



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102850345 A

(43) 申请公布日 2013.01.02

(21) 申请号 201110176847.1

(22) 申请日 2011.06.28

(71) 申请人 中国人民解放军军事医学科学院毒
物药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号六
所

(72) 发明人 仲伯华 何新华 郑建全 李昕
王丽韞

(51) Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

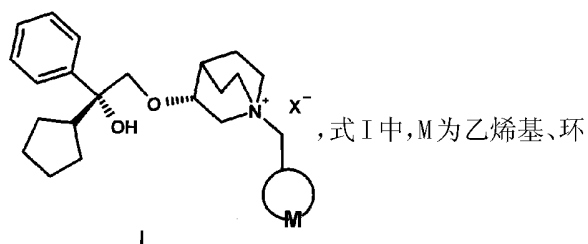
权利要求书 1 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

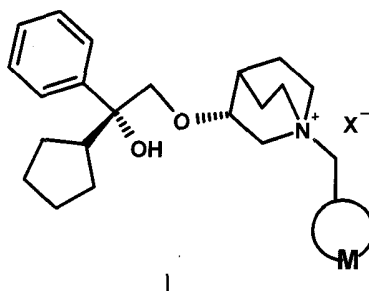
季铵盐及其药物组合物及其医药用途

(57) 摘要

式 I 所示的季铵盐类化合物：



1. 式 I 所示的季铵盐类化合物：



式 I 中, M 为含 2-7 个碳原子, 不饱和度 ≥ 1 的烃基, X 是卤原子。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征为 M 是乙烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基; X 是溴原子, 氯原子。

其选自：

N-烯丙基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I₁)；

N-环丙甲基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I₂)；

N-环丁甲基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I₃)；

N-环戊甲基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I₄)。

N-环己甲基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I₅)。

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其可用作选择性 M 受体拮抗剂, 优选可用作选择性 M₃ 受体拮抗剂。

4. 权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其可用作治疗慢性阻塞性肺病的药物、治疗感冒的药物、和 / 或麻醉前给药的药物。

5. 权利要求 1 至 2 任一项所述化合物在制备作为选择性 M 受体拮抗剂, 优选作为选择性 M₃ 受体拮抗剂的药物中的用途。

6. 权利要求 1 至 2 任一项所述化合物在制备作为治疗慢性阻塞性肺病的药物、治疗感冒的药物、和 / 或麻醉前给药的药物中的用途。

7. 一种药物组合物, 其包含作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1 至 2 任一项所述化合物, 和任选的药学可接受的载体或赋形剂。

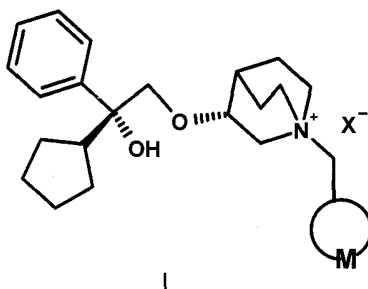
8. 权利要求 7 所述的药物组合物, 其为片剂、胶囊剂、注射剂、喷雾剂、气雾剂、滴鼻剂或粉雾剂。

季铵盐及其药物组合物及其医药用途

技术领域：

[0001] 本发明涉及式 I 所示的季铵盐类化合物,或其药学可接受的盐或溶剂合物。本发明还涉及所述化合物作为选择性 M 受体拮抗剂特别是选择性 M_3 受体拮抗剂的用途,以及包含所述化合物的药物组合物。

[0002]



[0003] 式 I 中, M 为乙烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等含 2-7 个碳原子,不饱和度 ≥ 1 的烃基, X 是卤原子。

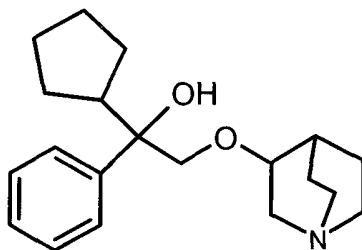
背景技术：

[0004] M 胆碱受体是十分重要的药物治疗靶标。M 受体拮抗剂类的抗胆碱药具有支气管扩张作用、分泌抑制作用和降低迷走神经张力的作用,可有效治疗慢性阻塞性肺病;通过抑制呼吸道腺体分泌,有效减轻感冒的流涕及鼻充血症状;M 受体拮抗剂还能够减少呼吸道分泌,保持呼吸道通畅,常用于吸入麻醉前的术前用药。因此从 M 受体拮抗剂中开发治疗药物已成为世界各大医药公司新药研究的热点。

