

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00803305.6

[43] 公开日 2002年3月6日

[11] 公开号 CN 1338934A

[22] 申请日 2000.1.31 [21] 申请号 00803305.6

[30] 优先权

[32] 1999.2.1 [33] US [31] 60/118,392

[86] 国际申请 PCT/US00/02228 2000.1.31

[87] 国际公布 WO00/44377 英 2000.8.3

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.31

[71] 申请人 纽莱克森特有限责任公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 李清木 L·吉尔莫克

赵泳文

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

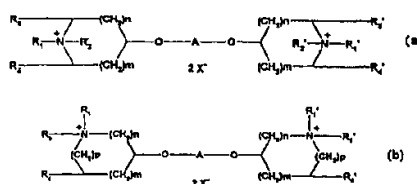
代理人 林柏楠

权利要求书 5 页 说明书 23 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 单酰氧基芳烷基神经肌松药

[57] 摘要

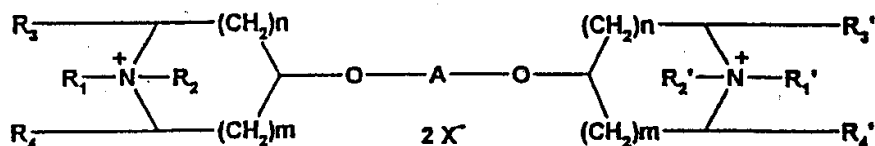
本发明公开了通式(a)或(b)的环链烷醇二酯的单-酰氧基取代的芳烷基和芳链烯基二-季铵衍生物,其中,  $R_1$  和  $R_1'$  为单-酰氧基取代的芳烷基或芳基链烯基;  $R_2$  和  $R_2'$  为烷基或链烯基; A 为未取代或取代的烷二羰基、烯二羰基、炔二羰基、环烷二羰基、环烯二羰基、二环烷二羰基、二环烯二羰基、多环烷二羰基、多环烯二羰基或芳族二羰基; n 为 0、1 或 2; m 为 0、1 或 2; p 为 0、1 或 2;  $R_3$  和  $R_3'$  为 H、 $CH_3$  或低级烷基;  $R_4$  和  $R_4'$  为 H、 $CH_3$  或低级烷基;  $R_3$  和  $R_4$  也可合起来为  $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$  或 (1), 其中, Y 为  $CH_2$ 、O 或 S, h 为 0、1、2 或 3, k 为 0、1、2 或 3; 或  $R_3'$  和  $R_4'$  也可合起来为  $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$  或 (1), 其中, Y 为  $CH_2$ 、O 或 S, h 为 0、1、2 或 3, k 为 0、1、2 或 3; 其中,  $R_1$  和  $R_1'$ 、 $R_2$  和  $R_2'$ 、 $R_3$  和  $R_3'$  以及  $R_4$  和  $R_4'$  可相同或不同; X 为药学上可接受的阴离子, 所述衍生物具有有利的肌肉松弛性质。



ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

### 1. 一种下式的化合物



其中， $R_1$ 和 $R_1'$ 为单-酰氧基取代的芳烷基或芳基链烯基； $R_2$ 和 $R_2'$ 为烷基、链烯基或炔基； $A$ 为未取代或取代的烷二羰基、烯二羰基、炔二羰基、环烷二羰基、环烯二羰基、二环烷二羰基、二环烯二羰基、多环烷二羰基、多环烯二羰基或芳族二羰基； $n$ 为0、1或2； $m$ 为0、1或2； $p$ 为0、1或2； $R_3$ 和 $R_3'$ 为H、 $CH_3$ 或低级烷基； $R_4$ 和 $R_4'$ 为H、 $CH_3$ 或低级烷基； $R_3$ 和 $R_4$ 也可合起来为 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$ 、或 $\begin{array}{c} \diagup \\ -CH-CH- \\ \diagdown \end{array}$ 、其中， $Y$ 为 $CH_2$ 、 $O$ 或 $S$ ， $h$ 为0、1、2或3， $k$ 为0、1、2或3；或 $R_3'$ 和 $R_4'$ 也可合起来为 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$ 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ -CH-CH- \\ \diagdown \end{array}$ ，其中， $Y$ 为 $CH_2$ 、 $O$ 或 $S$ ， $h$ 为0、1、2或3， $k$ 为0、1、2或3；其中， $R_1$ 和 $R_1'$ 、 $R_2$ 和 $R_2'$ 、 $R_3$ 和 $R_3'$ 以及 $R_4$ 和 $R_4'$ 可相同或不同； $X$ 为药学上可接受的阴离子。

2. 根据权利要求1的化合物，其中， $R_3$ 和 $R_4$ 一起形成 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$ 、或 $\begin{array}{c} \diagup \\ -CH-CH- \\ \diagdown \end{array}$ 、其中， $Y$ 为 $CH_2$ 、 $O$ 或 $S$ ， $h$ 为0、1、2或3， $k$ 为0、1、2或3；和 $R_3'$ 和 $R_4'$ 一起形成 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$ 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ -CH-CH- \\ \diagdown \end{array}$ ，其中， $Y$ 为 $CH_2$ 、 $O$ 或 $S$ ， $h$ 为0、1、2或3， $k$ 为0、1、2或3。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中,  $R_1$  与  $R_1'$  相同,  $R_2$  与  $R_2'$  相同,  $R_3$  与  $R_3'$  相同,  $R_4$  与  $R_4'$  相同。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 A 选自乙二酰基、丙二酰基、琥珀酰基、戊二酰基、己二酰基、庚二酰基、辛二酰基、壬二酰基、癸二酰基、富马酰基、氯代富马酰基、反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酰基、1,9-壬烷二羧基、环丁烷-1,2-二羧基和环己烷-1,3-二羧基。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中, A 选自环丁烷-1,2-二羧基、反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酰基、戊二酰基、己二酰基和富马酰基;  $R_1$  与  $R_1'$  相同, 为酰氧基取代的芳烷基;  $R_2$  与  $R_2'$  相同, 为甲基;  $n$  和  $m = 1$ ;  $R_3$  和  $R_4$  一起为  $-(CH_2)_2-$ ;  $R_3'$  和  $R_4'$  一起为  $-(CH_2)_2-$ 。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其选自:

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品鎓-3 $\alpha$ -基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物;

-二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品鎓-3 $\alpha$ -基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物;

-二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品鎓-3 $\alpha$ -基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物;

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品鎓-3 $\alpha$ -基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物;

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品鎓-3 $\alpha$ -基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物;

-二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品鎓-3 $\alpha$ -基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物;

-二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品鎓-3 $\alpha$ -基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物;

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物;

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物;

-二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物;

-二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物;

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物;

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]己二酸酯二溴化物;

-二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]己二酸酯二溴化物;

-二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]己二酸酯二溴化物;

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]己二酸酯二溴化物; 和

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品碱-3 $\alpha$ -基]富马酸酯二溴化物。

7. 根据权利要求4的化合物, 其中A选自琥珀酰基、戊二酰基、环丁烷-1,2-二羧基、己二酰基、硫二甘醇和富马酰基; 其中,  $R_1$ 与 $R_1'$ 相同, 为酰氧基取代的芳烷基;  $R_2$ 与 $R_2'$ 相同, 为甲基;  $n$ 和 $m = 1$ ;  $R_3$ 和 $R_4$ 一起为 $-(CH_2)_3-$ ;  $R_3'$ 和 $R_4'$ 一起为 $-(CH_2)_3-$ 。

8. 根据权利要求7的化合物, 其选自:

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁碱-3-基]琥珀酸酯二溴化物;

