

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 670-677 (1983)

Struktur- und Konformations-Wirkungs-Beziehungen heterocyclischer Acetylcholinanaloge, 18. Mitt.¹⁾**Synthese und muskarinartige Wirkung von Estern des Sulfoarecaidins und Sulfoisoarecaidins****

Ulrich Moser*, Günter Lambrecht, Ernst Mutschler

Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, Geb. 75 A, D-6000 Frankfurt/M

und Jan Sombroek

Pharmaforschung E. Merck, D-6100 Darmstadt 1
Eingegangen am 30. Juni 1982

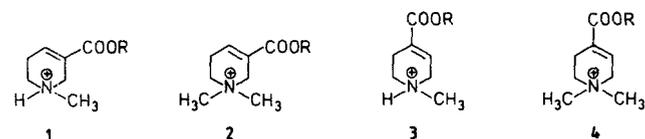
Es wurden Ester des Sulfoarecaidins und Sulfoisoarecaidins **5** und **6** synthetisiert und an der Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchen-Ileums auf muskarinartige Wirkung untersucht. Die Stärke der Muskarinwirkung der Ester **5** und **6** ist von der Länge der Esterseitenkette abhängig.

Structure- and Conformation-Activity Relationships of Heterocyclic Acetylcholine Analogues, XVIII: Synthesis and Muscarine-Type Activity of Sulfoarecaidine and Sulfoisoarecaidine Esters

The esters **5** and **6** of sulfoarecaidine and sulfoisoarecaidine were prepared and tested for muscarine-type activity. Results indicate that the muscarinic potency of **5** and **6** strongly depends on the length of the ester side chain.

Im Rahmen von Untersuchungen¹⁻⁷⁾ über Struktur-Wirkungs-Beziehungen heterocyclischer Acetylcholinanaloge hatten wir festgestellt, daß die Stärke der Muskarinwirkung der Arecaidinerester **1a-c** bzw. **2a-c** sowie der Isoarecaidinerester **3a-c** bzw. **4a-c** von drei strukturellen Parametern abhängt:

1. Vom Vorhandensein der Ringdoppelbindung,
2. von der Art der Substitution am Ringstickstoff und
3. von der Länge der Esterseitenkette.

R: **a** = CH₃; **b** = C₂H₅; **c** = n-C₃H₇

Wir konnten zeigen, daß für die Abnahme an muskarinartiger Potenz bei den Estern **1-4** nach Hydrierung der Ringdoppelbindung die hierdurch veränderte Ringgeometrie verantwortlich ist^{3-6,11)}.

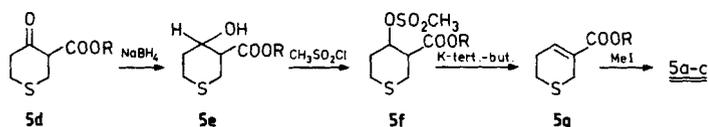
Außerdem fanden wir Hinweise, daß für die unterschiedliche muskarinartige Wirkungsstärke der tertiären Methylester **1a** und **3a** im Vergleich zu den entsprechenden quartären Verbindungen **2a** und **4a** die strukturellen und konformativen Eigenschaften im Oniumzentrum entscheidend sind^{1,2,25}.

Die Verlängerung der Esterseitenkette hat in der Arecaidinreihe einen anderen Einfluß auf die Muskarinwirkung als in der Isoarecaidinreihe. Während bei den Estern **3** und **4** die muskarinartige Potenz mit Verlängerung der Esterseitenkette stetig abnimmt, ist in der Arecaidinreihe der tertiäre Ethylester **1b** die Verbindung mit der stärksten Muskarinwirkung. Verkürzung bzw. Verlängerung der Esterseitenkette zu **1a** bzw. **1c** verringert die muskarinartige Wirkungsstärke. Um für dieses unterschiedliche Verhalten der Ester **1** gegenüber den Estern **3** und **4** am Muskarinrezeptor eine Erklärung zu finden, wurden im Rahmen dieser Arbeit die den Ammoniumverbindungen **1-4** analogen Sulfoniumester **5** und **6** synthetisiert und vergleichend mit **1-4** an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums auf ihre Muskarinwirkung untersucht. Der bioisostere N/S-Austausch hatte sich auch schon in der Vergangenheit in anderen Wirkstoffklassen im Rahmen von Struktur- und Konformations-Wirkungs-Beziehungen bewährt^{15-17,20-24}.



