-TMN Prove to Be More Potent Retinoid-X-Receptor (RXR) Selective Agonists Than Bexarotene. *Int J Mol Sci* **2022**, *23* (24), 16213. <https://doi.org/10.3390/IJMS232416213/S1>.
- (160) *Therapeutic Compounds — Arizona State University*. <https://asu.pure.elsevier.com/en/publications/therapeutic-compounds> (accessed 2023-03-20).
- (161) Dominguez, M.; Alvarez, S.; Lera, A. R. de. Natural and Structure-Based RXR Ligand Scaffolds and Their Functions. *Curr Top Med Chem* **2017**, *17* (6), 631–662. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160617072521>.
- (162) Krężel, W.; Rühl, R.; de Lera, A. R. Alternative Retinoid X Receptor (RXR) Ligands. *Mol Cell Endocrinol* **2019**, *491*, 110436. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2019.04.016>.
- (163) Heyman, R. A.; Mangelsdorf, D. J.; Dyck, J. A.; Stein, R. B.; Eichele, G.; Evans, R. M.; Thaller, C. 9-Cis Retinoic Acid Is a High Affinity Ligand for the Retinoid X Receptor. *Cell* **1992**, *68* (2), 397–406. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90479-V](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90479-V).
- (164) Levin, A. A.; Sturzenbecker, L. J.; Kazmer, S.; Bosakowski, T.; Huselton, C.; Allenby, G.; Speck, J.; Kratzeisen, C.; Rosenberger, M.; Lovey, A.; Grippo, J. F. 9-Cis Retinoic Acid Stereoisomer Binds and Activates the Nuclear Receptor RXR α . *Nature* **1992**, *355* (6358), 359–361. <https://doi.org/10.1038/355359a0>.
- (165) Kane, M. A. Analysis, Occurrence, and Function of 9-Cis-Retinoic Acid. *Biochim Biophys Acta* **2012**, *1821* (1), 10–20. <https://doi.org/10.1016/J.BBALIP.2011.09.012>.
- (166) Kane, M. A.; Folias, A. E.; Pingitore, A.; Perri, M.; Obrochta, K. M.; Krois, C. R.; Cione, E.; Ryu, J. Y.; Napoli, J. L. Identification of 9-Cis-Retinoic Acid as a Pancreas-Specific Autacoid That Attenuates Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2010**, *107* (50), 21884–21889. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1008859107>.
- (167) Schmidt, C. K.; Brouwer, A.; Nau, H. Chromatographic Analysis of Endogenous Retinoids in Tissues and Serum. *Anal Biochem* **2003**, *315* (1), 36–48. [https://doi.org/10.1016/S0003-2697\(02\)00662-0](https://doi.org/10.1016/S0003-2697(02)00662-0).
- (168) Rühl, R. Method to Determine 4-Oxo-Retinoic Acids, Retinoic Acids and Retinol in Serum and Cell Extracts by Liquid Chromatography/Diode-Array Detection Atmospheric Pressure Chemical Ionisation Tandem Mass Spectrometry. *Rapid*

Communications in Mass Spectrometry **2006**, *20* (16), 2497–2504.
<https://doi.org/10.1002/RCM.2621>.

- (169) Kane, M. A.; Chen, N.; Sparks, S.; Napoli, J. L. Quantification of Endogenous Retinoic Acid in Limited Biological Samples by LC/MS/MS. *Biochem J* **2005**, *388* (Pt 1), 363–369. <https://doi.org/10.1042/BJ20041867>.
- (170) Rühl, R.; Krezel, W.; de Lera, A. R. 9-Cis-13,14-Dihydroretinoic Acid, a New Endogenous Mammalian Ligand of Retinoid X Receptor and the Active Ligand of a Potential New Vitamin A Category: Vitamin A5. *Nutr Rev* **2018**, *76* (12), 929–941. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUY057>.
- (171) de Lera, Á. R.; Krezel, W.; Rühl, R. An Endogenous Mammalian Retinoid X Receptor Ligand, At Last! *ChemMedChem* **2016**, *11* (10), 1027–1037. <https://doi.org/10.1002/CMDC.201600105>.
- (172) Arnhold, T.; Tzimas, G.; Wittfoht, W.; Plonait, S.; Nau, H. Identification of 9-Cis-Retinoic Acid, 9,13-Di-Cis-Retinoic Acid, and 14-Hydroxy-4,14-Retro-Retinol in Human Plasma after Liver Consumption. *Life Sci* **1996**, *59* (12). [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(96\)00408-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00408-0).
- (173) Ulven, S. M.; Gundersen, T. E.; Sakhi, A. K.; Glover, J. C.; Blomhoff, R. Quantitative Axial Profiles of Retinoic Acid in the Embryonic Mouse Spinal Cord: 9-Cis Retinoic Acid Only Detected after All-Trans-Retinoic Acid Levels Are Super-Elevated Experimentally. *Dev Dyn* **2001**, *222* (3), 341–353. <https://doi.org/10.1002/DVDY.1184>.
- (174) Rühl, R.; Krzyżosiak, A.; Niewiadomska-Cimicka, A.; Rochel, N.; Szeles, L.; Vaz, B.; Wietrzyk-Schindler, M.; Álvarez, S.; Szklenar, M.; Nagy, L.; de Lera, A. R.; Krężel, W. 9-Cis-13,14-Dihydroretinoic Acid Is an Endogenous Retinoid Acting as RXR Ligand in Mice. *PLoS Genet* **2015**, *11* (6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1005213>.
- (175) R, R.; A, K.; A, N.-C.; N, R.; L, S.; B, V.; M, W.-S.; S, Á.; M, S.; L, N.; AR, de L.; W, K. 9-Cis-13,14-Dihydroretinoic Acid Is an Endogenous Retinoid Acting as RXR Ligand in Mice. *PLoS Genet* **2015**, *11* (6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1005213>.
- (176) Schmidt, C. K.; Volland, J.; Hamscher, G.; Nau, H. Characterization of a New Endogenous Vitamin A Metabolite. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* **2002**, *1583* (2), 237–251. [https://doi.org/10.1016/S1388-1981\(02\)00212-3](https://doi.org/10.1016/S1388-1981(02)00212-3).
- (177) Szklenar, M.; Kalkowski, J.; Stangl, V.; Lorenz, M.; Rühl, R. Eicosanoids and Docosanoids in Plasma and Aorta of Healthy and Atherosclerotic Rabbits. *J Vasc Res* **2013**, *50* (5), 372–382. <https://doi.org/10.1159/000350865>.
- (178) Zein Elabdeen, H. R.; Mustafa, M.; Szklenar, M.; Rühl, R.; Ali, R.; Bolstad, A. I. Ratio of Pro-Resolving and Pro-Inflammatory Lipid Mediator Precursors as Potential Markers for Aggressive Periodontitis. *PLoS One* **2013**, *8* (8), e70838. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0070838>.
- (179) Wanders, R. J. A.; Komen, J.; Ferdinandusse, S. Phytanic Acid Metabolism in Health and Disease. *Biochim Biophys Acta* **2011**, *1811* (9), 498–507. <https://doi.org/10.1016/J.BBALIP.2011.06.006>.
- (180) Van Den Brink, D. M.; Wanders, R. J. A. Phytanic Acid: Production from Phytol, Its Breakdown and Role in Human Disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* **2006**, *63* (15), 1752–1765. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5463-y>.