[0005] 但是,非选择性 M 受体拮抗剂,会产生口干、心动过速、便秘、尿潴留、散瞳及中枢神经系统症状等副作用;甚至同一组织中 M 受体的不同亚型具有不同的药理学性质。在呼吸道, M_2 受体的功能与 M_1 和 M_3 受体的功能截然相反。因此,对不同亚型的 M 受体的选择性是决定抗胆碱药物应用前景的关键。

[0006] 盐酸戊乙奎醚 [英文名:Penethyclidine Hydrochloride;化学名:3-(2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基)奎宁环烷盐酸盐],其结构如下式所示:

[0007]



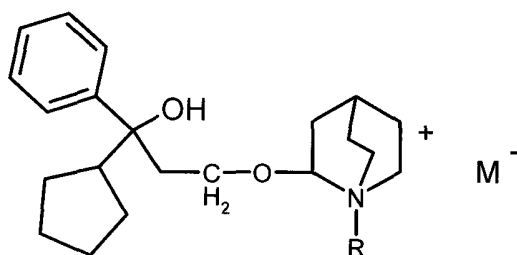
盐酸戊乙奎醚结构式

[0008] 盐酸戊乙奎醚是一种新型结构的 M 受体拮抗剂类的抗胆碱药物(林永燊等. 军事

医学科学院院刊,1987,11,356.),临床已经成功用于救治有机磷农药中毒等方面,其抗毒效价高,作用持久、不良作用较少(曾繁忠等.中华内科杂志.1993,32,838;乔建忠等.中国药理学杂志.2003,38,942.)。在抗胆碱作用的评价研究中,与工具药 QNB(3-Quinuclidine benziate) 相比具有同等剂量水平的抗神经毒剂作用,其抗槟榔碱所引起的震颤和流涎作用分别比 QNB 强 10 倍和 2 倍(沈淑英等.中国药理学报.1985,6,158.)。盐酸戊乙奎醚分子中含有两个手性中心,为具有 4 个光学异构体的混合物。

[0009] 中国发明专利 CN1951938A 公开了下式 (A) 所示的戊乙奎醚的季铵盐:

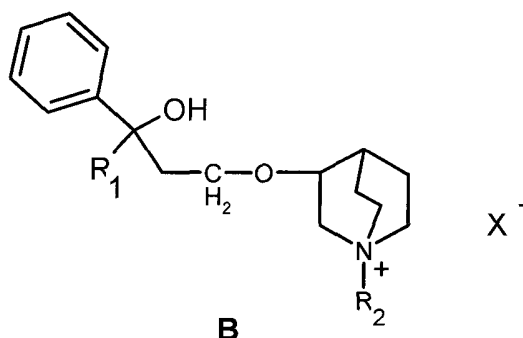
[0010]



A

[0011] 中国发明专利 CN1769286A 公开了下式 (B) 所示的治疗鼻分泌过度和慢阻肺的化合物:

[0012]

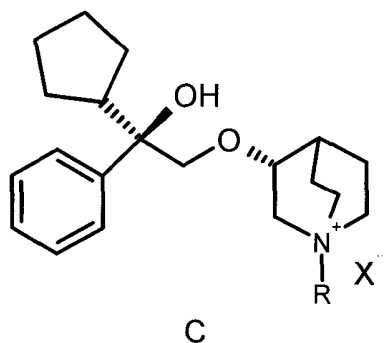


B

[0013] 中国发明专利 CN1257903C 公开了式 (B) 所示的含有季铵基团的奎宁类化合物, CN1257903C 还通过硅胶板分离得到了 N-甲基戊乙奎醚溴化物(式 B 中 R₁ 为环戊基、R₂ 为甲基、X 为溴)的两对消旋体。