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁碱-3-基]戊二酸酯二溴化物;

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁碱-3-基]戊二酸酯二溴化物;

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁碱-3-基]环丁烷-1,2-二甲酸酯二溴化物;

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁碱-3-基]环丁烷-1,2-二甲酸酯二溴化物;

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁碱-3-基]己二酸酯二溴化

物；

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]亚硫基二乙酸酯二溴化物；

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]亚硫基二乙酸酯二溴化物；

-二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]富马酸酯二溴化物；  
和

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]富马酸酯二溴化物。

9. 根据权利要求 13 的化合物，其中， $R_1$  与  $R_1'$  相同，为酰氧基取代的芳烷基；A 选自丙二酰基、琥珀酰基、戊二酰基、1,1'-环己基二乙酰基、癸二酰基、富马酰基或反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酰基； $n = 1$ ，和  $p = 2$ ， $m = 0$ ； $R_3$  和  $R_4$  一起为  $-(CH_2)_2-$ ；和  $R_3'$  和  $R_4'$  一起为  $-(CH_2)_2-$ 。

10. 根据权利要求 9 的化合物，其选自：

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)奎宁环鎗-3-基]癸二酸酯二溴化物；

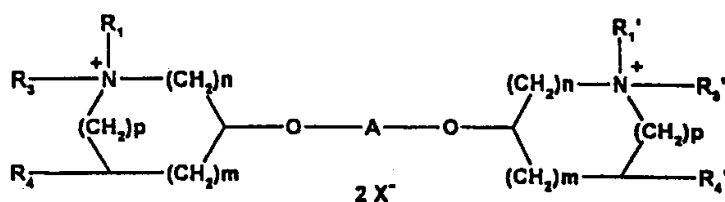
-二[N-(4-乙酰氧基苄基)奎宁环鎗-3-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物；和

-二[N-(4-丙酰氧基苄基)奎宁环鎗-3-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物。

11. 一种使患者肌肉松弛的方法，包括给药有效量的权利要求 1 的化合物。

12. 一种药物组合物，其包含有效量的权利要求 1 的化合物和可药用载体。

## 13. 一种下式的化合物



其中， $R_1$ 和 $R_1'$ 为单-酰氧基取代的芳烷基或芳基链烯基； $R_2$ 和 $R_2'$ 为烷基、链烯基或炔基； $A$ 为未取代或取代的烷二羧基、烯二羧基、炔二羧基、环烷二羧基、环烯二羧基、二环烷二羧基、二环烯二羧基、多环烷二羧基、多环烯二羧基或芳族二羧基； $n$ 为0、1或2； $m$ 为0、1或2； $p$ 为0、1或2； $R_3$ 和 $R_3'$ 为H、 $CH_3$ 或低级烷基； $R_4$ 和 $R_4'$ 为H、 $CH_3$ 或低级烷基；或者 $R_3$ 和 $R_4$ 一起形成 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$ 、或

$$-\overset{\text{Y}}{\text{CH}}-\overset{\text{Y}}{\text{CH}}-$$

、其中， $Y$ 为 $CH_2$ 、 $O$ 或 $S$ ， $h$ 为0、1、2或3， $k$ 为0、1、2或3；或 $R_3'$ 和 $R_4'$ 一起形成 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$ 或

$$-\overset{\text{Y}}{\text{CH}}-\overset{\text{Y}}{\text{CH}}-$$

，其中， $Y$ 为 $CH_2$ 、 $O$ 或 $S$ ， $h$ 为0、1、2或3， $k$ 为0、1、2或3；其中， $R_1$ 和 $R_1'$ 、 $R_2$ 和 $R_2'$ 、 $R_3$ 和 $R_3'$ 以及 $R_4$ 和 $R_4'$ 可相同或不同； $X$ 为药学上可接受的阴离子。

14. 一种药物组合物，其包含有效量的权利要求13的化合物和可药用载体。

15. 一种使患者肌肉松弛的方法，包括给药有效量的权利要求13的化合物。

# 说明书

## 单酰氧基芳烷基神经肌松药

本发明涉及用作神经肌肉阻断("NMB")肌松药的化合物。更具体地说,本发明涉及一系列酰氧基-取代的环状链烷醇二酯的芳烷基二-季铵衍生物。

### 发明背景

在外科手术和某些非手术过程中,特别是那些需要加强或紧急护理的患者的呼吸支持和复苏过程中,通常要求患者肌肉充分松弛。虽然一般的肌肉麻醉可使患者失去知觉,但这仅能提供并不充分的骨骼肌肉弛缓。此外,需要弛缓的急诊和重病特别护理病人经常并不能完全麻醉。

总体上被称之为神经肌肉阻断剂(NMB 剂)的各种化合物通常用作肌松药。NMB 剂的最有用的两个特征是迅速起效和作用时间短。迅速起效使得在氧不足和其它并发症出现之前提供所需的弛缓。而迅速恢复使得患者恢复肌肉力量,从而能够在手术末期或手术过程中呼吸。即使对于需要较长时间的手术过程,短时作用的 NMB 剂仍然是需要的;因为,该试剂可以连续输注以满足需要,并且在停止输注时即可迅速恢复。

一种过去经常使用的肌松药是琥珀酰胆碱,其起效非常迅速,且作用持续时间短。但是,琥珀酰胆碱会引起肌肉膜“去极化”,这经常造成严重的副作用,并从而使所述药物不能令人满意或表现出处置不当。

还公知其它的几种所谓的“非去极化”肌松药,它们广泛用于麻醉和外科手术。这些化学上的不同试剂包括:筒箭毒碱、甲筒箭毒、帕乌龙、阿曲库铵、顺阿曲库铵、维库铵、氯化米哇库铵和罗库铵。虽然并不能令人完全满意,但它们在临床上还是可以接受的,这是因为,人们对它们还有需求,并且它们产生的副作用轻微或无副作用。但是,它们的起效太慢和/或它们的持续作用时间太长。结果,需要采用许多具

有其自身并发症和副作用的治疗上的手法以补偿这些缺陷。因此，这些试剂无例外地还不能满足“理想”外科肌松药的要求。

NMB 试剂的常规特征结构是：在鎗盐头部引入一个或通常两个季氮原子。虽然许多“非去极化”NMB 试剂在大的鎗盐头部取代基处包含烷氧基，但还没有一种包含酰氧基取代的芳烷基或芳基链烯基部分作为其分子结构的一部分。烷氧基而非酰氧基的引入是基于在开发 NMB 弛缓药中传统的根深蒂固的认识。例如，甲筒箭毒是对筒箭毒碱的一种改进，因其包含附加的甲氧基取代基。现代的 NMB 试剂阿曲库铵（和顺-阿曲库铵），氯化米哇库铵和多库铵仍以一定次序包含 4、5 或 6 个甲氧基。每一个附加的甲氧基均改善这些化合物的效力和减少某些副作用。但并无任何暗示表明，在无附加基团的前提下，在芳烷基环上的单酰基化会产生优异的 NMB 试剂。

作为具有箭毒样作用的化合物，托品（二环氨基链烷醇）的脂族（如琥珀酸）和芳族（如邻苯二甲酸）二元羧酸酯的季铵衍生物在下述文献中有述：Nador, K. 和 Gyermek, L. (*Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 2, 369-374, 1952)。所有这些化合物均在氮原子处对称取代，其中的一些具有未取代或单取代（甲基、溴）的苜基（参见匈牙利专利 142, 597, 1955 年 9 月 15 日授权）。