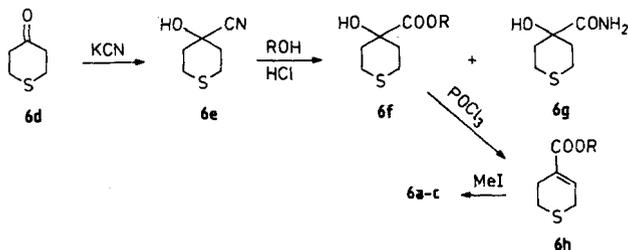
R: **a** = CH₃; **b** = C₂H₅; **c** = n-C₃H₇

Die Synthesen von **1-4** sind an anderer Stelle beschrieben⁸⁻¹¹. Als Ausgangsprodukt für die Darstellung von **5a-c** dienten die 4-Oxo-tetrahydrothiopyran-3-carbonsäureester **5d**^{18,27}, die nach Reduktion mit NaBH₄ zu den Hydroxyverbindungen **5e** mit Methansulfonsäurechlorid zu den Mesylaten **5f** umgesetzt wurden¹². Die nach Eliminierung der Methansulfonsäure mit Kalium-tert. butylat erhaltenen 5,6-Dihydro-2H-thiopyran-3-carbonsäureester **5g** wurden mit Methyljodid in **5a-c** übergeführt.



R = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇

Für die Darstellung der Ester **6a-c** wurde Tetrahydrothiopyran-4-on¹⁸ (**6d**) in üblicher Weise^{13,14} zu den Hydroxycarbonitrilen **6e** umgesetzt. Durch saure Alkohololyse entstanden die Hydroxycarbonsäureester **6f** und als Nebenprodukt in geringer Menge das 4-Hydroxytetrahydrothiopyran-4-carbonsäureamid **6g**. Nach Dehydratisierung von **6f** mit POCl₃ in Toluol/Pyridin wurden die 5,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-carbonsäureester **6h** erhalten, deren Behandlung mit Methyljodid zu **6a-c** führte.



R = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇

Die Reinheit und Identität der dargestellten Verbindungen 5 und 6 wurde durch DC, IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie sowie Elementaranalysen überprüft.

Pharmakologischer Teil

Mit Ausnahme der Propylester **2c** und **3c** führten alle untersuchten Verbindungen in Konzentrationen von 1×10^{-8} – 1×10^{-3} mol/l zu einer konzentrationsabhängigen Kontraktion der Ileummuskulatur. Dieser agonistische Effekt war durch N-Methylatropin (3×10^{-9} – 1×10^{-6} mol/l) kompetitiv antagonisierbar. Da gleichzeitig die Nikotinrezeptoren durch Hexamethonium blockiert waren, muß die agonistische Aktivität der untersuchten Ester durch eine Wechselwirkung mit dem Muskarinrezeptor zustande kommen.

In der Arecaidin- und Isoarecaidinreihe (Ester **1–4**) erhielten wir im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen sowohl qualitativ als auch quantitativ im wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie in früheren Experimenten^{3,4,6,11}). Es ergaben sich folgende Aktivitätsrangfolgen (s. Tab. 1): *Arecaidinester*: **1b** > **1a** > **2a** > **1c** > **2b** > **2c**; *Isoarecaidinester*: **4a** > **3a** > **4b** > **3b** > **4c** > **3c**.