[0014] 中国发明专利申请 CN200910223255.3 公开了下式 (C) 所示的戊乙奎醚光学异构体的季铵盐、药物组合物及其医药用途,优选作为选择性 M3 受体拮抗剂的药物,作为治疗慢性阻塞性肺病的药物、治疗感冒的药物、和 / 或麻醉前给药的药物。

[0015]



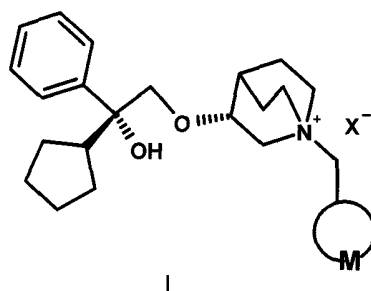
[0016] 上式中, R 代表甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基; X 代表卤原子。

[0017] 在以上公开中, 有关季铵盐口服无效, 只能通过注射途径或喷鼻途径给药, 在临床上应用不方便。

发明内容

[0018] 本发明的研究者意外发现, 式 I 所示的季铵盐类化合物作为选择性 M_3 受体拮抗剂, 口服有效。

[0019]

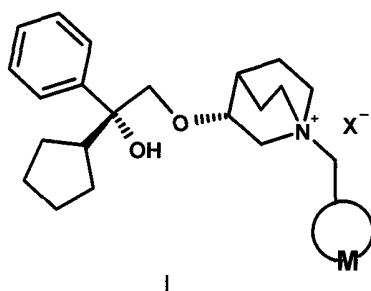


[0020] 式 I 中, M 为乙烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等含 2-7 个碳原子, 不饱和度 ≥ 1 的烃基, X 是卤原子。

[0021] 发明概述

[0022] 本发明一方面提供式 I 所示的季铵盐类化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0023]



[0024] 式 I 中, M 为含 2-7 个碳原子, 不饱和度 ≥ 1 的烃基, X 是卤原子。

[0025] 进一步地, 本发明提供 I 所示的季铵盐类化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其特征为 M 是乙烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基; X 是溴原子, 氯原子。这些化合物可选自:

[0026] N-烯丙基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁

环烷溴化物 (I₁) ;

[0027] N-环丙甲基 -3-(R)-[2' -(R)-2' -羟基 -2' -环戊基 -2' -苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I₂) ;

[0028] N-环丁甲基 -3-(R)-[2' -(R)-2' -羟基 -2' -环戊基 -2' -苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I₃) ;

[0029] N-环戊甲基 --3-(R)-[2' -(R)-2' -羟基 -2' -环戊基 -2' -苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I₄) 。

[0030] N-环己甲基 -3-(R)-[2' -(R)-2' -羟基 -2' -环戊基 -2' -苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I₅) 。