在文献中还报导了其它的一些神经肌肉阻断化合物，它们包括成对的季氮作为莨菪烷环体系的一部分。例如，*Arch. Exper. Path. Pharmacol.* 215, 283-298, (1952) 和 *Brit. J. Pharmacol.* 15, 71. (1960)。但是，采用这些化合物，托烷基（tropinyl）部分会通过桥连两个季铵氮相连接。US 专利 2, 746, 964 (1953) 公开了吡啶-3-醇的二羧酸酯和其烷基季铵衍生物。这些公开出版物均未涉及单-酰氧基取代的芳烷基二季铵二酯化合物。

在经过对“理想”的肌松药进行深入研究后发现，环状氨基链烷醇二酯的芳烷基和芳基链烯基季铵衍生物的单酰基化作用会导致高效能、起效非常迅速、作用时间非常短以及对动物的副作用非常小或没有。这些单酰基取代的芳烷基和芳基链烯基季铵衍生物中的一些比起目



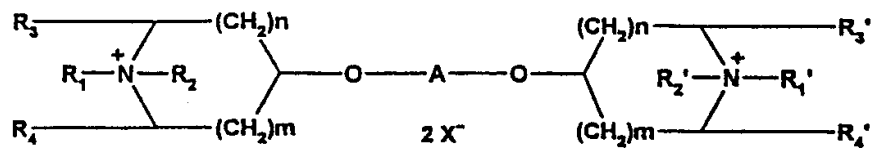
前公知的任一种肌肉弛缓化合物对动物起效更迅速且作用时间更短。

因此，考虑到其他人和我们自己的一些根深蒂固的理念，以及在以前所观察到的实际例子，本发明基于一种目前还未能预期的新的概念，即增加取代基的数量(通常在苜基季铵基团上)将改善 NMB 试剂。

### 发明概述

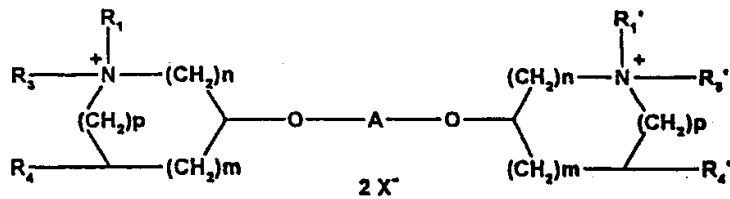
本发明公开了一系列的各种二元羧酸的环状氨基链烷醇酯的酰氧基取代的芳烷基和芳基链烯基二季铵衍生物作为神经肌松药，公开了其制备方法和使用方法，以及包含它们的药物组合物。

本发明的第一个方面是一组化合物 1/a，其具有下式所示的通式：



式 a

本发明的第二个方面是一组化合物 1/b，其具有下式所示的通式：



式 b

其中， $R_1$  和  $R_1'$  为单-酰氧基取代的芳烷基或芳基链烯基； $R_2$  和  $R_2'$  为烷基、链烯基或炔基； $A$  为未取代或取代的烷二羧基、烯二羧基、炔二羧基、环烷二羧基、环烯二羧基、二环烷二羧基、二环烯二羧基、多环烷二羧基、多环烯二羧基或芳族二羧基； $n$  为 0、1 或 2； $m$  为 0、1 或 2； $p$  为 0、1 或 2； $R_3$  和  $R_3'$  为 H、 $CH_3$  或低级烷基； $R_4$  和  $R_4'$  为 H、 $CH_3$  或低级烷基； $R_3$  和  $R_4$  也可合起来为  $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_h-Y-(CH_2)_k-$ 、或

$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{Y} \\ \text{-CH-CH-} \end{array}$ 
 、其中，Y为CH<sub>2</sub>、O或S，h为0、1、2或3，k为0、1、2或3；或R<sub>3</sub>'和R<sub>4</sub>'也可合起来为-CH=CH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-或
  $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{Y} \\ \text{-CH-CH-} \end{array}$ 
 ，其中，Y为CH<sub>2</sub>、O或S，h为0、1、2或3，k为0、1、2或3；其中，R<sub>1</sub>和R<sub>1</sub>'、R<sub>2</sub>和R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>和R<sub>3</sub>'以及R<sub>4</sub>和R<sub>4</sub>'可相同或不同；X为药学上可接受的阴离子。

本发明的第三个方面为通式 1/a-1/b 的化合物作为神经肌松药的使用方法。

本发明的第四个方面为一种药物组合物，其包括通式 a 和 b 的化合物和可药用赋形剂。

### 发明详述

本发明中，术语“烷基”是指具有 1-20 个碳原子的烃基。在本发明中，烷基可为取代或未取代的烷基，例如，甲基、丁基、辛基和月桂基。优选的烷基为甲基。

本发明中，术语“链烯基”是指具有 1-20 个碳原子并在任何位置上至少包含一个碳-碳双键的烃基。其实例包括乙烯基、丁-2-烯基、辛-5-烯基和十二碳-2, 10-二烯基。

本发明中，术语“炔基”是指具有 1-20 个碳原子并在任何位置上至少包含一个碳-碳叁键的烃基。其实例包括乙炔基、2-丁炔基、5-辛炔基和 1, 7-癸二炔基。

本发明中，术语“芳基”是指芳族烃基。其实例包括苯基、萘基和蒽基。

本发明中，术语“芳烷基”是指包含如前定义的烷基部分的芳基烃基。其实例包括苄基、苯乙基和 6-萘基己基。

本发明中，术语“芳基链烯基”是指包含如前定义的链烯基部分和如前定义的芳基部分的芳基部分。其实例包括苯乙烯基、3-(苄基)丙-2-烯基和 6-萘基己-2-烯基。

本发明中，术语“环烷基”是指具有排列成一个环的碳原子的烷基。

其实例包括环己基、环丁基和环十二烷基。

本发明中，术语“环烯基”是指具有排列成一个环的碳原子的链烯基。其实例包括环己烯基和 1,5-环十二碳二烯基。

本发明中，术语“二环烷基”是指具有排列成两个环的碳原子的烷基。其实例包括十氢化萘基、降冰片烷基和二环[2.2.2]辛基。

本发明中，术语“二环烯基”是指具有排列成两个环的碳原子的链烯基。其实例包括降冰片烯基和 1,2,3,4,5,6,7,8-八氢萘基。

本发明中，术语“多环烷基”是指具有排列成三个或更多个环的碳原子的烷基。

本发明中，术语“多环烯基”是指具有排列成三个或更多个环的碳原子的链烯基。

本发明中，术语“取代的”是指选自烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳基链烯基、环烷基、环烯基、二环烷基、二环烯基、多环烷基、多环链烯基以及所有如前定义的烃基，其一个或多个氢被下述基团代替：烷基、氟、氯、溴、碘、羟基、巯基、烷氧基、酰氧基、烷硫基、芳硫基、乙酰氨基、氨基或硝基。同时，术语“取代的”是指选自烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳基链烯基、环烷基、环烯基、二环烷基、二环烯基、多环烷基、多环烯基以及所有如前定义的烃基，其一个或多个碳被氧、硫、氮或硅原子代替。