In der Reihe der Sulfoniumverbindungen (Ester **5–6**) sind die beiden Methylester **5a** und **6a** mit EPMR-Werten von 1.37 bzw. 1.86 stark wirksame Parasympathomimetika. Ihre muskarinartige Potenz entspricht etwa der der beiden Methylester **1a** und **4a** in der Ammoniumreihe^{*)}. Auch der Ethylester des Sulfoisoarecaidins **6b** ist mit einem EPMR-Wert von 1.23 ein stark wirksamer muskarinartiger Agonist, während der Ethylester des Sulfoarecaidins **5b** in seiner muskarinartigen Potenz etwa um den Faktor 20 abfällt. Wie in der Ammoniumreihe sind auch bei den Sulfoniumverbindungen die Propylester am schlechtesten wirksam. In der Sulfoniumreihe ergeben sich folgende Aktivitätsrangfolgen (s. Tab. 1): *Sulfoarecaidinester*: **5a** > **5b** > **5c**; *Sulfoisoarecaidinester*: **6b** > **6a** > **6c**.

Vergleicht man die muskarinartigen Potenzen aller in Tab. 1 angeführten Verbindungen miteinander, so lassen sich unter weiterer Berücksichtigung der Tatsache, daß bei den Sulfoniumestern die Halbsesselkonformation mit axialer S-CH₃-Gruppe und bei den

*) Bei der Beurteilung der muskarinartigen Potenz aller Sulfoniumester ist zu berücksichtigen, daß diese Verbindungen als Racemate getestet wurden.

Tab. 1: Pharmakologische Parameter der Ester **1a** – **c** bis **6a** – **c** am Muskarinrezeptor des Meerschweinchenileums

Substanz	ED ₅₀ , mol/l x 10 ⁻⁷	pD ₂	i.a. ^{a)}	EPMR ^{b)}	n ^{d)}
Ach ^{c)}	3.01 ± 1.04	6.52	1.00	1.00	24
1a	2.51 ± 0.33	6.60	1.00	0.83	5
1b	2.18 ± 0.48	6.66	1.00	0.72	5
1c	60.9 ± 19.0	5.22	0.41 ± 0.08	20.2	5
2a	85.0 ± 13.9	5.07	1.00	28.2	5
2b	123 ± 152	4.91	0.21 ± 0.04	41	6
2c	– keine agonistische Aktivität ^{e)} –				
3a	37.2 ± 4.2	5.43	1.00	12.4	6
3b	126 ± 187	4.90	0.61 ± 0.02	42	4
3c	– nur geringe agonistische Aktivität > 10 ⁻³ mol/l ^{e)} –				
4a	2.29 ± 0.15	6.64	1.00	0.76	6
4b	43.6 ± 11	5.36	0.50 ± 0.07	14.5	6
4c	5510 ± 891	3.26	0.24 ± 0.11	1830	7
5a	4.11 ± 1.04	6.39	1.00	1.37	5
5b	65.4 ± 16.7	5.18	1.00	21.7	6
5c	899 ± 165	4.05	0.51 ± 0.10	299	6
6a	5.61 ± 1.01	6.25	1.00	1.86	7
6b	3.70 ± 0.68	6.43	1.00	1.23	6
6c	79.3 ± 3.12	5.10	0.37 ± 0.02	26.4	7

^{a)} i. a. = intrinsic activity

^{b)} ED₅₀-Substanz/ED₅₀-Ach

^{c)} Ach = Acetylcholin

^{d)} n = Anzahl der Einzelbestimmungen

^{e)} Bis zu einer Konzentration von 1 × 10⁻³ mol/l wurde keine bzw. nur eine geringe agonistische Aktivität beobachtet. Die Ester **2c** und **3c** wirken gegenüber Acetylcholin als kompetitive Antagonisten.