- (181) Zomer, A. W. M.; Van der Burg, B.; Jansen, G. A.; Wanders, R. J. A.; Poll-The, B. T.; Van der Saag, P. T. Pristanic Acid and Phytanic Acid: Naturally Occurring Ligands for the Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α . *J Lipid Res* **2000**, *41* (11), 1801–1807. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)31973-8](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)31973-8).
- (182) Lemotte, P. K.; Keidel, S.; Apfel, C. M. Phytanic Acid Is a Retinoid X Receptor Ligand. *Eur J Biochem* **1996**, *236* (1), 328–333. <https://doi.org/10.1111/J.1432-1033.1996.00328.X>.
- (183) Allen, N. E.; Grace, P. B.; Ginn, A.; Travis, R. C.; Roddam, A. W.; Appleby, P. N.; Key, T. Phytanic Acid: Measurement of Plasma Concentrations by Gas-Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Analysis and Associations with Diet and Other Plasma Fatty Acids. *Br J Nutr* **2008**, *99* (3), 653–659. <https://doi.org/10.1017/S000711450782407X>.
- (184) Al-Dirbashi, O. Y.; Santa, T.; Rashed, M. S.; Al-Hassnan, Z.; Shimozawa, N.; Chedrawi, A.; Jacob, M.; Al-Mokhadab, M. Rapid UPLC-MS/MS Method for Routine Analysis of Plasma Pristanic, Phytanic, and Very Long Chain Fatty Acid Markers of Peroxisomal Disorders. *J Lipid Res* **2008**, *49* (8), 1855–1862. <https://doi.org/10.1194/JLR.D800019-JLR200>.
- (185) Verhoeven, N. M.; Jakobs, C. Human Metabolism of Phytanic Acid and Pristanic Acid. *Prog Lipid Res* **2001**, *40* (6), 453–466. [https://doi.org/10.1016/S0163-7827\(01\)00011-X](https://doi.org/10.1016/S0163-7827(01)00011-X).
- (186) Roca-Saavedra, P.; Mariño-Lorenzo, P.; Miranda, J. M.; Porto-Arias, J. J.; Lamas, A.; Vazquez, B. I.; Franco, C. M.; Cepeda, A. Phytanic Acid Consumption and Human Health, Risks, Benefits and Future Trends: A Review. *Food Chem* **2017**, *221*, 237–247. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2016.10.074>.
- (187) Abdelmagid, S. A.; Clarke, S. E.; Nielsen, D. E.; Badawi, A.; El-Sohemy, A.; Mutch, D. M. Correction: Comprehensive Profiling of Plasma Fatty Acid Concentrations in Young Healthy Canadian Adults. *PLoS One* **2015**, *10* (5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0128167>.
- (188) Abdelmagid, S. A.; Clarke, S. E.; Nielsen, D. E.; Badawi, A.; El-Sohemy, A.; Mutch, D. M.; Ma, D. W. L. Comprehensive Profiling of Plasma Fatty Acid Concentrations in Young Healthy Canadian Adults. *PLoS One* **2015**, *10* (2), e0116195. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0116195>.
- (189) Maoka, T. Carotenoids as Natural Functional Pigments. *J Nat Med* **2020**, *74* (1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/S11418-019-01364-X/FIGURES/15>.
- (190) Eggersdorfer, M.; Wyss, A. Carotenoids in Human Nutrition and Health. *Arch Biochem Biophys* **2018**, *652*, 18–26. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2018.06.001>.
- (191) Sun, J.; Narayanasamy, S.; Curley, R. W.; Harrison, E. H. β -Apo-13-Carotenone Regulates Retinoid X Receptor Transcriptional Activity through Tetramerization of the Receptor. *J Biol Chem* **2014**, *289* (48), 33118–33124. <https://doi.org/10.1074/JBC.M114.610501>.
- (192) Eroglu, A.; Hruszkewycz, D. P.; Curley, R. W.; Harrison, E. H. The Eccentric Cleavage Product of β -Carotene, β -Apo-13-Carotenone, Functions as an Antagonist of RXR α . *Arch Biochem Biophys* **2010**, *504* (1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2010.07.025>.

- (193) Harrison, E. H.; Quadro, L. Apocarotenoids: Emerging Roles in Mammals. *Annu Rev Nutr* **2018**, *38*, 153–172. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NUTR-082117-051841>.
- (194) Cooperstone, J. L.; Riedl, K. M.; Cichon, M. J.; Francis, D. M.; Curley, R. W.; Schwartz, S. J.; Novotny, J. A.; Harrison, E. H. Carotenoids and Apo-Carotenoids in Human Plasma after Continued Consumption of High β -Carotene or High Lycopene Tomato Juice. *The FASEB Journal* **31**, 635.13–635.13. https://doi.org/10.1096/FASEBJ.31.1_SUPPLEMENT.635.13.
- (195) Ziouzenkova, O.; Orasanu, G.; Sukhova, G.; Lau, E.; Berger, J. P.; Tang, G.; Krinsky, N. I.; Dolnikowski, G. G.; Plutzky, J. Asymmetric Cleavage of Beta-Carotene Yields a Transcriptional Repressor of Retinoid X Receptor and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Responses. *Mol Endocrinol* **2007**, *21* (1), 77–88. <https://doi.org/10.1210/ME.2006-0225>.
- (196) Lee, C. M.; Boileau, A. C.; Boileau, T. W. M.; Williams, A. W.; Swanson, K. S.; Heintz, K. A.; Erdman, J. W. Review of Animal Models in Carotenoid Research. *J Nutr* **1999**, *129* (12), 2271–2277. <https://doi.org/10.1093/JN/129.12.2271>.
- (197) Von Lintig, J. Colors with Functions: Elucidating the Biochemical and Molecular Basis of Carotenoid Metabolism. *Annu Rev Nutr* **2010**, *30*, 35–56. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NUTR-080508-141027>.
- (198) Guillaume, F. C.; Gilles, C.; Bruno, H.; Marti, D. G.; Chassagne, F.; Cabanac, Á. G.; Hubert, Á. G.; Marti, Á. G.; David, B. The Landscape of Natural Product Diversity and Their Pharmacological Relevance from a Focus on the Dictionary of Natural Products®. *Phytochemistry Reviews* **2019**, *18* (3), 601–622. <https://doi.org/10.1007/S11101-019-09606-2>.
- (199) Jung, C. G.; Horike, H.; Cha, B. Y.; Uhm, K. O.; Yamauchi, R.; Yamaguchi, T.; Hosono, T.; Iida, K.; Woo, J. T.; Michikawa, M. Honokiol Increases ABCA1 Expression Level by Activating Retinoid X Receptor Beta. *Biol Pharm Bull* **2010**, *33* (7), 1105–1111. <https://doi.org/10.1248/BPB.33.1105>.
- (200) Atanasov, A. G.; Wang, J. N.; Gu, S. P.; Bu, J.; Kramer, M. P.; Baumgartner, L.; Fakhrudin, N.; Ladurner, A.; Malainer, C.; Vuorinen, A.; Noha, S. M.; Schwaiger, S.; Rollinger, J. M.; Schuster, D.; Stuppner, H.; Dirsch, V. M.; Heiss, E. H. Honokiol: A Non-Adipogenic PPAR γ Agonist from Nature. *Biochim Biophys Acta* **2013**, *1830* (10), 4813–4819. <https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2013.06.021>.
- (201) Park, E. J.; Kondratyuk, T. P.; Morrell, A.; Kiselev, E.; Conda-Sheridan, M.; Cushman, M.; Ahn, S.; Choi, Y.; White, J. J.; van Breemen, R. B.; Pezzuto, J. M. Induction of Retinoid X Receptor Activity and Consequent Upregulation of P21WAF1/CIP1 by Indenoisoquinolines in MCF7 Cells. *Cancer Prev Res (Phila)* **2011**, *4* (4), 592–607. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0004>.
- (202) Rauf, A.; Olatunde, A.; Imran, M.; Alhumaydhi, F. A.; Aljohani, A. S. M.; Khan, S. A.; Uddin, M. S.; Mitra, S.; Emran, T. bin; Khayrullin, M.; Rebezov, M.; Kamal, M. A.; Shariati, M. A. Corrigendum to “Honokiol: A Review of Its Pharmacological Potential and Therapeutic Insights” [Phytomedicine, 153647] (Phytomedicine (2021) 90, (S0944711321001902), (10.1016/j.phymed.2021.153647)). *Phytomedicine* **2021**, *92*. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153769>.
- (203) Rauf, A.; Olatunde, A.; Imran, M.; Alhumaydhi, F. A.; Aljohani, A. S. M.; Khan, S. A.; Uddin, M. S.; Mitra, S.; Emran, T. bin; Khayrullin, M.; Rebezov, M.; Kamal, M. A.;

