

| Literatur |

10 Literatur

1. Korach, K. S.; Migliaccio, S.; Davis, V. L. in Munson, P. L. (Hrsg.) "Principles of Pharmacology – Basic Concepts and Clinical Applications", *Chapman and Hall, New York*, **1994**, 809 - 825.
2. Turner, R. T.; Riggs, B. L.; Spelsberg, T. C., *Endocr. Rev.*, **1994**, *15*, 275 - 300.
3. Farhat, M. Y.; Lavigne, M. C.; Ramwell, P. W., *FASEB J.*, **1996**, *10*, 615 - 624.
4. Iafrati, M. D.; Karas, R. H.; Aronovitz, M.; Kim, S.; Sullivan, T. R.; Lubahn, D. B.; O'Donnell, T. F.; Korach, K. S.; Mendelsohn, M. F., *Nat. Med.*, **1997**, *3*, 545 - 548.
5. Muramatsu, M.; Inoue, S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2000**, *270*, 1 - 10.
6. Watanabe, T.; Inoue, S.; Ogawa, S.; Ishii, Y.; Hiroi, H.; Ikeda, K.; Orimo, A.; Muramatsu, M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1997**, *236*, 140 - 145.
7. Leclercq, G., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2002**, *80*, 259 - 272.
8. Jensen, E. V.; Jakobsen, H. I., *Recent Prog. Horm. Res.*, **1962**, *18*, 387 - 414.
9. Green, S.; Walter, P.; Kumar, V.; Krust, A.; Bornert, J. M.; Argos, P.; Chambon, P., *Nature (London)*, **1986**, *320*, 134 - 139.
10. Kuiper, G. G. J. M.; Enmark, E.; Pelto - Huikko, M.; Nilsson, S.; Gustafsson, J. Å., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, *93*, 5925 - 5930.
11. Enmark, E.; Pelto - Huikko, M.; Grandien, K.; Fried, G.; Lagerkrantz, S.; Lagerkrantz, J.; Nordenskjöld, M.; Gustafsson, J. Å., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1997**, *82*, 4258 - 4265.
12. Gustafsson, J. Å., *J. Endocrinol.*, **1999**, *163*, 379 - 383.
13. Leygue, E.; Dotzlaw, H.; Watson, P. H.; Murphy, L. C., *Cancer Res.*, **1998**, *58*, 3197 - 3201.
14. Speirs, V.; Parkes, A. T.; Kerin, M. J.; Walton, D. S.; Carleton, P. J.; Fox, J. N.; Atkin, S. L., *Cancer Res.*, **1999**, *59*, 525 - 528.
15. Adlercreutz, H.; Markkanen, H.; Watanabe, S., *Lancet*, **1993**, *342*, 1209 - 1210.
16. Newcomb, P. A.; Storer, B. E., *J. Natl. Cancer Inst.*, **1995**, *8*, 1067 - 1071.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, *Lancet*, **1998**, *351*, 1451 - 1467.
18. Gottardis, M. M.; Robinson, S. P.; Satyaswaroop, P. G.; Jordan, V. C., *Cancer Res.*, **1988**, *48*, 812 - 815.
19. Gauthier, S.; Caron, B.; Clothier, J.; Dory, Y. L.; Favre, A.; Larouche, D.; Mailhot, J.; Ouellet, C.; Schwerdtfeger, A.; Leblanc, G.; Martel, C.; Simard, J.; Merand, Y.; Belanger, A.; Labrie, C.; Labrie, F., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2117 - 2122.
20. van de Velde, P.; Nique, F.; Bouchoux, F.; Bremaud, J.; Hameau, M. C.; Lucas, D.; Moratille, C.; Viet, S.; Philibert, D.; Teutsch, G., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, **1994**, *48*, 187 - 196.
21. Htun, H.; Holth, L. T.; Walker, D.; Davie, J. R.; Hager, G. L., *Mol. Biol. Cell*, **1999**, *10*, 471 - 486.
22. King, W. J.; Greene, G. L., *Nature (London)*, **1984**, *307*, 745 - 747.
23. Welshons, W. V.; Lieberman, M. E.; Gorski, J., *Nature (London)*, **1984**, *307*, 747 - 749.
24. Greene, G. L.; Gilna, P.; Waterfield, M.; Baker, A.; Hort, Y.; Shine, J., *Science*, **1986**, *231*, 1150 - 1154.
25. Kumar, V.; Green, S.; Staub, A.; Chambon, P., *EMBO J.*, **1986**, *5*, 2231 - 2236.
26. Kumar, V.; Green, S.; Stack, G.; Berry, M.; Jin, J. R.; Chambon, P., *Cell*, **1987**, *51*, 941 - 951.