在季铵化芳烷基或芳基链烯基的情形下，“单-酰氧基取代的”是指一个酰氧基，它代替了芳烷基或芳基链烯基部分的芳族基团的一个氢原子。

本发明中，术语“烷基-环烷基”是指包含烷基和环烷基的烃基。其实例包括 3-甲基环己基和 4-己基环庚基。

本发明中，术语“烷二羰基”是指一个包含如前所述烷基和两个羰基的基团。其实例为琥珀酰基、戊二酰基、癸二酰基、9-甲基-1,11-二羰基十一烷基等。

本发明中，术语“烯二羰基”是指包含至少一个碳-碳双键和两个羰基的基团。其实例包括富马酰基、氯代富马酰基、1,3-二羰基丙烯基、

1,6-二羧基-3-己烯基和十二碳烯二酰基(1,10-二羧基-2-癸烯基)。

本发明中,术语“炔二羧基”是指包含至少一个碳-碳叁键和两个羧基的基团。其实例包括1,2-二羧基丙炔基、1,6-二羧基-2-己炔基等。

本发明中,术语“二环烷二羧基”是指包含如前所述的双环烷基和两个羧基的基团。其实例包括5-降冰片烷-2,3-二羧基、二氢萘-1,5-二羧基和9,10-二氢-9,10-桥亚乙基蒽-11,12-二羧基。

本发明中,术语“二环烯二羧基”是指包含如前所述的双环烯基和两个羧基的基团。其实例包括3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酰基和1,2,3,4,5,6,7,8-八氢萘-1,5-二羧基。

本发明中,术语“芳族二羧基”是指被两个羧基取代的芳族基团。其实例包括邻苯二甲酰基、对苯二甲酰基、1,4-二羧基萘基等。

本发明中,术语“酰氧基”是指 $RC(O)O-$ ,其中,R为氢或取代或未取代的烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、环烯基、二环烷基或二环烯基。其实例包括乙酰氧基、丙酰氧基、2,3-二氟丁酰氧基、苯甲酰氧基、环丙基乙酰氧基和氯代乙酰氧基。

本发明中,术语“托品”是指托品(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3 $\alpha$ -醇,也被称之为 $\alpha$ -或内-托品),和假托品(8-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3 $\beta$ -醇,也被称之为 $\beta$ -或外-托品),这取决于托品的与C3原子相连的羟基的构型。

本发明中,术语“石榴皮醇”是指9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3 $\alpha$ -醇或9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3 $\beta$ -醇,而术语“石榴皮单宁”是指9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷。当然,可以意识到,托品和石榴皮醇的氮原子已被甲基取代。因此,当托品或石榴皮醇氮被称为取代时,如在N-甲基托品镉碘化物中,可以理解,氮为季氮,并存在卤化物用于电荷平衡。

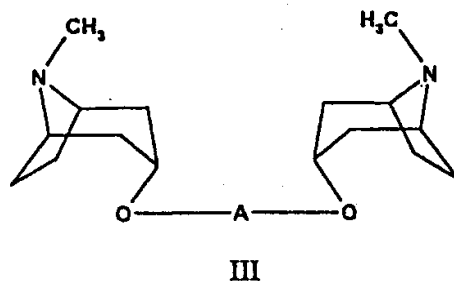
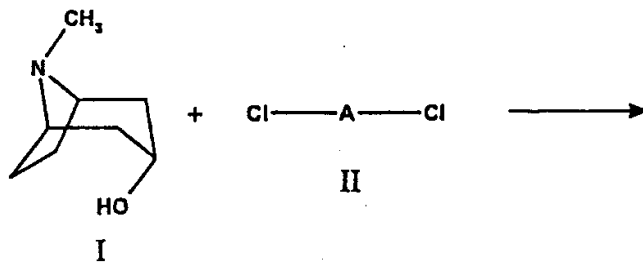
本发明中,术语“药学上可接受的阴离子”是指毒副作用很小或没有,并对药物给药剂的药物作用无显著影响的阴离子。其实例包括氯、溴、碘、硝酸根、硫酸根、磷酸根、磺酸根、甲磺酸根、苯磺酸根、甲磺酸根等。

对于许多化合物来说，其各种旋光异构体、对映异构体和非对映异构体均在本发明的范围之内。所有这些化合物均可为每一种结构变种的旋光异构体、对映异构体和非对映异构体的混合物，包括所有纯化合物和外消旋混合物。包括顺式和反式的几何异构体和混合物。

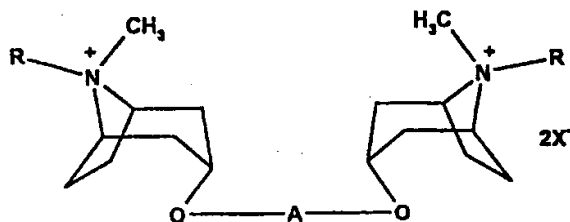
### 合成

以下，将描述制备本发明化合物的各种合成路线。这些路线以 N-甲基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-醇(托品)作为原料实例进行说明。同样，可以采用其它适宜的环状氨基链烷醇。

#### 合成路线 A



(反应式 A)



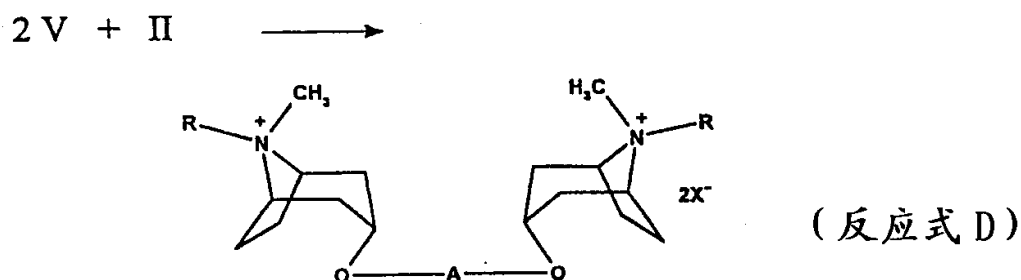
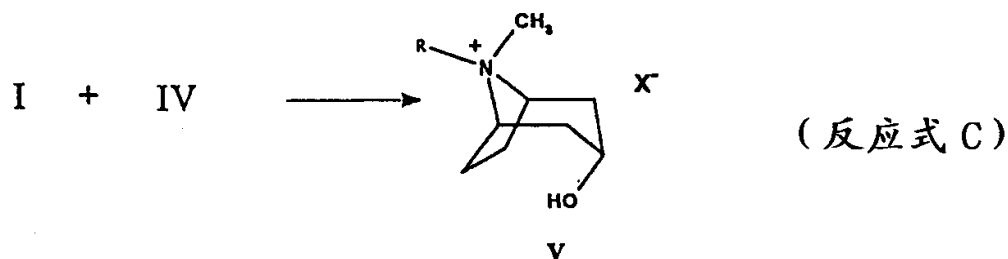
(反应式 B)

参考合成路线 A 的反应式 A，该过程如下进行。在冰浴中，向 1 当量的适宜的酰氯(II)在无水二氯甲烷中的冷却溶液中滴加入在无水二氯甲烷中的 2 当量的托品，然后，将混合物升温至室温。将反应混合

物倒入冷却水中之后，水层用 2N 氢氧化钠水溶液碱化至 pH10-11，用氯仿萃取。然后，通过色谱技术对二酯(III)进行纯化。

在反应式 B 中，将 1 当量的纯化后的二酯(III)吸收于适当极性的非质子溶剂中，如丙酮或乙腈。加入 2.5 当量的适宜的单-酰氧基取代的芳烷基或芳基链烯基卤化物 RX(IV)。将形成的溶液在 50-70℃ 下加热 6-12 小时，这取决于反应物。将形成的季铵盐过滤，经重结晶纯化。

### 合成路线 B



参看合成路线 2 的反应式 C，在适宜的极性非质子溶剂如丙酮或乙腈中，将 1 当量的适宜的托品(I)和 1-1.25 当量的所需单-酰氧基取代的芳烷基卤化物(IV)在 60-70℃ 下加热 6-12 小时。将形成的季铵盐(V)过滤，经重结晶纯化。