- Shariati, M. A. Honokiol: A Review of Its Pharmacological Potential and Therapeutic Insights. *Phytomedicine* **2021**, *90*. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2021.153647>.
- (204) Scheepstra, M.; Nieto, L.; Hirsch, A. K. H.; Fuchs, S.; Leysen, S.; Lam, C. V.; in het Panhuis, L.; van Boeckel, C. A. A.; Wienk, H.; Boelens, R.; Ottmann, C.; Milroy, L. G.; Brunsveld, L. A Natural-Product Switch for a Dynamic Protein Interface. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (25), 6443–6448. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201403773>.
- (205) Zhang, H.; Xu, X.; Chen, L.; Chen, J.; Hu, L.; Jiang, H.; Shen, X. Molecular Determinants of Magnolol Targeting Both RXR α and PPAR γ . *PLoS One* **2011**, *6* (11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0028253>.
- (206) Zhang, H.; Xu, X.; Chen, L.; Chen, J.; Hu, L.; Jiang, H.; Shen, X. Molecular Determinants of Magnolol Targeting Both RXR α and PPAR γ . *PLoS One* **2011**, *6* (11), e28253. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0028253>.
- (207) Wang, B.; Zhou, T. Y.; Nie, C. H.; Wan, D. L.; Zheng, S. Sen. Bigelovin, a Sesquiterpene Lactone, Suppresses Tumor Growth through Inducing Apoptosis and Autophagy via the Inhibition of MTOR Pathway Regulated by ROS Generation in Liver Cancer. *Biochem Biophys Res Commun* **2018**, *499* (2), 156–163. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2018.03.091>.
- (208) Li, M.; Yue, G. G. L.; Song, L. H.; Huang, M. B.; Lee, J. K. M.; Tsui, S. K. W.; Fung, K. P.; Tan, N. H.; Lau, C. B. S. Natural Small Molecule Bigelovin Suppresses Orthotopic Colorectal Tumor Growth and Inhibits Colorectal Cancer Metastasis via IL6/STAT3 Pathway. *Biochem Pharmacol* **2018**, *150*, 191–201. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2018.02.017>.
- (209) Zhang, H.; Li, L.; Chen, L.; Hu, L.; Jiang, H.; Shen, X. Structure Basis of Bigelovin as a Selective RXR Agonist with a Distinct Binding Mode. *J Mol Biol* **2011**, *407* (1), 13–20. <https://doi.org/10.1016/J.JMB.2011.01.032>.
- (210) Zhang, H.; Li, L.; Chen, L.; Hu, L.; Jiang, H.; Shen, X. Structure Basis of Bigelovin as a Selective RXR Agonist with a Distinct Binding Mode. *J Mol Biol* **2011**, *407* (1), 13–20. <https://doi.org/10.1016/J.JMB.2011.01.032>.
- (211) Nakashima, K. I.; Murakami, T.; Tanabe, H.; Inoue, M. Identification of a Naturally Occurring Retinoid X Receptor Agonist from Brazilian Green Propolis. *Biochim Biophys Acta* **2014**, *1840* (10), 3034–3041. <https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2014.06.011>.
- (212) Zhang, H.; Zhou, R.; Li, L.; Chen, J.; Chen, L.; Li, C.; Ding, H.; Yu, L.; Hu, L.; Jiang, H.; Shen, X. Danthron Functions as a Retinoic X Receptor Antagonist by Stabilizing Tetramers of the Receptor. *J Biol Chem* **2011**, *286* (3), 1868–1875. <https://doi.org/10.1074/JBC.M110.166215>.
- (213) Zhang, H.; Chen, L.; Chen, J.; Jiang, H.; Shen, X. Structural Basis for Retinoic X Receptor Repression on the Tetramer. *J Biol Chem* **2011**, *286* (28), 24593–24598. <https://doi.org/10.1074/JBC.M111.245498>.
- (214) Wang, R.; Zang, P.; Chen, J.; Wu, F.; Zheng, Z.; Ma, J.; Yang, C.; Du, H. Gut Microbiota Play an Essential Role in the Antidiabetic Effects of Rhein. *Evid Based Complement Alternat Med* **2018**, *2018*. <https://doi.org/10.1155/2018/6093282>.