27. Giguere, V.; Hollenberg, S. M.; Rosenfeld, M. G.; Evans, R. M., *Cell*, **1986**, *46*, 645 - 652.
28. Godowski, P. J.; Picard, D.; Yamamoto, K. R., *Science*, **1988**, *241*, 812 - 816.
29. Weigel, N. L.; Zhang, Y., *J. Mol. Med.*, **1998**, *76*, 469 - 479.
30. Aronica, S. M.; Katzenellenbogen, B. S., *Mol. Endocrinol.*, **1993**, *7*, 743 - 752.
31. Bunone, G.; Briand, P. A.; Mikisek, R. J.; Picard, D., *EMBO J.*, **1996**, *15*, 2174 - 2183.
32. McInerney, E. M.; Katzenellenbogen, B. S., *J. Biol. Chem.*, **1996**, *271*, 24172 - 24178.
33. Tzukerman, M. T.; Esty, A.; Santiso - Mere, D.; Danielian, P.; Parker, M. G.; Stein, R. B.; Pike, J. W.; McDonnell, D. P., *Mol. Endocrinol.*, **1994**, *8*, 21 - 30.
34. Green, S.; Chambon, P., *Nature (London)*, **1986**, *324*, 615 - 617.
35. Gronemeyer, H.; Benhamou, B.; Berry, M.; Bocquel, M. T.; Gofflo, D.; Garcia, T.; Lerouge, T.; Metzger, D.; Meyer, M. E.; Tora, L.; Vergezac, A.; Chambon, P., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **1992**, *41*, 217 - 221.
36. Tsai, M. J.; O'Malley, B. W., *Annu. Rev. Biochem.*, **1994**, *63*, 451 - 486.
37. Dutertre, M.; Smith, C. L., *J. Pharmacol. Exp. Pharmaceutics*, **2000**, *295*, 431 - 437.
38. Evans, R. M., *Science*, **1988**, *240*, 889 - 895.
39. Luisi, B. F.; Xu, W. X.; Otwinowski, Z.; Freedman, L. P.; Yamamoto, K. R.; Sigler, P. B., *Nature (London)*, **1991**, *352*, 497 - 505.
40. Freedman, L. P., *Endocr. Rev.*, **1997**, *13*, 129 - 145.
41. Green, S.; Chambon, P., *Trends Genet.*, **1988**, *4*, 309 - 314.
42. Beato, M., *Cell*, **1989**, *56*, 335 - 344.
43. Green, S.; Chambon, P. in: Parker M. (Hrsg.), The oestrogen receptor: From perception to mechanism. Nuclear Hormone Receptors: Molecular Mechanisms, Cellular Functions, Clinical Abnormalities, *Academic Press, London*, **1991**, 19.
44. Fuller, P. J., *FASEB*, **1991**, *5*, 3092 - 3099.
45. Mader, S.; Kumar, V.; de Verneuil, H.; Chambon, P., *Nature (London)*, **1989**, *338*, 271 - 274.
46. Green, S.; Chambon, P., *Nature (London)*, **1991**, *325*, 75 - 78.
47. Umesono, K.; Evans, R. M., *Cell*, **1989**, *57*, 1139 - 1146.
48. Mader, S.; Chambon, P.; White, J. H., *Nucleic Acids Res.*, **1993**, *21*, 1125 - 1132.
49. Jackson, T. A.; Richer, J. K.; Bain, D. L.; Takimoto, G. S.; Tung, L.; Horwitz, K. B., *Mol. Endocrinol.*, **1997**, *11*, 693 - 705.
50. Norris, J. D.; Fan, D.; Kerner, S. A.; McDonnell, D. P., *Mol. Endocrinol.*, **1997**, *11*, 747 - 754.
51. Jordan, V. C.; MacGregor Schafer, J.; Levenson, A. S.; Liu, H.; Pease, K. M.; Simons, L. A.; Zapf, J. W., *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 6619 - 6623.
52. Gronemeyer, H., *Annu. Rev. Genet.*, **1991**, *25*, 89 - 123.
53. Parker, M. G.; Arbuckle, N.; Dauvois, S.; Daniellian, P.; White, R., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1993**, *684*, 119 - 126.
54. Berry, M.; Metzger, D.; Chambon, P., *EMBO J.*, **1990**, *9*, 2811 - 2818.
55. Kraus, W. L.; Mc Inerney, E. M.; Katzenellenbogen, B. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, 12314 - 12318.
56. Hansen, R. K.; Fuqua, S. A. W. in: Bowcock A. M. (Hrsg.), Breast Cancer: Molecular Genetics, Pathogenesis and Therapeutics, *Humana Press, Totowa, New Jersey*, **1999**, 1 - 6.