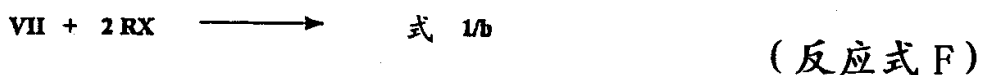
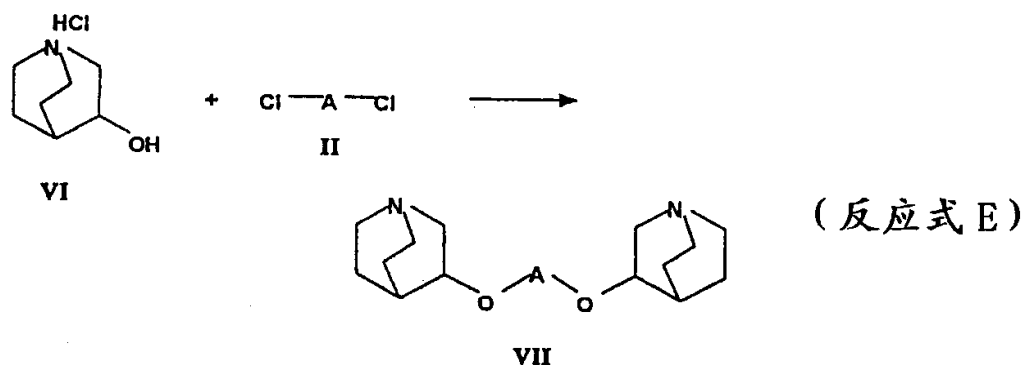
然后，如反应式 D 所示，将 2 当量的季铵盐(V)与 1 当量的适宜的二酸二卤化物(II)在无水二氯甲烷及在密闭容器中进行反应。将各成分在密闭容器中于 80-100℃ 下加热。在除去溶剂后，将残余物经重结晶纯化，获得式 a 或 b 的纯化合物。

本发明式 a 和 b 的化合物也可为不对称的二铵酯。这些化合物可通过下述方法制备：将不超过 1 当量的第一种单-酰氧基取代的芳烷基或芳基链烯基卤化物 RX(IV)和 1 当量的二酯(III)在丙酮或乙腈中于 60

℃下加热 12 小时。向反应混合物中加入第二种单-酰氧基取代的芳烷基或芳基链烯基卤化物 RX(IV)。然后, 将反应混合物再在 90-100℃下加热 12 小时。将形成的沉淀物经重结晶进行纯化。

另一种合成路线 A 的代替方案如合成路线 C 所示。

### 合成路线 C



也可使用其它适宜的环状氨基链烷醇盐酸化物如托品盐酸化物或石榴皮醇盐酸化物。

### 实用性

式 a 和 b 的化合物显示出作为神经肌肉阻断剂的显著活性。这种试剂通常通过静脉注射给药。给药方式可为单次注射、系列注射或通过静脉输注。本发明化合物的特征是在动物体内起效迅速且作用时间短, 明显优于现在公知和/或市售的肌松药。就副作用而言, 本发明的化合物实际上几乎没有令人讨厌的心血管副作用, 而这些副作用是与早期临床用作肌松药原型的那些琥珀酰胆碱、筒箭毒碱或加拉明相关的。进而, 这些副作用类型也是可与目前现有技术临床采用的试剂的情况可比的。

当其与其它肌松药一起使用时, 浓注剂量在个体患者间差异明显, 但通常, 以动物实验为基础估计, 剂量通常为 0.1-1.0 mg/kg 体重。精确的剂量应考虑具体的情形, 包括年龄、性别、重量和患者的健康状况以及所需肌肉松弛程度。

剂型可为液体溶液, 可直接注射或加入静脉间的流体中, 或者也可

为固体粉末或颗粒，在使用前将其溶解于溶液中。液体或固体可通过常规方式配制。

在临床制剂中，可包含一种或多种可药用赋形剂或助剂，包括 pH 调节剂、稳定剂、防腐剂、生理必需盐、糖等。

这些化合物的活性可通过几种方法中的任一种测试。

式 a 和 b 化合物的实用性可采用麻醉的大鼠、兔、猴和/或猪来测试。将小腿肌腱与传感器相连。刺激适宜的运动神经，如从骨神经或腓总神经。传感并记录导致的肌肉颤搐。将本发明的神经肌肉阻断剂静脉给药时，对刺激的肌肉颤搐响应降低。测量这种与剂量有关的降低。类似地，可测定这种作用的起效和持续，并与公知的临床采用的试剂进行比较。肌电描记测量法和机械肌动描记测量法均可采用。

参考下述实施例可更好地理解本发明，这些实施例仅用于说明本发明，而非对本发明保护范围的限制。

下述实施例说明合成路线 A

### 实施例 1

#### 制备二(石榴皮烷(granatan)-3-基)戊二酸酯

在 $-20^{\circ}\text{C}$ 下，向戊二酰氯(5.5 g, 32.6 mmol)在 50 mL 二氯甲烷的溶液中滴加石榴皮-3-醇(10.1 g, 65.3 mmol)在 20 mL 二氯甲烷中的溶液。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时后，将混合物倒入 100 mL 的 2N 氢氧化钠水溶液中，用氯仿进行萃取。将合成后的有机层用硫酸镁干燥，浓缩。将形成的油经柱色谱进行纯化( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}:\text{CHCl}_3:\text{NH}_4\text{OH}=4:5:1$ )，得到 9.3 g (70%)的二(石榴皮烷-3-基)戊二酸酯，为一种粘稠油。

类似地，采用下述化合物代替戊二酰氯：

丙二酰氯

琥珀酰氯

亚硫基二乙酰氯

2-酮戊二酰氯



己二酰氯

癸二酰氯

4, 4'-二硫代二丁酰氯

1, 11-十一烷二羧基二氯

富马酰氯

氯代富马酰氯

反-愈伤酰 (traumatyl) 氯

乙炔二酰氯

反-环丁烷-1, 2-二羧基二氯

1, 3-环己烷二羧基二氯

1, 1'-环戊烷二乙酰二氯

邻苯二甲酰氯

4, 5-二氯邻苯二甲酰氯

反-3, 6-内亚甲基-1, 2, 3, 6-四氢邻苯二甲酰氯

可以获得:

二(石榴皮烷-3-基)丙二酸酯

二(石榴皮烷-3-基)琥珀酸酯

二(石榴皮烷-3-基)亚硫基二乙酸酯

二(石榴皮烷-3-基)2-酮戊二酸酯

二(石榴皮烷-3-基)己二酸酯

二(石榴皮烷-3-基)癸二酸酯

二(石榴皮烷-3-基)4, 4'-二硫代二丁酸酯

二(石榴皮烷-3-基)1, 11-十一烷二甲酸酯

二(石榴皮烷-3-基)富马酸酯

二(石榴皮烷-3-基)氯代富马酸酯

二(石榴皮烷-3-基)反-愈伤酸酯

二(石榴皮烷-3-基)乙炔二酸酯

二(石榴皮烷-3-基)环丁烷-1, 2-二羧酸酯

二(石榴皮烷-3-基)环己烷-1,3-二羧酸酯  
 二(石榴皮烷-3-基)环戊烷-1,1'-二乙酸酯  
 二(石榴皮烷-3-基)邻苯二甲酸酯  
 二(石榴皮烷-3-基)4,5-二氯邻苯二甲酸酯  
 二(石榴皮烷-3-基)反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯

类似地, 通过代替式 a 和 b 中所指示的其它的环状氨基链烷醇代替石榴皮醇作为原料及所列出的酰氯, 可获得相应的二元羧酸酯。

### 实施例 2

#### 制备二-[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗(granatanium)-3-基]戊二酸酯二溴化物

将二(石榴皮烷-3-基)戊二酸酯(4.0 g, 9.85 mmol)和 4-乙酰氧基苄基溴 (5.0 g, 21.7 mmol, 由 4-羟基苯甲醛经羟基基团的乙酰化反应, 醛还原成相应的醇, 及进行溴化获得)在 100 mL 丙酮中的溶液于 60℃下加热 10 小时。过滤收集沉淀, 用丙酮和乙醚洗涤, 真空干燥; 得到 7.5 g (83%)的二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物, 为一种白色的粉末。

类似地, 用下述化合物代替 4-乙酰氧基苄基溴:

2-乙酰氧基苄基溴  
 3-乙酰氧基苄基溴  
 4-丙酰氧基苄基溴  
 2-丁酰氧基苄基溴  
 3-苯甲酰氧基苄基溴  
 4-乙酰氧基苯乙基溴  
 3-(4-乙酰氧基苄基)丙烯-2-基溴  
 4-乙酰氧基-1-萘基甲基溴,

可制得：

二[N-(2-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物

二[N-(3-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物

二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物

二[N-(2-丁酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物

二[N-(3-苯甲酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物

二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物

二[N-(3-(4-乙酰氧基苄基)丙烯-2-基)石榴皮单宁鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物

二[N-(4-乙酰氧基-1-萘基甲基)石榴皮单宁鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物。

本领域的技术人员可以理解，两种原料均可代换。例如，如果 3-丙酰氧基苄基溴代替 4-乙酰氧基苄基溴，和二(托品-3-基)戊二酸酯、二(托品-3-基)癸二酸酯和二(托品-3-基)环丁烷-1,2-二羧酸酯代替二(石榴皮烷-3-基)戊二酸酯，则可获得：二[N-(3-丙酰氧基苄基)托品鎗(tropanium)-3-基]戊二酸酯二溴化物，二-[N-(3-丙酰氧基苄基)托品鎗-3-基]癸二酸酯二溴化物和二[N-(3-丙酰氧基苄基)托品鎗-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物。

下述实施例说明合成路线 B。

### 实施例 3

#### 制备 N-(4-丙酰氧基苄基)托品鎗氯化物

将 7.1 g (50 mmol) 的托品和 11.9 g (60 mmol) 的 4-丙酰氧基苄基氯在 200 mL 丙酮中的混合物于 60-70℃ 下加热 10 小时。滤出沉淀，洗涤，并重结晶(乙醇-二氯甲烷)得到 14.4 g (85%) 的 N-(4-丙酰氧基苄基)托品鎗氯化物，为一种白色粉末。

类似地，通过代替：

4-乙酰氧基苄基氯  
 2-丁酰氧基苄基氯  
 3-(3-乙酰氧基苄基)丙基溴  
 4-(二苄基乙酰氧基)苄基溴

可以获得:

N-(4-乙酰氧基苄基)托品碱氯化物  
 N-(2-丁酰氧基苄基)托品碱氯化物  
 N-(3-(3-乙酰氧基苄基)丙基)托品碱溴化物  
 N-(4-(二苄基乙酰氧基)苄基)托品碱溴化物

#### 实施例 4

制备二-[N-(4-丙酰氧基苄基)托品碱-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二氯化物

将 N-(4-丙酰氧基苄基)托品碱氯化物 (13.0 g, 38.3 mmol) 和 3.17 g (17.5 mmol) 的环丁烷-1,2-二羧基二氯在 100 mL 无水二氯甲烷中于密封管中在 100℃ 下加热 12 小时。在向冷却的反应混合物中加入 5 mL 甲醇后, 经旋转蒸发器将溶剂除去。将产物用甲醇-二氯甲烷进行重结晶纯化; 得到 16.9 g (50%) 的二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品碱-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二氯化物。

类似地, 通过代替:

N-(4-乙酰氧基苄基)托品碱氯化物  
 N-(2-丁酰氧基苄基)托品碱氯化物  
 N-(3-(3-乙酰氧基苄基)丙基)托品碱溴化物  
 N-(4-(二苄基乙酰氧基)苄基)托品碱溴化物

可以获得:

二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品碱-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二氯化物

二[N-(2-丁酰氧基苄基)托品鎗-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二氯化物

二[N-(3-(3-乙酰氧基苄基)丙基)托品鎗-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物

二[N-(4-(二苄基乙酰氧基)托品鎗-3-基)环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物。

下述实施例说明不对称二铵酯的制备过程。

### 实施例 5

制备[N-(4-乙酰氧基苄基)托品鎗-3-基], [N-(2-丙酰氧基-苄基)托品鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物。

向在密闭瓶中的 18.9 g (50 mmol) 的二(托品-3-基)戊二酸酯在 500 mL 无水丙酮中的溶液中加入 11.5 g (50 mmol) 的 4-乙酰氧基苄基溴。在将混合物于 50℃ 下加热 5 小时后, 向冷却的混合物中加入 12.1 g (50 mmol) 的 2-丙酰氧基苄基溴。然后, 将混合物在 70-75℃ 下再加热 10 小时。过滤收集形成的白色沉淀, 用甲醇-二氯甲烷进行重结晶纯化, 得到 12.7 g (30%) 的 [N-(4-乙酰氧基苄基)托品鎗-3-基], [N-(2-丙酰氧基苄基)托品鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物, 为一种白色粉末。

类似地, 通过分别用 3-乙酰氧基苄基溴和 4-苄甲酰氧基苄基溴代替 4-乙酰氧基苄基溴和 2-丙酰氧基苄基溴, 可以获得 [N-(3-乙酰氧基苄基)托品鎗-3-基], [N-(4-苄甲酰氧基苄基)托品鎗-3-基]戊二酸酯二溴化物。

下述实施例说明合成路线 C。

### 实施例 6

制备二[奎宁环-3-基]癸二酸酯

在密封管中, 向癸二酰氯 (4.78 g, 20.0 mmol) 在 40 mL 二氯甲烷的溶液中加入 3-奎宁醇盐酸化物 (7.85 g, 48.0 mmol)。将多相混

合物在 80℃ 下加热过夜。冷却后，将混合物倒入 100 mL 的 2N 氢氧化钠水溶液中，用氯仿进行萃取。合成后的有机层用硫酸镁干燥，浓缩。将形成的油用硅胶柱色谱纯化(硅胶，10% 甲醇的氯仿溶液)，得到 6.7 g (80%) 的二[奎宁环-3-基]癸二酸酯，为一种粘稠油。

### 实施例 7

#### 制备二[N-(4-丙酰氧基苄基)奎宁环鎓-3-基]癸二酸酯二溴化物

在密封管中，将二[奎宁环-3-基]癸二酸酯(2.5 g, 5.95 mmol)和 4-丙酰氧基苄基溴(3.18 g, 13.1 mmol)在 50 mL 丙酮中的溶液于 60℃ 下加热 5 小时。收集滤出的白色固体(4.5 g, 84%)，在真空下干燥 1 小时。

类似地，通过适当地选择原料，可制备通式结构 1/a 和 1/b 的其它几类对称和不对称的双季铵盐，例如：

[N-乙基，N-(4-乙酰氧基苄基)去甲-石榴皮单宁鎓-3-基]，[N-乙基，N-(3-苯甲酰氧基苄基)去甲-石榴皮单宁鎓-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物，二[N-(2-丙酰氧基苄基)奎宁环鎓-3-基]间苯二羧酸酯二溴化物，二[N-(4-丙酰氧基苄基)1,2,6-三甲基哌啶鎓-4-基]硫基乙醇酸酯二溴化物。