- (215) Zhou, R.; Wang, L.; Xu, X.; Chen, J.; Hu, L. H.; Chen, L. L.; Shen, X. Danthron Activates AMP-Activated Protein Kinase and Regulates Lipid and Glucose Metabolism in Vitro. *Acta Pharmacol Sin* **2013**, *34* (8), 1061–1069. <https://doi.org/10.1038/APS.2013.39>.
- (216) Merk, D.; Grisoni, F.; Friedrich, L.; Gelzinyte, E.; Schneider, G. Scaffold Hopping from Synthetic RXR Modulators by Virtual Screening and de Novo Design. *Medchemcomm* **2018**, *9* (8), 1289–1292. <https://doi.org/10.1039/C8MD00134K>.
- (217) Merk, D.; Grisoni, F.; Friedrich, L.; Schneider, G. Tuning Artificial Intelligence on the de Novo Design of Natural-Product-Inspired Retinoid X Receptor Modulators. *Communications Chemistry* **2018**, *1* (1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s42004-018-0068-1>.
- (218) Dietz, B. M.; Mahady, G. B.; Pauli, G. F.; Farnsworth, N. R. Valerian Extract and Valerenic Acid Are Partial Agonists of the 5-HT_{5a} Receptor in Vitro. *Brain Res Mol Brain Res* **2005**, *138* (2), 191. <https://doi.org/10.1016/J.MOLBRAINRES.2005.04.009>.
- (219) Lu, Q.; Ding, Y.; Li, Y.; Lu, Q. 5-HT Receptor Agonist Valerenic Acid Enhances the Innate Immunity Signal and Suppresses Glioblastoma Cell Growth and Invasion. *Int J Biol Sci* **2020**, *16* (12), 2104. <https://doi.org/10.7150/IJBS.44906>.
- (220) Kopp, S.; Baur, R.; Sigel, E.; Möhler, H.; Altmann, K. H. Highly Potent Modulation of GABA(A) Receptors by Valerenic Acid Derivatives. *ChemMedChem* **2010**, *5* (5), 678–681. <https://doi.org/10.1002/CMDC.201000062>.
- (221) Egea, P. F.; Mitschler, A.; Rochel, N.; Ruff, M.; Chambon, P.; Moras, D. Crystal Structure of the Human RXR α Ligand-Binding Domain Bound to Its Natural Ligand: 9-Cis Retinoic Acid. *EMBO J* **2000**, *19* (11), 2592. <https://doi.org/10.1093/EMBOJ/19.11.2592>.
- (222) Menéndez-Gutiérrez, M. P.; Röszer, T.; Fuentes, L.; Núñez, V.; Escolano, A.; Redondo, J. M.; de Clerck, N.; Metzger, D.; Valledor, A. F.; Ricote, M. Retinoid X Receptors Orchestrate Osteoclast Differentiation and Postnatal Bone Remodeling. *J Clin Invest* **2015**, *125* (2), 809–823. <https://doi.org/10.1172/JCI77186>.
- (223) Koch, S. S. C.; Dardashti, L. J.; Hebert, J. J.; White, S. K.; Croston, G. E.; Flatten, K. S.; Heyman, R. A.; Nadzan, A. M. Identification of the First Retinoid X Receptor Homodimer Antagonist. *J Med Chem* **1996**, *39* (17), 3229–3234. <https://doi.org/10.1021/JM960311D>.
- (224) Sato, Y.; Ramalanjaona, N.; Huet, T.; Potier, N.; Osz, J.; Antony, P.; Peluso-Iltis, C.; Poussin-Courmontagne, P.; Ennifar, E.; Mély, Y.; Dejaegere, A.; Moras, D.; Rochel, N. The “Phantom Effect” of the Retinoid LG100754: Structural and Functional Insights. *PLoS One* **2010**, *5* (11), e15119. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0015119>.
- (225) Vaezi, M. F.; Alam, M.; Sani, B. P.; Rogers, T. S.; Simpson-Herren, L.; Wille, J. J.; Hill, D. L.; Doran, T. I.; Brouillette, W. J.; Muccio, D. D. A Conformationally Defined 6-s-Trans-Retinoic Acid Isomer: Synthesis, Chemopreventive Activity, and Toxicity. *J Med Chem* **1994**, *37* (26), 4499–4507. https://doi.org/10.1021/JM00052A009/ASSET/JM00052A009.FP.PNG_V03.
- (226) Muccio, D. D.; Brouillette, W. J.; Breitman, T. R.; Taimi, M.; Emanuel, P. D.; Zhang, X. K.; Chen, G. Q.; Sani, B. P.; Venepally, P.; Reddy, L.; Alam, M.; Simpson-Herren, L.; Hill, D. L. Conformationally Defined Retinoic Acid Analogues. 4. Potential New Agents

- for Acute Promyelocytic and Juvenile Myelomonocytic Leukemias. *J Med Chem* **1998**, *41* (10), 1679–1687. <https://doi.org/10.1021/JM970635H>.
- (227) Kolesar, J. M.; Hoel, R.; Pomplun, M.; Havighurst, T.; Stublaski, J.; Wollmer, B.; Krontiras, H.; Brouillette, W.; Muccio, D.; Kim, K.; Grubbs, C. J.; Bailey, H. E. A Pilot, First-in-Human, Pharmacokinetic Study of 9cUAB30 in Healthy Volunteers. *Cancer Prev Res (Phila)* **2010**, *3* (12), 1565. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0149>.
- (228) Kapetanovic, I. M.; Horn, T. L.; Johnson, W. D.; Cwik, M. J.; Detrisac, C. J.; McCormick, D. L. Murine Oncogenicity and Pharmacokinetics Studies of 9-Cis-UAB30, an RXR Agonist, for Breast Cancer Chemoprevention. *Int J Toxicol* **2010**, *29* (2), 157–164. <https://doi.org/10.1177/1091581809360070>.
- (229) Vuligonda, V.; Lin, Y.; Chandraratna, R. A. S. Synthesis of Highly Potent RXR-Specific Retinoids: The Use of a Cyclopropyl Group as a Double Bond Isostere. *Bioorg Med Chem Lett* **1996**, *6* (2), 213–218. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(95\)00588-K](https://doi.org/10.1016/0960-894X(95)00588-K).
- (230) Haffner, C. D.; Lenhard, J. M.; Miller, A. B.; McDougald, D. L.; Dwornik, K.; Ittoop, O. R.; Gampe, R. T.; Xu, H. E.; Blanchard, S.; Montana, V. G.; Consler, T. G.; Bledsoe, R. K.; Ayscue, A.; Croom, D. Structure-Based Design of Potent Retinoid X Receptor α Agonists. *J Med Chem* **2004**, *47* (8), 2010–2029. <https://doi.org/10.1021/JM030565G/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JM030565GN00001.GIF>.
- (231) Leibowitz, M. D.; Ardecky, R. J.; Boehm, M. F.; Broderick, C. L.; Carfagna, M. A.; Crombie, D. L.; D'Arrigo, J.; Etgen, G. J.; Faul, M. M.; Grese, T. A.; Havel, H.; Hein, N. I.; Heyman, R. A.; Jolley, D.; Klausning, K.; Liu, S.; Mais, D. E.; Mapes, C. M.; Marschke, K. B.; Michellys, P. Y.; Montrose-Rafizadeh, C.; Ogilvie, K. M.; Pascual, B.; Rungta, D.; Tyhonas, J. S.; Urcan, M. S.; Wardlow, M.; Yumibe, N.; Reifel-Miller, A. Biological Characterization of a Heterodimer-Selective Retinoid X Receptor Modulator: Potential Benefits for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Endocrinology* **2006**, *147* (2), 1044–1053. <https://doi.org/10.1210/EN.2005-0690>.
- (232) Santín, E. P.; Germain, P.; Quillard, F.; Khanwalkar, H.; Rodríguez-Barrios, F.; Gronemeyer, H.; de Lera, Á. R.; Bourguet, W. Modulating Retinoid X Receptor with a Series of (E)-3-[4-Hydroxy-3-(3-Alkoxy-5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-2-Yl)Phenyl]Acrylic Acids and Their 4-Alkoxy Isomers. *J Med Chem* **2009**, *52* (10), 3150–3158. <https://doi.org/10.1021/JM900096Q>.
- (233) Nahoum, V.; Pérez, E.; Germain, P.; Rodríguez-Barrios, F.; Manzo, F.; Kammerer, S.; Lemaire, G.; Hirsch, O.; Royer, C. A.; Gronemeyer, H.; de Lera, A. R.; Bourguet, W. Modulators of the Structural Dynamics of the Retinoid X Receptor to Reveal Receptor Function. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2007**, *104* (44), 17323–17328. https://doi.org/10.1073/PNAS.0705356104/SUPPL_FILE/05356FIG10.PDF.
- (234) Sun, J.; Narayanasamy, S.; Curley, R. W.; Harrison, E. H. β -Apo-13-Carotenone Regulates Retinoid X Receptor Transcriptional Activity through Tetramerization of the Receptor. *J Biol Chem* **2014**, *289* (48), 33118–33124. <https://doi.org/10.1074/JBC.M114.610501>.
- (235) Takamatsu, K.; Takano, A.; Yakushiji, N.; Morishita, K. I.; Matsuura, N.; Makishima, M.; Ali, H. I.; Akaho, E.; Tai, A.; Sasaki, K.; Kakuta, H. Reduction of Lipophilicity at the Lipophilic Domain of RXR Agonists Enables Production of Subtype Preference:

- RXR α -Preferential Agonist Possessing a Sulfonamide Moiety. *ChemMedChem* **2008**, 3 (3), 454–460. <https://doi.org/10.1002/CMDC.200700265>.
- (236) Takamatsu, K.; Takano, A.; Yakushiji, N.; Morohashi, K.; Morishita, K.; Matsuura, N.; Makishima, M.; Tai, A.; Sasaki, K.; Kakuta, H. The First Potent Subtype-Selective Retinoid X Receptor (RXR) Agonist Possessing a 3-Isopropoxy-4-Isopropylphenylamino Moiety, NEt-3IP (RXR α /Beta-Dual Agonist). *ChemMedChem* **2008**, 3 (5), 780–787. <https://doi.org/10.1002/CMDC.200700313>.
- (237) Kawata, K.; Morishita, K. I.; Nakayama, M.; Yamada, S.; Kobayashi, T.; Furusawa, Y.; Arimoto-Kobayashi, S.; Oohashi, T.; Makishima, M.; Naitou, H.; Ishitsubo, E.; Tokiwa, H.; Tai, A.; Kakuta, H. RXR Partial Agonist Produced by Side Chain Repositioning of Alkoxy RXR Full Agonist Retains Antitype 2 Diabetes Activity without the Adverse Effects. *J Med Chem* **2015**, 58 (2), 912–926. https://doi.org/10.1021/JM501863R/SUPPL_FILE/JM501863R_SI_002.CSV.
- (238) Ohsawa, F.; Yamada, S.; Yakushiji, N.; Shinozaki, R.; Nakayama, M.; Kawata, K.; Hagaya, M.; Kobayashi, T.; Kohara, K.; Furusawa, Y.; Fujiwara, C.; Ohta, Y.; Makishima, M.; Naitou, H.; Tai, A.; Yoshikawa, Y.; Yasui, H.; Kakuta, H. Mechanism of Retinoid X Receptor Partial Agonistic Action of 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-Tetrahydro-2-Naphthyl)-1H-Benzotriazole-5-Carboxylic Acid and Structural Development to Increase Potency. *J Med Chem* **2013**, 56 (5), 1865–1877. <https://doi.org/10.1021/JM400033F>.
- (239) Kakuta, H.; Yakushiji, N.; Shinozaki, R.; Ohsawa, F.; Yamada, S.; Ohta, Y.; Kawata, K.; Nakayama, M.; Hagaya, M.; Fujiwara, C.; Makishima, M.; Uno, S.; Tai, A.; Maehara, A.; Nakayama, M.; Oohashi, T.; Yasui, H.; Yoshikawa, Y. RXR Partial Agonist CBt-PMN Therapeutic Effects on Type 2 Diabetes without the Side Effects of RXR Full Agonists. *ACS Med Chem Lett* **2012**, 3 (5), 427. <https://doi.org/10.1021/ML300055N>.
- (240) Miyashita, Y.; Numoto, N.; Arulmozhiraja, S.; Nakano, S.; Matsuo, N.; Shimizu, K.; Shibahara, O.; Fujihara, M.; Kakuta, H.; Ito, S.; Ikura, T.; Ito, N.; Tokiwa, H. Dual Conformation of the Ligand Induces the Partial Agonistic Activity of Retinoid X Receptor α (RXR α). *FEBS Lett* **2019**, 593 (2), 242–250. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13301>.
- (241) Wallén-Mackenzie, Å.; de Urquiza, A. M.; Petersson, S.; Rodriguez, F. J.; Friling, S.; Wagner, J.; Ordentlich, P.; Lengqvist, J.; Heyman, R. A.; Arenas, E.; Perlmann, T. Nurr1-RXR Heterodimers Mediate RXR Ligand-Induced Signaling in Neuronal Cells. *Genes Dev* **2003**, 17 (24), 3036. <https://doi.org/10.1101/GAD.276003>.
- (242) Pollinger, J.; Gellrich, L.; Schierle, S.; Kilu, W.; Schmidt, J.; Kalinowsky, L.; Ohrndorf, J.; Kaiser, A.; Heering, J.; Proschak, E.; Merk, D. Tuning Nuclear Receptor Selectivity of Wy14,643 towards Selective Retinoid X Receptor Modulation. *J Med Chem* **2019**, 62 (4), 2112–2126. <https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.8B01848>.
- (243) Umemiya, H.; Fukasawa, H.; Ebisawa, M.; Eyrolles, L.; Kawachi, E.; Eisenmann, G.; Gronemeyer, H.; Hashimoto, Y.; Shudo, K.; Kagechika, H. Regulation of Retinoid Actions by Diazepinylbenzoic Acids. 1 Retinoid Synergists Which Activate the RXR–RAR Heterodimers. *J Med Chem* **1997**, 40 (26), 4222–4234. <https://doi.org/10.1021/JM9704309>.
- (244) Kagechika, H.; Shudo, K. Synthetic Retinoids: Recent Developments Concerning Structure and Clinical Utility. *J Med Chem* **2005**, 48 (19), 5875–5883. <https://doi.org/10.1021/JM0581821>.