57. Guichon - Mantel, A.; Delabre, K.; Leskop, P.; Milgrom, E., *J. Steroid Mol. Biol.*, **1996**, *56*, 1 - 6.
58. Katzenellenbogen, B. S.; Montano, M. M.; Ekena, K.; Herman, M. E.; McInerney, E. M., *Breast Cancer Res. Treat.*, **1997**, *44*, 23 - 38.
59. Joab, I.; Radanyi, C.; Renoir, J. M.; Bouchou, T.; Catelli, M. G.; Binart, N.; Mester, J.; Baulieu, E. E., *Nature (London)*, **1984**, *308*, 850 - 853.
60. Renoir, J. M.; Bouchou, T.; Baulieu, E. E., *Biochemistry*, **1986**, *25*, 6405 - 6413.
61. Sanchez, E. R.; Meshinchi, S.; Schlesinger, M. J.; Pratt, W. B., *Mol. Endocrinol.*, **1987**, *1*, 908 - 912.
62. Bagchi, M. K.; Tsai, S. Y.; Tsai, M. J.; O'Malley, B. W., *Mol. Cell. Biol.*, **1991**, *11*, 4998 - 5004.
63. LeGoff, P.; Montano, M. M.; Schodin, D. J.; Katzenellenbogen, B. S., *J. Biol. Chem.*, **1994**, *269*, 4458 - 4466.
64. Denton, R. R.; Koszewski, N. J.; Notides, A. C., *J. Biol. Chem.*, **1992**, *267*, 7263 - 7268.
65. Kumar, V.; Chambon, P., *Cell*, **1988**, *55*, 145 - 156.
66. Jungblut, P. W.; Meyer, H. H.; Wagner, R. K. in: Bresciani (Hrsg.), *The Interrelationship of Estrogen Receptors Extracted from Various Subcellular Compartments*, Raven Press, New York, **1980**, 37.
67. Little, M.; Szendro, P. I.; Jungblut, P. W., *Z. physiol. Chem.*, **1973**, *354*, 1599 - 1610.
68. Little, M.; Szendro, P. I.; Teran, C.; Hughes, A.; Jungblut, P. W., *J. Steroid Biochem.*, **1975**, *6*, 493 - 500.
69. Tamrazi, A.; Carlson K. E.; Daniels, J. R.; Hurth, K. M.; Katzenellenbogen, J. A., *Mol. Endocrinol.*, **2002**, *16*, 2706 - 2719.
70. Wang, H.; Peters, G. A.; Zeng, X.; Tang, M.; Ip, W.; Khan, S. A., *J. Biol. Chem.*, **1995**, *270*, 23322 - 23329.
71. Klein - Hitpass, L.; Schorpp, M.; Wagner, U.; Ryffel, G. U., *Cell*, **1986**, *46*, 1053 - 1061.
72. Seiler - Tuyns, A.; Walker, P.; Martinez, E.; Merillat, A. M.; Givel, F.; Wahli, W., *Nucl. Acids Res.*, **1986**, *14*, 8755 - 8770.
73. Greenblatt, J., *Cell*, **1991**, *66*, 1067 - 1070.
74. Buratowski, S., *Cell*, **1994**, *77*, 1 - 3.
75. Lee, S.; Hahn, S., *Nature*, **1995**, *376*, 609 - 612.
76. Nikolov, D. B.; Chen, H.; Halay, E. D.; Usheva, A. A.; Hisatake, K.; Lee, D. K.; Roeder, R. G.; Burley, S. K., *Nature*, **1995**, *377*, 119 - 128.
77. Usheva, A. E.; Maldonado, E.; Goldring, A.; Lu, H.; Houbavi, C.; Reinberg, D.; Aloni, Y., *Cell*, **1992**, *69*, 871 - 881.
78. Ing, N. H.; Beekman, J. M.; Tsai, S. Y.; Tsai, M. J.; O'Malley, B. W., *J. Biol. Chem.*, **1992**, *267*, 17617 - 17623.
79. Horwitz, K. B.; Jackson, T. A.; Bain, T. L.; Richer, J. K.; Takimoto, G. S.; Tung, L., *Mol. Endocrinol.*, **1996**, *10*, 1167 - 1177.
80. Klinge, C. M., *Steroids*, **2000**, *65*, 227 - 251.
81. Glass, C. K.; Rose, D. W.; Rosenfeld, M. G., *Curr. Opin. Cell Biol.*, **1996**, *9*, 222 - 232.
82. Struhl, K., *Genes Dev.*, **1998**, *12*, 599 - 606.
83. Sternglanz, R., *Trends Biochem. Sci.*, **1996**, *21*, 357 - 358.
84. Pennisi, E., *Science*, **1997**, *275*, 155 - 157.