Ammoniumderivaten die Halbsesselkonformation mit äquatorialer N-CH₃-Gruppe energetisch bevorzugt ist^{1,25)} (Abb. 1), folgende Struktur- bzw. Konformations-Wirkungs-Beziehungen ableiten¹⁹⁾:

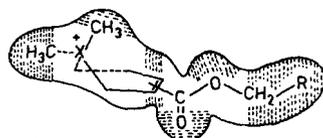


Abb. 1: Schematische Darstellung der Wechselwirkung der Ester vom Typ **1–6** mit dem Muskarinrezeptor. X = NH, N-CH₃, S; R = H, CH₃, C₂H₅

1. Bei den *Methylestern* ist eine Methylgruppe im kationischen Zentrum für eine starke Muskarinwirkung ausreichend. Dafür spricht die hohe muskarinartige Potenz der Ester **1a**, **5a** und **6a**. Bei den Isoarecaidinderivaten muß diese Methylgruppe für eine optimale Reaktion mit dem Muskarinrezeptor axial orientiert sein. Dies ergibt sich aus der Tatsache, daß das tertiäre Isoarecolin **3a**, bei dem aus thermodynamischen Gründen die N-CH₃-Gruppe weitgehend äquatorial orientiert ist^{1,25}), wesentlich schwächer muskarinartig wirkt als das Sulfoisoarecolin **6a**, bei dem die Halbsesselkonformation mit axialer S-CH₃-Gruppe energetisch bevorzugt ist. Bei den Methylestern in der Arecaidinreihe **1a** u. **5a** mit nur einer CH₃-Gruppe im Oniumzentrum spielt die räumliche Orientierung dieser Methylgruppe im Oniumzentrum keine wesentliche Rolle. Dies ergibt sich aus der gleich starken muskarinartigen Potenz von **1a** (N-CH₃ bevorzugt äquatorial) und **5a** (S-CH₃ bevorzugt axial). Bei den Methylestern in der Isoarecaidinreihe wird eine zweite Methylgruppe im Oniumzentrum ohne Wirkungsabnahme toleriert. Diese zweite Methylgruppe trägt aber nichts zur Erhöhung der muskarinartigen Potenz bei. Dies ergibt sich aus der Tatsache, daß das Sulfoisoarecolin **6a** mit nur einer Methylgruppe genauso stark muskarinartig wirkt wie das quartäre Isoarecolin **4a** mit zwei CH₃-Gruppen im Oniumzentrum. Die Bulktoleanz im Bereich des Oniumzentrums ist bei den Arecaidinessen **1a** und **2a** wesentlich geringer als bei den entsprechenden Isoarecaidinderivaten **3a** und **4a**. Bei **1a** kommt es beim Quaternisieren zu einer erheblichen Abnahme an Muskarinwirkung (EPMR-**2a**/EPMR-**1a** = 34).

2. Die Verlängerung der Esterseitenkette um eine Methylengruppe zu den *Ethylestern* **1b–6b** hat in den einzelnen Reihen heterocyclischer Ester unterschiedliche Konsequenzen. Der tertiäre Ethylester **1b** ist sogar noch etwas stärker muskarinartig wirksam als das Arecolin (**1a**). Die für die Reaktion mit dem Muskarinrezeptor optimale äquatoriale Orientierung der N-CH₃-Gruppe bei **1b** erlaubt hier offensichtlich ein größeres Volumen der Esterseitenkette. Die Einführung einer zweiten Methylgruppe am Stickstoff (Ester **2b**) bzw. die energetisch bevorzugte axiale Orientierung der Methylgruppe am Heteroatom (Ester **5b**) verringert dann allerdings die muskarinartige Potenz erheblich. In der Isoarecaidinreihe führt die Verlängerung der Esterseitenkette bei den Ethylestern **3b** und **4b** zu einer Abnahme an muskarinartiger Wirksamkeit, während der entsprechende Sulfoisoarecaidinessen **6b** stärker muskarinartig wirkt als der Methylester **6a**. Hier werden offensichtlich die Struktur bzw. die konformativen Verhältnisse im Oniumzentrum zur kritischen Größe.

3. Alle *Propylester* sind nur noch schwache partielle muskarinartige Agonisten. Bei diesen Verbindungen verhindert offensichtlich das zu große Volumen der Esterseitenkette auch bei optimalen strukturellen und konformativen Verhältnissen im Oniumzentrum eine effektive Wechselwirkung mit dem Muskarinrezeptor.