- (245) Ebisawa, M.; Umemiya, H.; Ohta, K.; Fukasawa, H.; Kawachi, E.; Christoffel, G.; Gronemeyer, H.; Tsuji, M.; Hashimoto, Y.; Shudo, K.; Kagechika, H. Retinoid X Receptor-Antagonistic Diazepinylbenzoic Acids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **1999**, *47* (12), 1778–1786. <https://doi.org/10.1248/CPB.47.1778>.
- (246) Shulman, A. I.; Larson, C.; Mangelsdorf, D. J.; Ranganathan, R. Structural Determinants of Allosteric Ligand Activation in RXR Heterodimers. *Cell* **2004**, *116* (3), 417–429. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00119-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00119-9).
- (247) Katsila, T.; Spyroulias, G. A.; Patrinos, G. P.; Matsoukas, M. T. Computational Approaches in Target Identification and Drug Discovery. *Comput Struct Biotechnol J* **2016**, *14*, 177. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2016.04.004>.
- (248) Sliwoski, G.; Kothiwale, S.; Meiler, J.; Lowe, E. W. Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacol Rev* **2014**, *66* (1), 334–395. <https://doi.org/10.1124/PR.112.007336>.
- (249) Merk, D.; Grisoni, F.; Friedrich, L.; Gelzinyte, E.; Schneider, G. Computer-Assisted Discovery of Retinoid X Receptor Modulating Natural Products and Isofunctional Mimetics. *J Med Chem* **2018**, *61* (12), 5442–5447. https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.8B00494/SUPPL_FILE/JM8B00494_SI_002.CSV.
- (250) Pollinger, J.; Schierle, S.; Gellrich, L.; Ohrndorf, J.; Kaiser, A.; Heitel, P.; Chaikuad, A.; Knapp, S.; Merk, D. A Novel Biphenyl-Based Chemotype of Retinoid X Receptor Ligands Enables Subtype and Heterodimer Preferences. *ACS Med Chem Lett* **2019**, *10* (9), 1346–1352. https://doi.org/10.1021/ACSMEDCHEMLETT.9B00306/ASSET/IMAGES/LARGE/ML9B00306_0004.JPEG.
- (251) Schierle, S.; Chaikuad, A.; Lillich, F. F.; Ni, X.; Woltersdorf, S.; Schallmayer, E.; Renelt, B.; Ronchetti, R.; Knapp, S.; Proschak, E.; Merk, D. Oxaprozin Analogues as Selective RXR Agonists with Superior Properties and Pharmacokinetics. *J Med Chem* **2021**, *64* (8), 5123–5136. https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.1C00235/SUPPL_FILE/JM1C00235_SI_003.PDF.
- (252) Conda-Sheridan, M.; Park, E. J.; Beck, D. E.; Reddy, P. V. N.; Nguyen, T. X.; Hu, B.; Chen, L.; White, J. J.; van Breemen, R. B.; Pezzuto, J. M.; Cushman, M. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Indenoisoquinoline Rexinoids with Chemopreventive Potential. *J Med Chem* **2013**, *56* (6), 2581–2605. https://doi.org/10.1021/JM400026K/ASSET/IMAGES/LARGE/JM-2013-00026K_0012.JPEG.
- (253) Dawson, M. I.; Ye, M.; Cao, X.; Farhana, L.; Hu, Q. Y.; Zhao, Y.; Xu, P.; Kiselyuk, A.; Correa, R. G.; Yang, L.; Hou, T.; Reed, J. C.; Itkin-Ansari, P.; Levine, F.; Sanner, M. F.; Fontana, J. A.; Zhang, X. K. Derivation of a Retinoid X Receptor Scaffold from Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Ligand 1-Di(1H-Indol-3-Yl)methyl-4-Trifluoromethylbenzene. *ChemMedChem* **2009**, *4* (7), 1106–1119. <https://doi.org/10.1002/CMDC.200800447>.
- (254) Chen, F.; Liu, J.; Huang, M.; Hu, M.; Su, Y.; Zhang, X. K. Identification of a New RXR α Antagonist Targeting the Coregulator-Binding Site. *ACS Med Chem Lett* **2014**, *5* (7), 736–741. https://doi.org/10.1021/ML5000405/SUPPL_FILE/ML5000405_SI_001.PDF.

- (255) Xu, D.; Guo, S.; Chen, Z.; Bao, Y.; Huang, F.; Xu, D.; Zhang, X.; Zeng, Z.; Zhou, H.; Zhang, X.; Su, Y. Binding Characterization, Synthesis and Biological Evaluation of RXR α Antagonists Targeting the Coactivator Binding Site. *Bioorg Med Chem Lett* **2016**, *26* (16), 3846–3849. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2016.07.027>.
- (256) Zhou, H.; Liu, W.; Su, Y.; Wei, Z.; Liu, J.; Kolluri, S. K.; Wu, H.; Cao, Y.; Chen, J.; Wu, Y.; Yan, T.; Cao, X.; Gao, W.; Molotkov, A.; Jiang, F.; Li, W. G.; Lin, B.; Zhang, H. P.; Yu, J.; Luo, S. P.; Zeng, J. Z.; Duester, G.; Huang, P. Q.; Zhang, X. K. NSAID Sulindac and Its Analogs Bind RXR α and Inhibit RXR α -Dependent AKT Signaling. *Cancer Cell* **2010**, *17* (6), 560. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2010.04.023>.
- (257) Chen, L.; Wang, Z. G.; Aleshin, A. E.; Chen, F.; Chen, J.; Jiang, F.; Alitongbieke, G.; Zeng, Z.; Ma, Y.; Huang, M.; Zhou, H.; Cadwell, G.; Zheng, J. F.; Huang, P. Q.; Liddington, R. C.; Zhang, X. K.; Su, Y. Sulindac-Derived RXR α Modulators Inhibit Cancer Cell Growth by Binding to a Novel Site. *Chem Biol* **2014**, *21* (5), 596–607. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMBIOL.2014.02.017>.
- (258) Assaf, C.; Bagot, M.; Dummer, R.; Duvic, M.; Gniadecki, R.; Knobler, R.; Ranki, A.; Schwandt, P.; Whittaker, S. Minimizing Adverse Side-Effects of Oral Bexarotene in Cutaneous T-Cell Lymphoma: An Expert Opinion. *Br J Dermatol* **2006**, *155* (2), 261–266. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2006.07329.X>.
- (259) Heitel, P.; Gellrich, L.; Kalinowsky, L.; Heering, J.; Kaiser, A.; Ohrndorf, J.; Proschak, E.; Merk, D. Computer-Assisted Discovery and Structural Optimization of a Novel Retinoid X Receptor Agonist Chemotype. *ACS Med. Chem. Lett* **2019**, *10*, 51. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.8b00551>.
- (260) Adouvi, G.; Isigkeit, L.; López-García, Ú.; Chaikuad, A.; Marschner, J. A.; Schubert-Zsilavec, M.; Merk, D. Rational Design of a New RXR Agonist Scaffold Enabling Single-Subtype Preference for RXR α , RXR β , and RXR γ . *J Med Chem* **2023**, *66* (1), 333–344. https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.2C01266/SUPPL_FILE/JM2C01266_SI_003.ZIP.
- (261) Tetko, I. V.; Tanchuk, V. Y. Application of Associative Neural Networks for Prediction of Lipophilicity in ALOGPS 2.1 Program. *J Chem Inf Comput Sci* **2002**, *42* (5), 1136–1145. <https://doi.org/10.1021/CI025515J>.
- (262) *Molecular Operating Environment (MOE) | MOEsaic | PSILO*. <https://www.chemcomp.com/Products.htm> (accessed 2023-04-17).
- (263) Korb, O.; Stützle, T.; Exner, T. E. PLANTS: Application of Ant Colony Optimization to Structure-Based Drug Design. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* **2006**, *4150 LNCS*, 247–258. https://doi.org/10.1007/11839088_22.
- (264) Trott, O.; Olson, A. J. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization and Multithreading. *J Comput Chem* **2010**, *31* (2), 455. <https://doi.org/10.1002/JCC.21334>.
- (265) Boerma, L. J.; Xia, G.; Qui, C.; Cox, B. D.; Chalmers, M. J.; Smith, C. D.; Lobo-Ruppert, S.; Griffin, P. R.; Muccio, D. D.; Renfrow, M. B. Defining the Communication between Agonist and Coactivator Binding in the Retinoid X Receptor α Ligand Binding Domain. *J Biol Chem* **2014**, *289* (2), 814. <https://doi.org/10.1074/JBC.M113.476861>.