85. Korzus, E.; Torchia, J.; Rose, D. W., *Science*, **1998**, *279*, 303 - 307.
86. Tsukiyama, T.; Wu, C., *Curr. Opin. Gen. Dev.*, **1997**, *7*, 182 - 191.
87. Wang, L.; Mizzen, C.; Ying, C., *Mol. Cell. Biol.*, **1997**, *17*, 519 - 527.
88. Ding, X. F.; Anderson, C. M.; Ma, H. et al., *Mol. Endocrinol.*, **1998**, *12*, 302 - 313.
89. Brzozowski, A. M.; Pike, A. C. W.; Dauter, Z.; Hubbard, R. W.; Bonn, T.; Engström, O.; Öhman, L.; Greene, G. L.; Gustafsson, J. Å.; Carlquist, M., *Nature*, **1997**, *389*, 753 - 758.
90. Bourguet, W.; Ruff, M.; Chambon, P.; Gronemeyer, H.; Moras, D., *Nature*, **1995**, *375*, 377 - 382.
91. Renaud, J. P.; Rochel, N.; Ruff, M., *Nature*, **1995**, *378*, 681 - 689.
92. Wagner, R. L.; Apriletti, J. W.; McGrath, M. E.; West, B. L.; Baxter, J. D.; Fletterick, R. J., *Nature*, **1995**, *378*, 690 - 697.
93. Shiau, A. K.; Barstad, D.; Loria, P. M.; Cheng, L.; Kushner, P. J.; Agard, D. A.; Greene, G. L., *Cell*, **1998**, *95*, 927 - 937.
94. Cowley, S. M.; Parker, M. G., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **1999**, *69*, 165 - 175.
95. Hörlein, A. J.; Naar, A. M.; Heinzl, T.; Torchia, J.; Gloss, B.; Kurokawa, R., *Nature*, **1995**, *377*, 397 - 404.
96. Pike, A. C. W.; Brzozowski, M.; Walton, J.; Hubbard, R. E.; Thorsell, A. G.; Li, Y.L.; Gustafsson, J. Å.; Carlquist, M., *Structure*, **2001**, *9*, 145 - 153.
97. Ignar-Trowbridge, D. M.; Teng, C. T.; Ross, K. A.; Parker, M. G.; Korach, K. S.; McLachlan, J. A., *Mol. Endocrinol.*, **1993**, *7*, 992 - 998.
98. Smith, C. L.; Conneely, O. M.; O'Malley, B. W. in: Moudgil, V. K. (Hrsg.), *Steroid Receptors in Health and Disease*, Birkhauser, Boston, Basel, Berlin, **1994**, 333.
99. Clarke, R.; Brunner, N.; Thompson, E. W.; Glanz, P.; Katz, D.; Dickson, R. B.; Lippman, M. E., *J. Endocrinol.*, **1989**, *122*, 331 - 340.
100. Power, R. F.; Lydon, J. P.; Conneely, O. M.; O'Malley, B. W., *Science*, **1991**, *252*, 1546 - 1548.
101. Power, R. F.; Mani, S. K.; Codina, J.; Conneely, O. M.; O'Malley, B. W., *Science*, **1991**, *254*, 1636 - 1639.
102. Ignar-Trowbridge, D. M.; Nelson, K. G.; Bidwell, M. C.; Curtis, S. W.; Washburn, T. F., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **1992**, *89*, 4658 - 4662.
103. MacGregor Schafer, J. I.; Jordan, V. C., *Pharmacol. Rev.*, **1998**, *50*, 151 - 196.
104. Pike, A. C. W.; Brzozowski, A. M.; Hubbard, R. E.; Bonn, T.; Thorsell, A. G., *EMBO J.*, **1999**, *18*, 4608 - 4618.
105. MacGregor Schafer, J.; Liu, H.; Bentram, D. J.; Zapf, J. W.; Jordan, V. C., *Cancer Res.* **2000**, *60*, 5097 - 5105.
106. Kuiper, G. G. J. M.; Carlsson, K.; Grandien, E.; Enmark, J.; Haggblad, S.; Nilsson, S.; Gustafsson, J. Å., *Endocrinology*, **1997**, *138*, 863 - 870.
107. Mosselman, S.; Polmann, J.; Dijkema, R., *FEBS Lett.*, **1996**, *392*, 49 - 53.
108. Sun, J.; Meyers, M. J.; Fink, B. E.; Rajendran, R.; Katzenellenbogen, J. A.; Katzenellenbogen, B. S., *Endocrinology*, **1999**, *140*, 800 - 804.
109. Mortensen, D. S.; Rodriguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3838 - 3848.