4. Die muskarinartige Potenz von Estern des Typs **1–6** ist im wesentlichen von der Struktur bzw. von den konformativen Eigenschaften im Bereich von zwei Molekülfragmenten abhängig: Oniumzentrum und Esterseitenkette. Je stärker der eine Bereich „belastet“ wird, um so kritischer werden Strukturveränderungen im zweiten Bereich. So finden sich bei den Methylestern noch vier Verbindungen mit hoher Muskarinwirkung (**1a**, **4a**, **5a** und **6a**), bei den Ethylestern sind es nur noch zwei (**1b** und **6b**) und die weitere Kettenverlängerung zu den Propylestern führt generell zu schwach wirksamen Verbindungen.

Experimenteller Teil

Synthesen

Schmp.: Apparatur nach Tottoli (Büchi), nicht korr. – $^1\text{H-NMR}$: Perkin Elmer R 32; 5-proz. Lösg.; $t = 35^\circ$; δ -Skala (ppm); TMS (CDCl_3 , DMSO-d_6) bzw. TSPS (D_2O) = 0,00 ppm. – *IR-Spektren*: Beckman Acculab 2 (KBr-Preßlinge). – *Elementaranalysen*: Inst. f. Org. Chemie, Universität Frankfurt (Prof. Ried). – *DC*: Fertigplatten „Merck“, Kieselgel 60 F_{254} ; Fließmittel: Methylenchlorid; Detektion: UV, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ in 60-proz. H_2SO_4 und Erwärmen auf 120° .

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Ester 5a–c

0,03 mol $5\text{d}^{18,27}$ wurden in 60 ml des entsprechenden Alkohols gelöst und unter Rühren und Eiskühlung 0,013 mol NaBH_4 portionsweise zugegeben. Es wurde noch 1 h gerührt, anschließend mit H_2O zersetzt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit Ether extrahiert, die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Ester 5e wurden als farblose Öle in Ausb. um 80 % d. Th. erhalten und direkt zur weiteren Umsetzung verwendet. 0,03 ml 5e in 50 ml Methylenchlorid wurden mit Methansulfonsäurechlorid und Pyridin in 60 % Überschuß versetzt und unter Rühren und Rückfluß 2 d erhitzt. Dann wurde auf Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurden die Ester 5f als farblose Öle erhalten, die bei längerem Stehen durchkristallisierten (Ausb. 80–95 % d. Th.). Zu 0,02 mol 5f in 30 ml DMSO wurden unter Rühren portionsweise 0,022 mol Kalium-tert. butylat zugefügt, wobei die Temp. des Reaktionsgemisches 35° nicht übersteigen sollte. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wurde auf Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organischen Phasen wurden getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die 5,6-Dihydro-2H-thiopyran-3-carbonsäureester 5g wurden als farblose bis bräunliche Öle erhalten (Ausb. 85–95 % d. Th.) und direkt zur weiteren Umsetzung verwendet. 1,0 g 5g in 10 ml Methanol wurden mit 2 ml Methyliodid versetzt und 3 d lichtgeschützt bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Methanol/Ether umkristallisiert (5a). Die Iodide 5b und 5c fielen als rotbraune Öle an und wurden nach Anionenaustausch mit Toluol-4-sulfonsäure-Silbersalz in Methanol²⁶⁾ kristallin erhalten (Tab. 2).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Ester 6a–c