- (266) Wolbank, S.; Stadler, G.; Peterbauer, A.; Gillich, A.; Karbiener, M.; Streubel, B.; Wieser, M.; Katinger, H.; Van Griensven, M.; Redl, H.; Gabriel, C.; Grillari, J.; Grillari-Voglauer, R. Telomerase Immortalized Human Amnion- and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: Maintenance of Differentiation and Immunomodulatory Characteristics. *Tissue Eng Part A* **2009**, *15* (7), 1843–1854. <https://doi.org/10.1089/TEN.TEA.2008.0205>.
- (267) Wolbank, S.; Peterbauer, A.; Fahrner, M.; Hennerbichler, S.; Van Griensven, M.; Stadler, G.; Redl, H.; Gabriel, C. Dose-Dependent Immunomodulatory Effect of Human Stem Cells from Amniotic Membrane: A Comparison with Human Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue. *Tissue Eng* **2007**, *13* (6), 1173–1183. <https://doi.org/10.1089/TEN.2006.0313>.
- (268) Cristancho, A. G.; Lazar, M. A. Forming Functional Fat: A Growing Understanding of Adipocyte Differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2011**, *12* (11), 722–734. <https://doi.org/10.1038/NRM3198>.
- (269) Uhlén, M.; Fagerberg, L.; Hallström, B. M.; Lindskog, C.; Oksvold, P.; Mardinoglu, A.; Sivertsson, Å.; Kampf, C.; Sjöstedt, E.; Asplund, A.; Olsson, I. M.; Edlund, K.; Lundberg, E.; Navani, S.; Szgyarto, C. A. K.; Odeberg, J.; Djureinovic, D.; Takanen, J. O.; Hober, S.; Alm, T.; Edqvist, P. H.; Berling, H.; Tegel, H.; Mulder, J.; Rockberg, J.; Nilsson, P.; Schwenk, J. M.; Hamsten, M.; Von Feilitzen, K.; Forsberg, M.; Persson, L.; Johansson, F.; Zwahlen, M.; Von Heijne, G.; Nielsen, J.; Pontén, F. Proteomics. Tissue-Based Map of the Human Proteome. *Science* **2015**, *347* (6220). <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1260419>.
- (270) Wolbank, S.; Stadler, G.; Peterbauer, A.; Gillich, A.; Karbiener, M.; Streubel, B.; Wieser, M.; Katinger, H.; Van Griensven, M.; Redl, H.; Gabriel, C.; Grillari, J.; Grillari-Voglauer, R. Telomerase Immortalized Human Amnion- and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: Maintenance of Differentiation and Immunomodulatory Characteristics. *Tissue Eng Part A* **2009**, *15* (7), 1843. <https://doi.org/10.1089/TEN.TEA.2008.0205>.
- (271) Brink, T. Ten; Exner, T. E. Influence of Protonation, Tautomeric, and Stereoisomeric States on Protein-Ligand Docking Results. *J Chem Inf Model* **2009**, *49* (6), 1535–1546. <https://doi.org/10.1021/CI800420Z>.
- (272) Eberhardt, J.; Santos-Martins, D.; Tillack, A. F.; Forli, S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J Chem Inf Model* **2021**, *61* (8), 3891–3898. https://doi.org/10.1021/ACS.JCIM.1C00203/SUPPL_FILE/CI1C00203_SI_002.ZIP.

8. Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde im Juni 2023 vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen. Sie wäre ohne die vielfältige Unterstützung, die ich von mehreren Seiten erhalten habe, nicht zustande gekommen. Ich möchte mich an dieser Stelle für diese Unterstützung sehr herzlich bedanken.

Mein Dank geht zuallererst an meinen Doktorvater Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz, der an mich und meine Arbeit von Anfang an geglaubt hat und mich nicht nur fachlich, sondern auch persönlich stets unterstützt hat. Ich danke sehr herzlich Prof. Dr. Eugen Proschak, der meine Dissertation als Zweitgutachter betreut hat.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Daniel Merk, der maßgeblich zum erfolgreichen Abschluss meiner Promotion beitrug. Seine fachliche Unterstützung und konstruktive Anregungen bildeten zweifellos das Fundament meiner erfolgreichen Promotion.

Ich danke vielmals Dr. Mario Wurglics für die tatkräftige Unterstützung meiner Promotion, insbesondere in der Corona Zeit. Er sorgte stets organisatorisch dafür, dass meiner Promotion nichts im Weg steht.

Ich bedanke mich ausdrücklich bei der Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit für die finanzielle und ideelle Förderung meiner Promotion aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. Ich danke sehr meiner Sachbearbeiterin Claudia Junge für die sorgfältige Bearbeitung meiner Anträge und die Hilfsbereitschaft, insbesondere für die außergewöhnliche Verlängerung meines Stipendiums um bis zu dreieinhalb Jahre. In diesem Zusammenhang danke ich auch meinen Vertrauensdozenten Prof. Dr. Albrecht Cordes für die freundlichen Gespräche und die sehr wohlwollenden Berichterstattungen an die Stiftung.

Ich danke sehr herzlich allen meinen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Schubert-Zsilavecz für die tolle gemeinsame Zeit, die ich dank ihrer offenen und freundlichen Art in der Arbeitsgruppe verbringen durfte. Danke an Astrid Kaiser, Annette Kärcher, Silvia Arifi, Laura Isigkeit, Alisa Lang, Julia Ohrndorf, Dr. Pascal Heitel, Daniel Zaienne und Espen Schallmayer. Ich danke besonders Laura Isigkeit für die Durchführung der Docking Experimente.

Ich bedanke mich auch bei meinen Arbeitskolleginnen und -kollegen der Apotheke im Hauptbahnhof, die mich während der Promotion unterstützt haben, insbesondere Markus Rödder, Gisela Paradeiser, Dr. Otmar Pfaff, Petra Siebelds, Silgrid Pilz, Stella Nessar und Ute Theobald. Der regelmäßige Austausch über mein Promotionsthema half mir, das Thema aus anderer Perspektive zu betrachten und besser erklären zu können. Der freundliche Umgang miteinander trug wesentlich zu meinem Wohlbefinden in der Arbeit und der Promotionszeit bei.