110. Stauffer, R. S.; Huang, Y. R.; Aron, Z. D.; Coletta, C. J.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A., *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 151 - 161.
111. Sun, J.; Huang, Y. R.; Harrington, W. R.; Sheng, S.; Katzenellenbogen J. A.; Katzenellenbogen, B. S., *Endocrinology*, **2002**, *143*, 941 - 947.
112. Mortensen, D. S.; Rodriguez, A. L.; Carlson, K. E.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2521 - 2524.
113. Shiau, A. K.; Barstad, D.; Radek, J. T.; Meyers, M. J.; Nettles, K. W.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A.; Agard, D. A.; Greene, G. L., *Nature Struct. Biol.*, **2002**, *9*, 359 - 364.
114. Mäkelä, S.; Savolainen, H.; Aavik, E.; Myllärniemi, M.; Strauss, L.; Taskinen, E.; Gustafsson, J. Å.; Häyry, P., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, 7077 - 7082.
115. Gherardi, E., *Eur. J. Cancer*, **1991**, *27*, 403 - 405.
116. Massagué, J.; Wotton, D., *Annu. Rev. Biochem.*, **1998**, *67*, 753 - 791.
117. Massagué, J.; Wotton, D., *EMBO J.*, **2000**, *19*, 1745 - 1754.
118. Akhurst, R. J.; Dernyck, R., *Trends Cell. Biol.*, **2001**, *11*, S44 - S51.
119. Zhu, H. J.; Burgess, A. W., *Mol. Cell Biol. Res. Comm.*, **2001**, *4*, 321 - 330.
120. Chen, Y. G.; Liu, F.; Massagué, J., *EMBO J.*, **1997**, *16*, 3866 - 3876.
121. Calahan, J. F.; Burgess, J. L.; Fornwald, J. A.; Gaster, L. M.; Harling, J. D.; Harrington, F. P.; Heer, J.; Kwon, C.; Lehr, R.; Mathur, A.; Olson, A. O.; Weinstock, J.; Laping, N. J., *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 999 - 1001.
122. Laping, N. J.; Grygielko, A.; Mathur, S.; Bomberger, J.; Tweed, C.; Martin, W.; Fornwald, J.; Lehr, R.; Harling, J.; Gaster, J. F.; Callahan, J. F.; Olson, B. A., *Mol. Pharm.*, **2002**, *62*, 58 - 64.
123. Itoh, S.; Itoh, F.; Goumans, M. J.; ten Dijke, P., *Eur. J. Biochem.*, **2000**, *267*, 6954 - 6967.
124. Zugmaier, G.; Ennis, B. W.; Deschauer, B.; Katz, B.; Knabbe, C.; Silding, G.; Daly, P.; Lippmann, M. F.; Dickson, R. B., *J. Cell Physiol.*, **1989**, *141*, 353 - 361.
125. Tong, G. M.; Rajah, T. T.; Zang, X. P.; Pento, J. T., *Anticancer Res.*, **2002**, *22*, 103 - 106.
126. Wappes, B.; Jennerwein, M.; von Angerer, E.; Schönenberger, H.; Engel, J.; Berger, M.; Wrobel, K. H., *J. Med. Chem.*, **1984**, *27*, 1280 - 1286.
127. Comis, R. L., „Cisplatin Nephrotoxicity“, Academic Press, 1990, 485.
128. Günther, E.; Engel, J., *Pharm. Ztg.*, **1993**, *23*, 1767 - 1778.
129. Keller, C., *GIT Labor-Med.*, **1994**, *4*, 174.
130. Cubeddu, L. X.; Hoffman, I. S.; Fuenmayor, N. T.; Finn, A. L.; Engl, N., *N. Engl. J. Med.*, **1990**, *322*, 810 - 816.
131. von Angerer, E.; Egginger, G.; Kranzfelder, G.; Bernhauer, H.; Schönenberger, H., *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 832 - 837.
132. Schönenberger, H.; Wappes, B.; Jennerwein, M.; Berger, M., *Cancer Treat. Rep.*, **1984**, *11*, 125 - 130.
133. Karl, J.; Gust, R.; Spruss, T.; Schneider, M. R.; Schönenberger, H.; Engel, J.; Wrobel, K. H.; Lux, F.; Häberlin, S. T., *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 72 - 83.
134. Gust, R.; Burgemeister, T.; Mannschreck, A.; Schönenberger, H., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2535 - 2544.
135. Gust, R.; Schönenberger H., *Arch. Pharm.*, **1993**, *326*, 405 - 413.

136. Gust, R.; Niebler, K.; Schönenberger, H., *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2070 - 2079.
137. Gust, R.; Keilitz, R.; Schmidt, K., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 1963 - 1970.
138. Gust, R.; Keilitz, R.; Schmidt, K., *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2325 - 2337.
139. Gust, R.; Keilitz, R.; Schmidt, K.; von Rauch, M., *Arch. Pharm.*, **2002**, *335*, 463 - 471.
140. Watts, M. M., *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1990**, *67*, 993 - 995.
141. Hünig, S.; Märkl, G.; Sauer, J., „*Integriertes organisches Praktikum*“, Verlag Chemie, Weinheim, **1979**, 90 bzw. 452.
142. Vollhardt, K. P. C., „*Organische Chemie*“, 1. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, **1990**, 906.
143. Ziegler, E.; Hontschik, I.; Milowitz, L., *Monatsh. Chem.*, **1948**, *78*, 334 - 342.
144. Vögtle, F.; Goldschmitt, E., *Chem. Ber.*, **1976**, *109*, 1 - 40.
145. Japp, F. R.; Hooker, S. C., *Chem. Ber.*, **1884**, *17*, 2402 - 2411.
146. Wittig, G.; Schöllkopf, U., *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 1318 - 1330.
147. Bergelson, L. D.; Shamyakin, M. M., *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 149 - 159.
148. Fowler, F. W.; Hassner, A.; Levy, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2077 - 2082.
149. Keilitz, R., *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **1999**.
150. Pinner, A., *Chem. Ber.*, **1883**, *16*, 1643 - 1655.
151. Dalko, P. I.; Langlois, Y., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8107 - 8117.
152. Tuck, L. D.; Nematollahi, J., *J. Pharm. Sci.*, **1967**, *56*, 684 - 687.
153. Kyrides, L. P.; Zienty, F. B.; Steahly, G. W.; Morrill, H. L., *J. Org. Chem.*, **1947**, *12*, 577 - 586.
154. Vorbrüggen, H.; Krolikjewicz, K., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4471 - 4474.
155. Martin, P. K.; Matthews, H. R.; Rapoport, H.; Thyagarajan, G., *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3758 - 3761.
156. Boykin, B. C.; Francesconi, I.; Wilson, D.; Tanious, F. A.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; Tidwell, R. R.; McCurdy, D., *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2260 - 2265.
157. King, J. A.; McMillan, F. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1774 - 1777.
158. Gruseck, U.; Heuschmann, M., *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 2053 - 2064.
159. Benton, F. L.; Dielon, T. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, *64*, 1128 - 1129.
160. Cairns, D.; Sneader, W., *Arch. Pharm.*, **1989**, *322*, 391 - 393.
161. Haake, P.; Watson, J. W., *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 4063 - 4068.
162. Limatibul, S.; Watson, J. W., *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3803 - 3805.
163. de Savignac, A.; Kabbage, T.; Dupin, P.; Calmon, M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *15*, 897 - 905.
164. Harnsberger, B. G.; Riebsomer, J. L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1964**, *1*, 229 - 232.
165. Ross, A. J.; Go, M. C.; Casey, D. L.; Palling, D. J., *J. Pharm. Sci.*, **1987**, *76*, 306 - 309.
166. Meyer, V. R., „*Praxis der Hochdruckflüssigkeitschromatographie*“, 8. Auflage, Otto Salle Verlag GmbH & Co., Frankfurt am Main, Verlag Sauerländer AG, Aarau, **1990**.
167. Krauser, R., *Dissertation*, Universität Regensburg, **1995**.
168. Lang, G., „*Reaktionskinetik*“, Studienbücher Chemie, Diesterweg Verlag, Frankfurt am Main, **1990**.
169. Miller, N. C., KSIM Version 2.0, **1994**, download im Internet unter wuarchive.wustl.edu/archive2/packages/ksim/uploads/ksim1.zip
170. Barshop, B. A.; Richard, F. W.; Frieden, C., *Anal. Biochem.*, **1983**, *130*, 134 - 145.