[0031] 本发明第二方面提供了本发明第一方面任一项所述化合物在制备作为选择性 M 受体拮抗剂,优选作为选择性 M₃ 受体拮抗剂的药物中的用途。

[0032] 本发明第三方面提供了本发明第一方面任一项所述化合物在制备作为治疗慢性阻塞性肺病的药物、治疗感冒的药物、和 / 或麻醉前给药的药物中的用途。

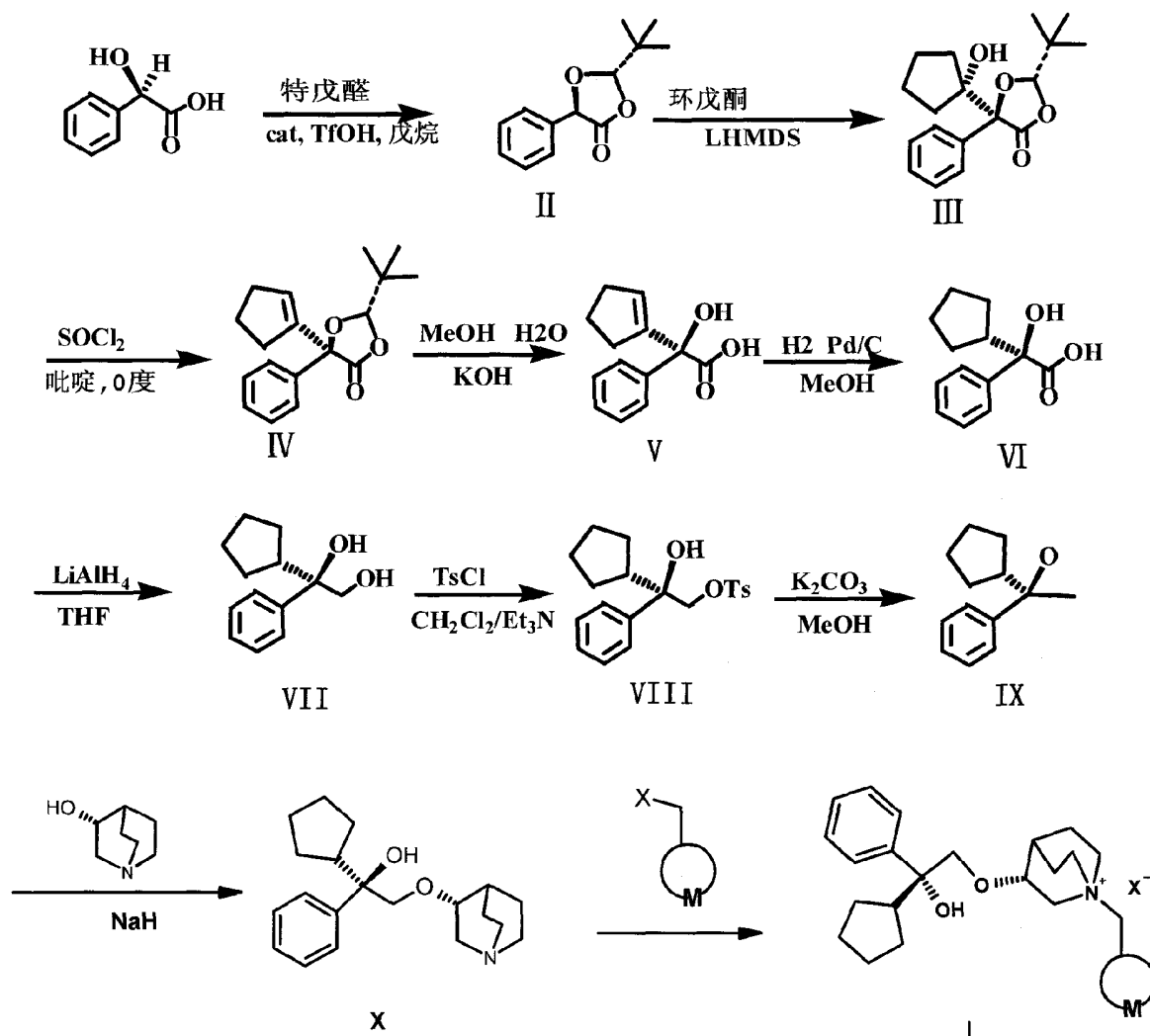
[0033] 本发明第四方面提供了一种药物组合物,其包含作为活性成分的治疗有效量的本发明第一方面任一项所述的化合物,和任选的药学可接受的载体或赋形剂。本发明的药物组合物可用于作为选择性 M 受体拮抗剂,优选作为选择性 M₃ 受体拮抗剂的药物。本发明的药物组合物还可用于作为治疗慢性阻塞性肺病的药物、治疗感冒的药物、和 / 或麻醉前给药的药物。

[0034] 根据本发明第四方面上述或下述任一项所述的药物组合物,其为片剂、胶囊剂、注射剂、喷雾剂、气雾剂、滴鼻剂或粉雾剂。

[0035] 发明详述

[0036] 本发明式 I 的季铵盐衍生物可以通过以下路线来合成 :

[0037]