### 实施例 8

#### 神经肌肉阻断剂生物学活性的体内动物实验

采用不同的实验动物研究这些试剂的神经肌肉阻断活性(主要药理学作用)和其它作用(例如心血管副作用)。这一研究的说明基于公知的事实，这些试剂的药效和药动学性质有显著差异。因此，这些试剂的治疗实用性中最重要的方面如神经肌肉阻断功效、作用的起效及持续和副作用不能在“体外”制剂中或者仅采用一种动物确定。

首先，在用于测定神经肌肉阻断功效的大鼠“筛分”实验中，小心地研究本发明的新的物质，随后，将选择的化合物进行具体效果实验，如起效、作用持续时间及对其它动物种类如兔和猪的副作用。

以下为用于大鼠和猪的方法的说明；这些方法也在需要时用于其它动物。

a) 经腹膜内注射戊巴比妥使成年雄性白化病大鼠麻醉。将导管插入气管中经小型动物呼吸机进行人工通气。在颈动脉上插入导管经传感器记录血压和经多功能记录仪上的心率计记录心率。在颈外静脉中插入导管进行给药。通过肌电描记法监视神经肌肉功能，记录由每隔 10-12 秒持续 0.1-0.2 毫秒的单或“一组四个 (train-of-four)”矩形脉冲组成的超大神经刺激导致的前胫骨肌肉的唤起响应，所述脉冲是由实验室神经刺激器传送至坐骨神经或腓总神经的。另一种刺激方式包括在 0.1Hz 或 1Hz 下传送的重复单刺激。通过外围刺激颈迷走神经并测量对迷走神经引起的心搏徐缓可能的阻断作用来评定作为几种肌松药的副作用的心脏迷走神经阻断。将试剂溶解于生理盐水中，并在适当的时间间隔内进行静脉注射。对每种试剂测定其神经肌肉阻断的强度、起效和持续及其类型。通过几种剂量给药，测定相应于 50%，80%和/或 90%神经肌肉阻断的剂量。所有试剂与标准神经肌肉阻断化合物进行比较，如琥珀酰胆碱、帕乌龙、氯化米哇库铵或罗库铵。

b) 用 70 mg/kg 的 $\alpha$ 氯醛糖和 0.5 g/kg 的乙基乌拉坦的混合物经腹膜内注射使 10-12 kg 重的 Duroc 猪崽麻醉。采用屏蔽的探针电极刺激坐骨神经，记录肌肉响应。经血压传感器和心动计数器从适宜的插入导管的动脉记录血压和心率变化。

对在大鼠、兔、猪和猴中分别测量的本发明大量化合物所获得的结果如下表 1-4 所示，其中：

ED<sub>50</sub> = 引起 50%神经肌肉阻断的静脉内剂量， $\mu$ g/kg。

起效时间 = 80-85% 神经肌肉阻断的时间，分钟。

RI = 25-75% 神经肌肉响应的恢复指数，分钟，自然恢复。

VB = 80-85% 神经肌肉阻断剂量时的迷走神经阻断，%。

BP = 80-85% 神经肌肉阻断剂量时的动脉血压变化率，%。

HR = 80-85% 神经肌肉阻断剂量时的心率变化率，%。

号 = 实验动物号。

当所有动物实验结合在一起考虑时，新的肌松药与比较用化合物相比要起效快 2-10 倍，持续短 2-10 倍。图 1 说明了二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]戊二酸酯二溴化物和二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品甙-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物与现有技术中的罗库铵、氯化米哇库铵和二[N-(4-甲氧基苄基)托品甙-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物对大鼠的神经肌肉阻断作用。还显示了随时间变化(分钟)的肌肉松弛响应和血压响应。

本领域的技术人员将可以理解，在不背离本发明的精神或实质下可具体表达为其它的特定形式。在本发明上述描述中，仅公开了举例性的实施方案，可以理解，在本发明保护范围内可考虑各种其它的变化。因此，本发明并不受这些具体实施方案的限制，它们仅用于更详细地说明本发明。本发明的保护范围是由本申请的权利要求限定的。



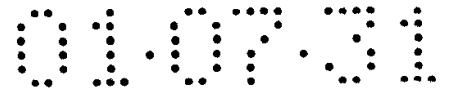
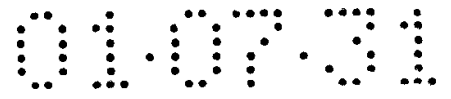


表 1

大鼠		ED50	起效	RI	VB	ΔBP	ΔHR	号
新化合物:								
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		355	0.9	1.2	16	-5	+2	5
二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		217	0.9	2.2	78	0	+4	5
二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		313	1.3	2.3	60	-3	0	5
二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		412	0.9	1.0	27	-5	0	4
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		143	1.2	1.5	16	-5	0	4
二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		168	1.2	1.8	50	0	0	3
二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		258	1.2	2.0	77	0	+4	4
二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		169	1.3	1.2	36	-5	0	4
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]戊二酸酯二溴化物		300	0.95	1.1	15	0	0	3
二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]戊二酸酯二溴化物		400	1.1	1.6	75	-3	-1	3
二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]戊二酸酯二溴化物		485	1.0	1.4	70	-12	-5	3
二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]戊二酸酯二溴化物		510	1.0	1.0	56	-2	+2	3
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]己二酸酯二溴化物		188	0.9	1.1	41	-4	0	4
二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]己二酸酯二溴化物		190	1.1	1.6	77	-3	4	4
二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]己二酸酯二溴化物		325	0.9	1.0	64	-10	0	4
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品鎊-3α-基]富马酸酯二溴化物		904	1.4	1.7	45	-3	0	4
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎊-3-基]琥珀酸酯二溴化物		67	0.55	0.45	30	0	0	5
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎊-3-基]戊二酸酯二溴化物		115	0.63	0.45	0	0	0	5
二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁鎊-3-基]戊二酸酯二溴化物		94	0.66	0.45	8	0	+2	5



二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物	98	0.65	0.45	6	0	0	5
二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物	241	0.73	0.60	15	0	+2.5	5
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]己二酸酯二溴化物	111	0.8	0.5	25	0	0	6
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]亚硫酸二乙酯二溴化物	311	0.7	0.5	48	+2	0	5
二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]亚硫酸二乙酯二溴化物	240	0.75	0.6	55	-2	+2	6
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]富马酸酯二溴化物	195	1.0	0.75	0	0	0	4
二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]富马酸酯二溴化物	353	1.0	0.6	0	0	0	3
二[N-(4-丙酰氧基苄基)奎宁环甙-3-基]癸二酸酯二溴化物	800	1.1	1.4	80	-10	+3	3
二[N-(4-乙酰氧基苄基)奎宁环甙-3-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物	1200	1.4	2.5	100	0	0	4
二[N-(4-丙酰氧基苄基)奎宁环甙-3-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物	1050	1.7	2.3	100	0	0	4
比较化合物:							
罗库铵	450	1.0	1.3	60	0	0	7
氯化米哇库铵	140	1.8	3.9	0	0	0	8
阿曲库铵	320	1.5	2.9	0	0	0	5
二[N-甲基托品甙-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二碘化物	2000	1.2	4.2	100	0	0	4
二[N-苄基托品甙-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物	5500	2.5	3.7	100	-10	0	4
二[N-(2-溴苄基)托品甙-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物	1400	2.3	3.6	100	-9	0	5
二[N-(4-甲氧基苄基)托品甙-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物	1200	1.1	1.6	85	-4	-3	3
二[N-(4-甲基苄基)托品甙-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物	1000	1.0	1.6	85	-8	-4	3
二[N-(3-氯苄基)托品甙-3 $\alpha$ -基]戊二酸酯二溴化物	900	1.1	1.8	100	-11	0	3