171. Crossley, T. R.; Slifkin, M. A., "Computers in Reaction kinetics" in Progress in Reaction Kinetics, Vol 5, Editor: G. Porter, F. R. S., Pergamon Press Ltd., Headington HillHall, Oxford, **1970**.
172. Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.; „Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie“, 5. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**, 108.
173. Harnsberger, B. G.; Riebsomer, J. L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1964**, *1*, 188 - 192.
174. Friebohn, H., „Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie – Eine Einführung“, 2. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, **1992**, 211, 283 bzw. 291ff.
175. Meyer, T., *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **1992**.
176. Koop, R., *Dissertation*, Universität Regensburg, **1992**.
177. EORTC - Breast Cancer Cooperative Group, *Eur. J. Cancer*, **1973**, *9*, 379 - 381.
178. Korenman, S. G., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1968**, *28*, 127 - 130.
179. Maass, H.; Engel, B.; Trams, G.; Nowakowski, H.; Stolzenbach, G., *J. Steroid. Biochem.*, **1975**, *6*, 743 - 749.
180. Hafner, F.; Holler, E.; von Angerer, E., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, **1996**, *58*, 385- 393.
181. von Angerer, E.; Biberger, C., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, **1998**, *64*, 277 - 285.
182. de Wet, R. J.; Wood, K. V.; DeLuca, M.; Helinsky, D. R.; Subramani, S., *Molec. and Cel. Biol.*, **1987**, *7*, 725 - 737.
183. Wood, K. V. in Stanley, P.E., Kricka, L.J. (Hrsg.), „*Bioluminescence and Chemiluminescence*“, J. Wiley & Sons, **1991**.
184. Hoffmann, K. H., *Biologie unserer Zeit*, **1981**, *11*, 97 - 106.
185. Karl, J. F. X., *Dissertation*, Universität Regensburg, **1985**.
186. Gust, R.; Keilitz, R.; Schmidt, K.; von Rauch, M.; *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3356 - 3365.
187. Bogner, R., *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **1994**.
188. Gust, R.; Schönenberger, H.; Klement, U.; Range, K.-J., *Arch. Pharm.*, **1993**, *326*, 967 - 976.
189. Schmidt, K., *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2000**.
190. Katzenellenbogen, J. A.; Hwang, K. J.; Carlson, K. E.; Anstead, G. M., *Biochemistry*, **1992**, *31*, 11536 - 11545.
191. Hartmann, R. W.; Heindl, A.; Schwarz, W.; Schönenberger, H., *J. Med. Chem.*, **1984**, *27*, 819 - 824.
192. Hartmann, R. W., *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1668 - 1674.
193. Kekenes - Huskey, P. M.; Muegge, I.; Gust, R.; Knapp, W. E., *J. Med. Chem.* In Vorbereitung.
194. Alexandrow, M. G.; Moses, H. L., *Cancer Res.*, **1995**, *55*, 1452 - 1457.
195. Bradford, M. M., *Anal. Biochem.*, **1976**, *72*, 248 - 254.
196. von Angerer, E.; Prekajac, J.; Strohmeier, J., *J. Med. Chem.*, **1984**, *27*, 1439 - 1447.