Ich danke sehr herzlich meiner Familie für die unschätzbare Unterstützung meiner Promotion, insbesondere in den schwierigen Zeiten. Ich danke vor allem meinem Vater Antoine Adouvi für die tatkräftige Unterstützung meiner Promotion trotz seines nichtakademischen Hintergrunds. Danke dir Papa vom ganzen Herzen für alles, was du als fürsorglicher Vater für mich je getan hast. Ich habe dir mehr als meine akademische Bildung zu verdanken.

Ich danke Tila Farzan, Nazila Farzan, Rosella Serembe, Sabine Albrecht und Claudia Bräuner für die freundliche Unterstützung und die netten Gespräche während meiner Promotionszeit.

Allen meinen Freunden möchte ich vielmals für die bedingungslose Unterstützung danken.

Schließlich möchte ich mich bei allen Menschen, die in irgendeiner Weise zum erfolgreichen Abschluss meiner Promotion beigetragen haben, herzlich bedanken.

9. Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit, dass ich mich bisher keiner Doktorprüfung im Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Bereich unterzogen habe.

Frankfurt am Main, den.....

Unterschrift

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertation über Entwicklung Subtypen-präferentieller Liganden selbstständig angefertigt und mich anderer Hilfsmittel als der in ihr angegebenen nicht bedient habe, insbesondere, dass alle Entlehnungen aus anderen Schriften mit Angabe der betreffenden Schrift gekennzeichnet sind.

Ich versichere, die Grundsätze der guten wissenschaftlichen Praxis beachtet und nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Frankfurt am Main, den

Unterschrift

10. Lebenslauf

Gustave Adouvi, Apotheker, M.Sc. Chemie

Robert-Koch-Allee 22, 60438 Frankfurt am Main

E-Mail: Adouvi@gmx.de/ Adouvi@pharmchem.uni-frankfurt.de

Mobil: (+49) 0152 34180686



Qualifikationen und Auszeichnungen

Legal aspects – Drug regulatory affairs	Juli 2022
Promotionsstipendiat der Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit	10/2019 – 03/2023
Master of Science, Schwerpunkt Medizinische Chemie	Juni 2011
Approbation als Apotheker	Februar 2011
Leistungsstipendiat des DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst)	Juli 2015

Ausbildung

Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main

- **Promotion** in Pharmazeutischer/Medizinischer Chemie 11/2019 – 04/2023
Thema der Dissertation: **Entwicklung Subtypen-präferentieller RXR-Liganden**
Voraussichtlicher Abschluss: Dr. rer. nat.
Betreuer: 1. Gutachter: Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz,
2. Gutachter: Prof. Dr. Eugen Proschak

Philipps Universität Marburg

- **Master Chemie** in Medizinischer Chemie 10/2015 – 06/2018
Thema der Masterarbeit: **Synthese und enzymkinetische Charakterisierung fluorogener Substrate und Substratanaloger Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors XIIa**. Note: 1,7 (Gut)
Hochschulabschluss: Master of Science, Note: 2,0 (Gut)

Pharmazie

Hochschulabschluss: 2. Staatsexamen. Note: 2,4 (Gut)

10/2009 – 06/2015

Studienkolleg Mittelhessen 09/2009
Deutsche Sprachprüfung für den Hochschulzugang (DSH). Note: 1,0 (Sehr gut)

Media-Institut, Frankfurt am Main 09/2007 – 06/2008
Studienvorbereitende Deutschsprachkurse. Niveau: C2, Note: 1,0 (Sehr gut)

Gymnasium Notre Dame des Apôtres, Lomé (Togo)
Abitur: Baccalauréat Série D 07/2006

Praktische Erfahrungen

Zentrum für Pandemie-Impfstoffe und -Therapeutika (ZEPAI) 06/2023 – laufend
am Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Langen
Projekt Manager, Abteilung Herstellung

Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main 11/2019 – 03/2023
Lehrassistent der Lehrveranstaltung „Allgemeine und Analytische Chemie der anorganischen Arznei-, Hilfs- und Schadstoffe unter Einbeziehung von Arzneibuchmethoden“

Apotheke im Hauptbahnhof, Frankfurt am Main

Angestellter Apotheker, Teamleiter (Teilzeit) 11/2019 – 05/2023
Angestellter Apotheker, Teamleiter (Vollzeit) 02/2018 – 10/2019
Apothekerassistent 08/2017 – 01/2018
Zweite Hälfte des praktischen Jahres für Pharmazeuten 02/2017 – 07/2017

Studentenring, Frankfurt am Main

Nachhilfelehrer für Gymnasiasten (Chemie, Biologie und Französisch) 02/2017 – 04/2023

Philipps Universität Marburg 08/2016 – 01/2017

Institut für Pharmazeutische Chemie, AK Steinmetzer
Erste Hälfte des praktischen Jahres für Pharmazeuten

CENETROP 07 – 08/2015

Centro Nacional de Enfermedades Tropicales, Nationalzentrum für tropische Krankheiten,
Santa Cruz de la Sierra, Bolivien
Forschungspraktikum, Quantitative Analyse von *Trypanosoma cruzi* in Patientenproben

Sanofi GmbH, Frankfurt am Main

Werkstudent 02/2014 – 04/2014
Praktikum, Bereich Qualitätssicherung 02/2013 – 03/2023

Ehrenamtliche Tätigkeiten

- **Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit, Koordinator**
Arbeitskreis Entwicklungspolitik/Entwicklungszusammenarbeit 04/2021 – 04/2022
Arbeitskreis Integration 11/2020 – 04/2021
- **Philipps Universität Marburg** 07/2016 – 12/2017
Allgemeiner Studierendenausschuss (AStA)
Sprecher der Ausländischen Studierenden
- **CENETROP, Santa Cruz de la Sierra, Bolivien** 07/2015 – 08/2015
Assistenz in Diagnose und Überwachung der Chagas- und HIV-Krankheitsverläufe
- **Philipps Universität Marburg** 10/2012 – 06/2015
Fachbereich Pharmazie
Initiator des Projekts „Pharma-Paten“. Betreuung Ausländischer Pharmazie-Studienanfänger

Sprachkenntnisse

Französisch: Muttersprache **Deutsch:** Verhandlungssicher **Englisch:** Fließend

Mitgliedschaften

- **Verband der Stipendiaten und Altstipendiaten (VSA) der Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit** 11/2020 – laufend
- **Deutsche Apothekerkammer** 02/2017 – laufend

Publikationen in *peer-review journals*

Adouvi, G.; Isigkeit, L.; López-García, Ú.; Chaikuad, A.; Marschner, J. A.; Schubert-Zsilavec, M.; Merk, D. Rational Design of a New RXR Agonist Scaffold Enabling Single-Subtype Preference for RXR α , RXR β , and RXR γ . *J Med Chem* **2023**, 66 (1), 333–344.
https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.2C01266/SUPPL_FILE/JM2C01266_SI_003.ZIP

Wissenschaftliche Tagungen

DPHG Annual Meeting 2022: From Behring to Biotechnology – moving Pharmaceutical Sciences towards One Health, Marburg, vom 13. bis 16. September 2022

Poster-Präsentation: Rational design of a new RXR agonist scaffold enabling preference for all three RXR isoforms.



Publiziert unter der Creative Commons-Lizenz Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen
(CC BY-NC-ND) 4.0 International.

Published under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC BY-NC-ND) 4.0
International License.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>