(续表 1)

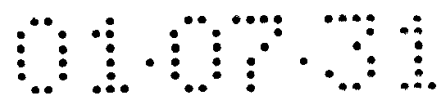


表 2

兔		ED50	起效	RI	ΔBP	ΔHR	号
新化合物:							
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		57	1.6	1.6	0	-3	5
二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		38	2.4	4.6	0	-3	4
二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		67	2.1	3.8	+4	-15	4
二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		79	1.7	1.7	+3	-8	4
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		95	1.4	1.4	+5	-24	4
二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		63	2.1	3.8	+2	-20	4
二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		95	2.1	3.3	+2	-12	4
二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]反-3,6-内亚甲基-1,2,3,6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		53	1.3	1.2	+5	-6	4
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]戊二酸酯二溴化物		30	1.7	2.2	+10	-15	2
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]己二酸酯二溴化物		30	1.7	2.1	0	-4	3
二[N-(2-乙酰氧基苄基)托品筒-3α-基]己二酸酯二溴化物		60	2.2	3.7	0	0	2
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁筒-3-基]戊二酸酯二溴化物		75	1.0	0.9	+7	0	4
二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁筒-3-基]戊二酸酯二溴化物		107	1.0	0.9	0	-5	4
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁筒-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		70	1.0	1.2	0	0	4
二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁筒-3-基]环丁烷-1,2-二羧酸酯二溴化物		95	0.9	0.8	+1	-9	4
二[N-(4-丙酰氧基苄基)奎宁环筒-3-基]癸二酸酯二溴化物		180	2.5	4.2	0	0	2
比较化合物:							
罗库铵		30	1.1	2.4	0	0	7
氯化米哇库铵		20	2.8	3.9	0	0	4
阿曲库铵		30	2.7	5.7	0	0	7
二[N-苄基托品筒-3α-基]癸二酸酯二溴化物		75	2.3	6.0	0	0	2
二[N-乙基托品筒-3α-基]己二酸酯二溴化物		150	2.2	9.0	0	0	2



表 3

猪		ED50	起效	RI	VB	ΔBP	ΔHR	号
新化合物:								
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品甯-3α-基]环丁烷-1, 2-二羧酸酯二溴化物		380	1.1	1.5	28	0	+7	3
二[N-(3-乙酰氧基苄基)托品甯-3 α-基]环丁烷-1, 2-二羧酸酯二溴化物		261	1.35	4.5	89	0	+9	3
二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品甯-3α-基]环丁烷-1, 2-二羧酸酯二溴化物		478	1.1	1.4	50	0	+8	3
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品甯-3α-基]反-3, 6-内亚甲基-1, 2, 3, 6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		220	1.3	1.4	48	0	+5	3
二[N-(4-丙酰氧基苄基)托品甯-3α-基]反-3, 6-内亚甲基-1, 2, 3, 6-四氢邻苯二甲酸酯二溴化物		290	1.2	1.3	57	0	+7	3
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品甯-3α-基]己二酸酯二溴化物		400	1.5	2.1	80	0	+10	2
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甯-3-基]戊二酸酯二溴化物		158	0.85	0.8	37	0	+3	3
二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁甯-3-基]戊二酸酯二溴化物		142	0.85	0.85	37	0	+6	3
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甯-3-基]环丁烷-1, 2-二羧酸酯二溴化物		113	1.0	1.0	34	0	+3	3
二[N-(4-丙酰氧基苄基)石榴皮单宁甯-3-基]环丁烷-1, 2-二羧酸酯二溴化物		128	0.95	0.7	37	0	+8	3
比较化合物:								
罗库铵		350	1.5	3.2	47	0	0	7
阿曲库铵		135	1.5	3.6	17	0	0	10
二[N-(戊基)托品甯-3α-基]癸二酸酯二溴化物		300	2.0	6.9	50	0	0	4
二[N-(3-(苄基)丙-2-烯基)托品甯-3α-基]1, 10-癸烷二甲酸酯二溴化物		170	1.6	6.4	27	0	-10	4

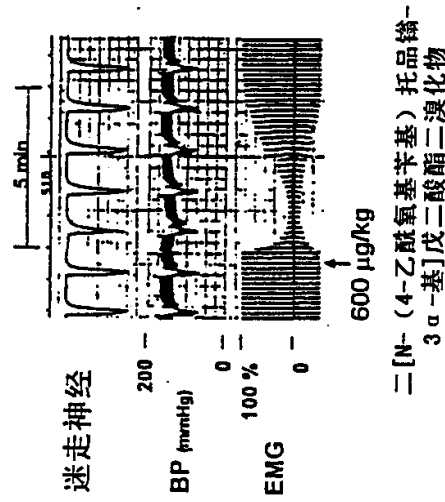
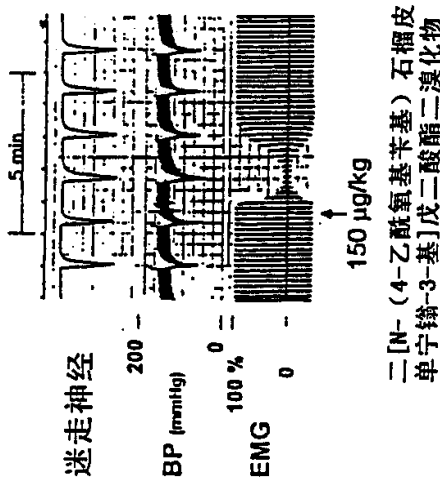
表 4

猴		ED50	起效	RI	ΔBP	ΔHR	号
新化合物							
二[N-(4-乙酰氧基苄基)托品甙-3α-基]戊二酸酯二溴化物		61	1.2	1.6	0	0	5
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]琥珀酸酯二溴化物		44	0.85	0.6	0	0	5
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]戊二酸酯二溴化物		54	0.9	0.6	0	0	5
二[N-(4-乙酰氧基苄基)石榴皮单宁甙-3-基]己二酸酯二溴化物		46	0.9	0.6	0	0	5
比较化合物:							
罗库铵		34	1.9	2.4	0	0	3
氯化米哇库铵		13	3.5	5.6	0	0	6
阿曲库铵		186	3.0	7.5	0	0	6

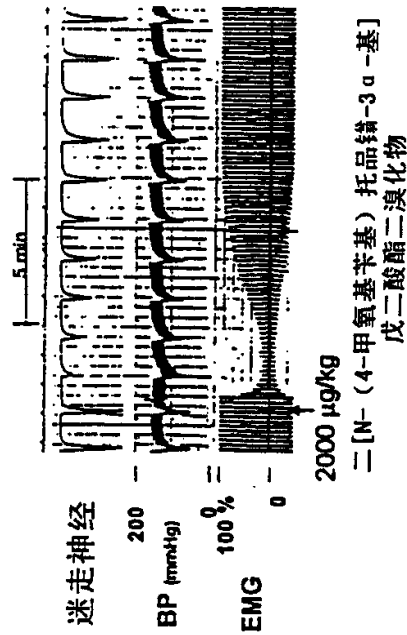
说明书附图

大鼠中的神经肌肉阻断

▶ 新化合物



▶ 比较化合物



- EMG = 肌肉松弛的肌电描记记录
- BP = 动脉血压
- 迷走神经=对迷走神经刺激响应的心率

图1