4,5-Diaryl-2-imidazoline als Liganden des Estrogenrezeptors: Untersuchungen zur Synthese, Stabilität, Struktur und Pharmakologie

Estrogene üben eine Vielzahl von Effekten auf Wachstum, Differenzierung und Funktion verschiedener Gewebe des Menschen aus. Neben dem physiologischen Liganden des Estrogenrezeptors (Estradiol) sind viele weitere Verbindungen mit agonistischer bzw. antagonistischer Wirkung bekannt. Dazu gehören auch (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-Diaryl-2-imidazoline, die an der estrogenabhängigen MCF-7-2a Zelllinie agonistische Wirkung aufweisen.

Ein Ziel der Arbeit war es den Einfluss der Einführung von Alkylresten in *N*1 bzw. *C*2 Position des Imidazolinrings zu untersuchen. Zusätzlich wurden 4,5-Diaryl-2-imidazoline mit basischen Seitenketten, die auch in selektiven Estrogenrezeptormodulatoren vorkommen, synthetisiert. (4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4,5-Diaryl-2-imidazoline wurden hergestellt, um den Einfluss der Konfiguration der beiden Stereozentren auf die pharmakologische Wirkung festzustellen.

Da bekannt ist, dass 2-Imidazoline im wässrigen Milieu zu Amiden hydrolysieren wurde die Stabilität ausgewählter Verbindungen mit einer HPLC-Methode (RP-Säule; Fließmittel: Methanol/Puffer pH 3) verfolgt. Es konnte gezeigt werden, dass 4,5-Diaryl-2-imidazoline unter den Bedingungen der Zellversuche (pH 7.4; 37 Grad Celsius) zu 1-Amido-2-amino-1,2-diarylethanen hydrolysieren. Dabei verlief die Hydrolyse bei am Imidazolinring nicht alkylierten Verbindungen am Schnellsten. Alkylierung an *N*1 bzw. *C*2 führte zu einer deutlichen Abnahme der Hydrolysegeschwindigkeit.

Strukturuntersuchungen anhand von NMR- und Molecular Modeling-Untersuchungen ergaben für alle Imidazoline einen nahezu planaren Aufbau des Imidazolinrings. Der für die Rezeptorbindung wichtige O-O-Abstand beträgt bei 4,5-Diaryl-2-imidazolinen nur ca. 6 Å und ist damit deutlich geringer als der Abstand beim relativ planaren Estradiol (10.9 Å).

Trotz dieser stark unterschiedlichen Raumstruktur zeigten einige 4,5-Diaryl-2-imidazoline eine agonistische Wirkung an der MCF-7-2a Zelllinie. Wirkung am Estrogenrezeptor wurde erst bei Verbindungen mit Chlorsubstituenten in den Aromaten erreicht, wobei (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-konfigurierte Imidazoline eine stärkere Wirkung erzielten als die entsprechenden diastereomeren Imidazoline. Innerhalb der (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-Konfiguration erwies sich die *C*-Alkylierung als negativ in Bezug auf die Wirkung. Alle *C*-alkylierten Imidazoline waren schwächer wirksam als die entsprechenden nicht alkylierten Verbindungen. Dagegen führte *N*-Alkylierung zu einer deutlichen Steigerung der Wirkung. (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-*N*-Ethyl-4,5-bis(2-chlor-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolin (86) erreichte mit einem EC₅₀ von $1.5 \cdot 10^{-10}$ M die stärkste Wirkung und ist nur etwa 200 mal schwächer wirksam als Estradiol. Die Einführung basischer Seitenketten führte bei allen Verbindungen zu einem Verlust der agonistischen Wirkung, wobei keine antagonistische Wirkung erzielt wurde.

Da die Imidazoline aufgrund ihrer unterschiedlichen Raumstruktur nicht analog zu Estradiol an den Rezeptor binden können, wurden sie als Typ-II-Estrogene bezeichnet und es wurde ein Bindungsstellenmodell postuliert.

Außerdem wurden erste Versuche zum Einfluss von ausgewählten Verbindungen auf die TGF-β Signalkaskade durchgeführt. Mit Migrationsexperimenten konnte gezeigt werden, dass ein Tetrahydroimidazol (62) die durch TGF-β induzierte Migration von Keratinozyten hemmen kann.

4,5-Diaryl-2-imidazolines as estrogen receptor ligands: Investigations on synthesis, stability, structure und pharmacology

Estrogens exert a number of effects on growth, differentiation and function of different human tissues. Beneath the physiologic ligand of the estrogen receptor (estradiol) many other compounds with either agonistic or antagonistic effects are known. (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-4,5-diaryl-2-imidazolines are one of them, having agonistic effects at the estrogen positive MCF-7-2a cell line.

One intention of this thesis was to determine the influence of the introduction of alkyl substituents into the imidazoline ring at *N*1 or *C*2. Additionally 4,5-diaryl-2-imidazolines bearing basic side chains, which are also found in selective estrogen receptor modulators, were synthesized. (4*R*,5*R*)/(4*S*,5*S*)-4,5-diaryl-2-imidazolines were synthesized to find the importance of the configuration of both chiral carbons on the pharmacological action.