0,056 mol $6\text{e}^{13,14}$ wurden in 100 ml absol. Ether und 5 ml des entsprechenden Alkohols gelöst, bei -20° unter Rühren trockenes HCl -Gas bis zur Sättigung eingeleitet und die Mischung 5 d im Kühlschrank aufbewahrt. Die entstandenen Kristalle wurden gut mit Ether gewaschen und in einer Mischung aus 200 ml des entsprechenden Alkohols und 20 g Eiswasser 3 h gerührt. Dann wurde der Alkoholanteil i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit NaCl gesättigt und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels blieben die 4-Hydroxy-tetrahydrothiopyran-4-carbonsäureester (6f) in Ausb. zwischen 60–80 % als farblose bis gelbliche Öle zurück. Verunreinigung durch 6g (Tab. 2) konnte durch Kristallisation aus Methylenchlorid abgetrennt werden. Zu einer Mischung aus je 20 ml Toluol/absol. Pyridin wurden unter Eiskühlung 0,05 mol POCl_3 zutropft, 0,045 mol 6f in wenig absol. Toluol gelöst hinzugefügt und 1 h unter Rühren und Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde auf ca. 100 ml Eiswasser gegossen, mit NaCl gesättigt, die Toluolphase abgetrennt, noch zweimal mit Ether ausgeschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die bräunlichen Öle 6h wurden auf eine Säule mit 200 g Kieselgel 60, Fa. E. Merck, Korngröße 0,063–0,2 mm, gegeben und mit Methylenchlorid eluiert. Nach Einengen des Elutionsmittels wurden die 5,6-Dihydro-2H-thiopyran-4-carbonsäureester 6h als farblose Öle (Ausb. 50–60 % d. Th.) erhalten und wie 5g zu den Methiodiden 6a–c umgesetzt (Tab. 2).

Tab. 2: Spektroskopische und analytische Daten der Verbindungen 5 und 6

Substanz Nr. (Anion)	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. ^{o+} (Lösungs- mittel)	IR-Daten (cm ⁻¹)	¹ H-NMR-Daten (Kation)	Summenformel (Molmasse)			
					Ber.	Gef.	C	H
5a (Iodid)	47	122–124 (Ethanol)	1766(C=O) 1630(C=C)	DMSO: 2,88(s,3H,S-CH ₃) 3,77(s,3H,O-CH ₃) 7,23(m,1H,C=CH)	C ₈ H ₁₃ IO ₂ S (300,1)			
					32,0	4,36	42,3	10,7
5b (4-Toluol- sulfonat)	12	144–146 (Aceton)	1719(C=O) 1658(C=C)	CDCl ₃ : 1,20(t,3H,O-C-CH ₃ ; J=7,38 Hz) 2,82(s,3H,S-CH ₃) 4,04(q,2H,O-CH ₂ -C; J=7,38 Hz) 6,89(m,1H,C=CH)	C ₁₆ H ₂₂ O ₅ S ₂ (358,4)			
					53,6	6,18	53,5	6,19
5c (4-Toluol- sulfonat)	22	134–136 (Aceton)	1720(C=O) 1655(C=C)	CDCl ₃ : 0,94(t,3H,O-C-C-CH ₃ ; J=7,04 Hz) 1,69(sext,2H,O-C-CH ₂ -C) 3,01(s,3H,S-CH ₃) 4,10(t,2H,O-CH ₂ -C-C; J=7,0 Hz) 7,17(m,1H,C=CH)	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ S ₂ (372,5)			
					54,8	6,49	54,8	6,57
6a (Iodid)	79	168–170 (Methanol/- Ether)	1710(C=O) 1655(C=C)	DMSO: 2,96(s,3H,S-CH ₃) 3,91(s,3H,O-CH ₃) 7,03(m,1H,CH=C)	C ₈ H ₁₃ IO ₂ S (300,1)			
					32,0	4,36	42,3	10,7
6b (Iodid)	76	95–97 (Aceton)	1720(C=O) 1660(C=C)	DMSO: 1,30(t,3H,O-C-CH ₃ ; J=7,26 Hz) 2,87(s,3H,S-CH ₃) 4,23(q,2H,O-CH ₂ -C; J=7,26 Hz) 7,02(m,1H,CH=C)	C ₉ H ₁₅ IO ₂ S (314,2)			
					34,4	4,81	40,4	10,2
6c (Iodid)	90	105 (Ethanol)	1715(C=O) 1660(C=C)	D ₂ O: 0,95(t,3H,O-C-C-CH ₃ ; J=7,38 Hz) 1,70(sext,2H,O-C-CH ₂ -C) 2,77(s,3H,S-CH ₃) 4,09(t,2H,O-CH ₂ -C-C; J=6,8 Hz) 6,89(m,1H,CH=C)	C ₁₀ H ₁₇ IO ₂ S (328,2)			
					36,6	5,20	36,5	5,04
6g	5–10	156–157 (Aceton/- Petrolether)			C ₆ H ₁₁ NO ₂ S (161,2)			
					44,7	6,80	8,7	(N)
					44,8	6,52	8,8	(N)

*) Die Verbindungen fielen als farblose bis leicht gelbliche Kristalle an.