[0038] 以(R)-扁桃酸为手性模板,用三氟甲磺酸(TfOH)作为催化剂,在30~35℃下,扁桃酸分子中的羟基首先与特戊醛(Pivaldehyde)进行羟醛缩合,形成的半缩醛分子中的羟基再与羧基进行分子内的缩合,反应5~10小时,立体选择性得到内酯产物(2R,5R)-2-特丁基-5-苯基-1,3-二噁烷-4-酮(II),溶剂用正戊烷。接着,环戊酮与烯醇形式的II在-78℃下进行立体控制性的Michael加成反应,加入金属锂试剂(优选的使用二(三甲硅基)氨基锂,LHMDS),得到加成产物III;化合物III经脱水、脱保护、氢化反应后,得到(R)-α-苯基-α-环戊基-α-羟基乙酸(VI);VI在四氢呋喃中用LiAlH₄还原,得到双羟基化合物VII;VII与对甲苯磺酰氯反应合成对甲苯磺酸单酯,经分子内的关环反应,得到光学纯度在98%以上的合成关键中间体(R)-1-苯基-1-环戊基-1,2-环氧乙烷(IX);IX在氢化钠作用下,与3-(R)-奎宁环醇反应,得到光学异构体3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷(X),X与卤代烃反应,得到相应的季铵盐I。

[0039] 虽然本发明提供了上述优选的合成方案,但是,本领域技术人员清楚,本发明并不排除任何其它可行的方式。

具体实施方式

[0040] 下面通过具体的实施例进一步说明本发明,但是,应当理解为,这些实施例仅仅是

用于更详细具体地说明之用,而不应理解为用于以任何形式限制本发明。

[0041] 本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和/或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。本领域技术人员清楚,在下文中,如果未特别说明,本发明所用材料和操作方法是本领域公知的。

[0042] **实施例 1、(R)- α -苯基- α -环戊基-1,2-环氧乙烷 (IX) 的制备**

[0043] **1.1、(2R,5R)-2-特丁基-5-苯基-1,3-二噁烷-4-酮 (II) 的制备**

[0044] 将 R-扁桃酸 20g (0.13mol) 加入 200mL 正戊烷中,然后加入特戊醛 21.2mL (含量 80%, 0.16mol, 购自 Fluka 公司),再加入三氟甲磺酸 0.5mL,使该混合物回流 6 小时。用分水器除去生成的水。冷却至室温,加入 8% 碳酸氢钠溶液 100mL,减压蒸馏,除去正戊烷,过滤,得到 (2R,5R)-2-特丁基-5-苯基-1,3-二噁烷-4-酮 (II),产量 27.1g,熔点 100-102°C,产率 95%,元素分析,理论值% :C 70.89, H 7.32; 实验值% :C 70.81, H 7.39。¹H-NMR, δ (ppm, CDCl₃) :1.10 (s, 9H), 5.25 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.47 (m, 5H)。

[0045] **1.2、(2R,5S)-2-特丁基-5-苯基-5-(环戊基-1-羟基)-1,3-二噁烷-4-酮 (III) 的制备**

[0046] 将 10g (45mmol) 的 (2S,5S)-2-特丁基-5-苯基-1,3-二噁烷-4-酮 (II) 溶于 70mL 干燥四氢呋喃中,冷却至 -78°C,加入 60mL 的二(三甲硅基)氨基锂(在四氢呋喃中的溶液, 1.0M)。搅拌下滴加环戊酮 65mmol,将反应搅拌 2 小时,滴加 15mL 饱和磷酸氢钠溶液和 200mL 饱和氯化铵溶液。分离有机层,水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥,蒸馏,除去溶剂,得到 (2R,5S)-2-特丁基-5-苯基-5-(环戊基-1-羟基)-1,3-二噁烷-4-酮 (III),产量 10.5g,产率 74%。¹H-NMR, δ (ppm, CDCl₃) :0.88 (s, 9H), 1.52-2.06 (m, 8H), 5.52 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.78 (dd, J = 1.5, 8.3Hz, 2H)。