2-imidazolines are known to hydrolyze to amides in aqueous solution. Therefore the stability of chosen compounds was analyzed with an HPLC method (RP column; mobile solvent: methanol/buffer pH 3). It could be shown, that 4,5-diaryl-2-imidazolines hydrolyze to 1-amido-2-amino-1,2-diarylethans at in vitro conditions (pH 7.4, 37 degrees Celsius). Thereby hydrolysis of not alkylated compounds processed the fastest. Alkylation at *N*1 or *C*2 led to a definite reduction of hydrolysis rate.

Structural studies with NMR and molecular modeling methods showed a nearly planar structure of the imidazoline ring for all compounds. The O-O-distance, which is very important for receptor binding, amounts to 6 Å for 4,5-diaryl-2-imidazolines and is strongly decreased compared to that of the nearly planar estradiol (10.9 Å).

Despite these different spacial structure some 4,5-diaryl-2-imidazolines displayed agonistic effects on the MCF-7-2a cell line. Activity at the estrogen receptor was achieved with compounds bearing chlorine substituents in the aromatic rings only. (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-configured imidazolines showed better effects than the appropriate diastereomeric imidazolines. Within (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-configured imidazolines *C*-alkylation turned out to be negative in matters of action. Each *C*-alkyl imidazoline was less active than the appropriate not alkylated compound. In contrast *N*-alkylation led to a clear augmentation of agonistic action. (4*R*,5*S*)/(4*S*,5*R*)-*N*-Ethyl-4,5-bis(2-chlorine-4-hydroxyphenyl)-2-imidazoline (86) is with an EC₅₀ of $1.5 \cdot 10^{-10}$ M the most potent imidazoline known to date. It is just 200 times less active than estradiol. Introduction of basic side chains led to a complete loss of agonistic action for all compounds. Antagonism was not observed for any compound.

According to their different spacial structure imidazolines are not able to bind analogous to estradiol to the estrogen receptor. Therefore they were classified as type-II-estrogens and a binding site model was postulated.

Furthermore preliminary investigations on the influence on the TGF-β signaling cascade of chosen compounds were carried out. Migration experiments showed that a tetrahydroimidazol (62) could inhibit migration of keratinocytes, which was induced by TGF-β.

PUBLIKATIONEN

Gust, R.; Keilitz, R.; Schmidt, K.; von Rauch, M.

“(4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolines: Ligands for the Estrogen Receptor with a Novel Binding Mode“, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3356 - 3365.

Gust, R.; Keilitz, R.; Schmidt, K.; von Rauch, M.

“Synthesis, structural evaluation, and estrogen receptor interaction of 4,5-bis(4-hydroxyphenyl)imidazoles“, *Arch. Pharm.*, **2002**, *335*, 463 - 471.

Gust, R.; Busch, S.; Keilitz, R.; Schmidt, K.; von Rauch, M.

“Investigation on the Influence of Halide Substituents on the Estrogen Receptor Interaction of 2,4,5-Tris(4-hydroxyphenyl)imidazoles“, *Arch. Pharm.*, angenommen.

von Rauch, M.; Keilitz, R.; Gust, R.

“Alkylation of (4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolines: Influence on the Estrogenic Activity“, *J. Med. Chem.*, eingereicht.

von Rauch, M.; Gust, R.

“Introduction of Basic Side Chains into Estrogenic Active (4R,5S)/(4S,5R)-4,5-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-imidazolines“, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, eingereicht.

POSTERPRÄSENTATIONEN

Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Medizinische Chemie, Schliersee 2000

“Mammary Tumor-Inhibiting Properties of Aqua-[1,2-diphenylethylenediamine]sulfato-platinum(II) Complexes”.

Jahrestagung der GDCh-Fachgruppe Medizinische Chemie, Titisee 2001

„Struktur-Wirkungsbeziehungen an neuen hormonell wirksamen Verbindungen des Imidazolintyps“.

Jahrestagung der DPhG, Halle 2001

„Struktur-Wirkungsbeziehungen an neuen hormonell wirksamen Verbindungen des Imidazolintyps“, *Arch. Pharm.*, **2001**, *334*, *Suppl. 1*, 103.

25. Deutscher Krebskongress der Deutschen Krebsgesellschaft, Berlin 2002

“4,5-Bis(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolines: ligands for the estrogen receptor with a new binding mode“, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **2002**, *128*, *Suppl. 1*, S60.

17. International Symposium on Medicinal Chemistry, Barcelona 2002

“4,5-Bis(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolines: ligands for the estrogen receptor with a new binding mode“, *Drugs Future*, **2002**, *27*, *Suppl. A*, 501.

Jahrestagung der DPhG, Berlin 2002

“Type-II-Estrogens: Estrogenic Activity and Stability of 4,5-Bis(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-2-imidazolines“, *Arch. Pharm.*, **2002**, *335*, *Suppl. 1*, 103.