Pharmakologie

Die Bestimmung der pharmakologischen Parameter erfolgte an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums in Tyrode-Lösung von 32°, die zur Blockade der Nikotinrezeptoren 3×10^{-4} mol/l Hexamethonium-Iodid enthielt. Für weitere exp. Details siehe ^{1,25}.

Literatur

- ** Auszugsweise vorgetragen auf der 21. Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, Mainz 1980 und auf dem VII. Internat. Symposium on Medicinal Chemistry, Torremolinos (Spanien) 1980.
17. Mitt.: E. Mutschler, H.-D. Höltje, G. Lambrecht und U. Moser, *Arzneim. Forsch.*, **33**, 806 (1983).
 - 2 G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* **311**, Suppl. R 62 (1980).
 - 3 H. Gloge, H. Lüllmann und E. Mutschler, *Br. J. Pharmacol.* **27**, 185 (1966).
 - 4 A. Christiansen, H. Lüllmann und E. Mutschler, *Eur. J. Pharmacol.* **1**, 81 (1967).
 - 5 K. Hultzsch, U. Moser, W. Back und E. Mutschler, *Arzneim. Forsch.* **21**, 1979 (1971).
 - 6 G. Lambrecht und E. Mutschler, *Arzneim. Forsch.* **23**, 1427 (1973).
 - 7 A.J. Porsius, B. Wilfert, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, *J. Autonom. Pharmacol.* **1**, 119 (1981).
 - 8 T. Tsukamoto, N. Kinoshita und A. Ando, *Yakugaku Zasshi* **82**, 1317 (1962); *C.A.* **59**, 558c (1963).
 - 9 C.A. Grob und E. Renk, *Helv. Chim. Acta* **37**, 1672 (1954).
 - 10 R.E. Lyle, E.F. Perowski, H.J. Troscianiec und G.G. Lyle, *J. Org. Chem.* **20**, 1761 (1955).
 - 11 G. Lambrecht, *Cyclische Acetylcholin Analoga*, H. und P. Lang, Bern-Frankfurt 1971.
 - 12 C.H. Chen, G.A. Reynolds, N. Zumbalyadis und J.A. Van Allan, *J. Heterocycl. Chem.* **15**, 289 (1978).
 - 13 K. Kondo, A. Negishi, K. Matsui und D. Tsunemoto, *Jpn. Kokai* 7391, 080; *C.A.* **80**, 133257n (1974).
 - 14 J.E. Baldwin, D.H.R. Barton, I. Dainis und J.L.C. Pereira, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2283.
 - 15 G. Lambrecht, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **12**, 41 (1977).
 - 16 H.-D. Höltje, B. Jensen und G. Lambrecht, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **13**, 453 (1978).
 - 17 G. Lambrecht, *Arzneim. Forsch.* **31**, 634 (1981).
 - 18 E.A. Fehnel und M. Carmack, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1813 (1948).
 - 19 Unterschiede in der Lipophilie, in der Ladungsverteilung bzw. im Dissoziationsgrad und Unterschiede in der Ringgeometrie als Erklärung für die unterschiedliche muskarinartige Potenz der Ester 1-6 konnten wir in früheren Untersuchungen ausschließen¹⁾.
 - 20 G. Lambrecht, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 1015 (1977).
 - 21 H.-D. Höltje, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 311 (1978).
 - 22 G. Lambrecht, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 636 (1978).
 - 23 G. Lambrecht, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 604 (1979).
 - 24 G. Lambrecht, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **313**, 368 (1980).
 - 25 H.-D. Höltje, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, *Arzneim. Forsch.* **33**, 190 (1983).
 - 26 G. Lambrecht, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **315**, 185 (1982).
 - 27 H.-J. Liu und T. Ko Ngooi, *Can. J. Chem.* **60**, 437 (1982).