[0047] **1.3、(2R,5R)-2-特丁基-5-苯基-5-(1-环戊烯基)-1,3-二噁烷-4-酮 (IV) 的制备**

[0048] 将 3.6g (10mmol) 的 (2S,5R)-2-特丁基-5-苯基-5-(环戊基-1-羟基)-1,3-二噁烷-4-酮 (III) 溶于 70mL 干燥四氢呋喃溶液中,冷却到 0°C,加入 2mL 氯化亚砷和 3mL 吡啶,将反应搅拌 1 小时。加入 60mL 饱和氯化铵溶液,分出有机层,水层用乙酸乙酯萃取,合并有机层,干燥,蒸馏,除去溶剂,得到 (2R,5R)-2-特丁基-5-苯基-5-(1-环戊烯基)-1,3-二噁烷-4-酮 (IV),产量 3.7g,产率 95%。¹H-NMR, δ (ppm, CDCl₃) :1.07 (s, 9H), 1.92-2.50 (m, 6H), 5.22 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.59 (m, 1H)。

[0049] **1.4、(R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙酸 (VI) 的制备**

[0050] 将 2.34g (8.18mmol) 的 (2R,5R)-2-特丁基-5-苯基-5-(1-环戊烯基)-1,3-二噁烷-4-酮 (IV) 溶于 20mL 甲醇和 10mL 水的混合溶液中。加入 4.58g 的 KOH,在搅拌下使反应回流 3 小时。冷却至室温,用正庚烷萃取,水相用 1N HCl 酸化,再用乙酸乙酯萃取,干燥,蒸馏,除去溶剂,得到 (R)- α -苯基- α -环戊烯基- α -羟基乙酸 (V),产量 1.64g,产率 92%,¹H NMR, δ (ppm, CDCl₃) :1.81 (m, 2H), 2.29 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 7.24 (t, J = 6.8Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.1Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.8Hz, 1H)。将 1.16g (5.3mmol) 的 (R)- α -苯基- α -环戊烯基- α -羟基乙酸 (V) 溶于 50mL 甲醇中,加入 0.2g 的 10% Pd/C,在 1atm 下用 H₂ 还原 8 小时。过滤,减压蒸馏,除去溶剂,得到 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙

酸 (VI) 1.08g, 收率 93%。 $[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ(\text{MeOH}, c = 3)$, 熔点: 118–119℃。

[0051] 1.5、(R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基对甲苯磺酸乙酯 (VIII) 的合成

[0052] 在 N_2 保护下, 将含有 2.2g (0.01mol) 的 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙酸 (VI) 的 10mL 无水 THF 溶液缓慢滴加到含 LiAlH_4 (0.02mol) 的 20mL 无水 THF 溶液中, 搅拌下缓慢升温至回流, 反应 3h。冷却, 小心滴加 2mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 再滴加 10mL 的 2N 的 NaOH 溶液。分离有机相, 水相用乙醚提取。将合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏, 除去溶剂, 得到 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙醇 (VII) 为无色针状晶体, 2.06g, 收率 100%, 熔点: 49–50℃。 ^1H NMR, δ (ppm, CDCl_3): 1.23–1.71 (m, 8H), 2.02 (brs, 1H), 2.20–2.28 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.34–7.44 (m, 4H)。

[0053] 在干燥的 100mL 三口瓶中, 加入 1.89g 的 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基乙醇 (VII) 与 50mL 干燥的 CH_2Cl_2 , 冷却至 0℃, 加入对甲苯磺酸 3.42g (18mmol)。搅拌下滴加三乙胺 2.43g (24mmol)。滴加完毕, 在 0℃ 下搅拌 2h, 反应混和液略呈黄色。然后小心加入饱和 NaHCO_3 溶液, 将反应旋转蒸发以除去 CH_2Cl_2 , 用乙醚萃取, 干燥, 石油醚重结晶, 得到 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基对甲苯磺酸乙酯 (VIII) 为白色絮状固体, 2.61g, 收率 79%。 ^1H NMR, δ (ppm, CDCl_3): 1.21–1.27 (m, 2H), 1.35–1.70 (m, 6H), 2.17 (s, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 7.21–7.27 (m, 8H), 7.58 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H)。

[0054] 1.6、(R)-1-苯基-1-环戊基-1,2-环氧乙烷 (IX) 的制备

[0055] 在干燥的 50mL 三口瓶中, 加入 1.0g 的 (R)- α -苯基- α -环戊基- α -羟基对甲苯磺酸乙酯 (VIII) 和 20mL 无水甲醇。在搅拌下, 加入过量无水 K_2CO_3 。在室温下将反应搅拌 30min, 加水稀释, 用乙醚萃取, 干燥, 蒸除溶剂, 得到 (R)-1-苯基-1-环戊基-1,2-环氧乙烷 (IX), 无色液体, 0.5g, 收率 100%。 ^1H NMR, δ (ppm, CDCl_3): 1.25–1.68 (m, 8H), 2.58–2.63 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 7.23–7.40 (m, 5H)。

[0056] 实施例 2、3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷 (X) 的制备

[0057] 在氮气保护下, 将 0.6g (15mmol) 的 NaH 置于干燥的三口烧瓶中, 加入 10mL 的无水 DMSO, 搅拌 5min 后, 滴加含有 3-(R)-奎宁环醇 1.8g (14.2mmol) 的 10mL DMSO 溶液, 在 60℃ 下将反应搅拌 1h。冷至室温, 缓慢滴加 (R)- α -苯基- α -环戊基-1,2-环氧乙烷 (IX) 2.61g (14mmol) 在 10mL 的 DMSO 中的溶液。在 50℃ 下将反应搅拌 3h, 冷却, 小心滴加 20mL 水。用乙醚提取, 用水洗涤, 再用 10% 盐酸溶液洗涤醚层, 合并水相; 用 40% 的 NaOH 碱化所得的盐酸提取液, 用乙醚萃取, 用无水硫酸钠干燥, 蒸馏, 除去溶剂, 得到 X 的无色液体, 2.84g, 收率 65%, $[\alpha]_D^{20} = +8.26^\circ(\text{MeOH}, c = 0.35)$ 。 ^1H NMR, δ (ppm, CDCl_3): 1.23–1.75 (m, 13H), 1.96–1.99 (m, 2H), 2.26–2.32 (m, 1H), 2.52–2.77 (m, 5H), 2.71 (s, -OH, 1H), 2.89–2.95 (m, 1H), 3.35–3.38 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 3.71 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.42 (m, 5H)。

[0058] 实施例 3、N-烯丙基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I_1) 的制备

[0059] 将 X 3.15g (10mmol) 溶于 20ml 丙酮, 加入烯丙基溴 1.32g (11mmol) 搅拌, 50–60℃ 反应 3–10 小时, 点板, 至原料点消失, 停止反应, 降温至 10–20℃, 缓缓滴加无

水乙醚至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I_1 2.71g。 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 7.32(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.11(m, 1H), 5.70(m, 1H), 4.97-5.03(m, 2H), 3.70-3.93(m, 4H), 3.62(m, 1H), 3.19-3.45(m, 6H), 1.35-2.06(m, 14H), MS-FAB: 356 (M^+-Br)。

[0060] **实施例 4**、N-环丙甲基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I_2) 的制备

[0061] 将 X 3.15g(10mmol) 溶于 20ml 丙酮,加入环丙甲基溴 1.48g(11mmol) 搅拌, 50-60℃ 反应 3-10 小时,点板,至原料点消失,停止反应,降温至 10-20℃,缓缓滴加无水乙醚至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I_2 22.82g。 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 7.32(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.11(m, 1H), 3.71-3.92(m, 2H), 3.65(m, 1H), 3.19-3.45(m, 9H), 2.15(m, 1H), 1.35-1.82(m, 13H), 0.84(m, 1H), 0.09-0.31(m, 4H)。MS-FAB: $\text{M}/\text{Z} = 370 (\text{M}^+-\text{Br})$ 。

[0062] **实施例 5**、N-环丁甲基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I_3) 的制备

[0063] 将 X 3.15g(10mmol) 溶于 20ml 丙酮,加入环丁甲基溴 1.62g(11mmol) 搅拌, 50-60℃ 反应 3-10 小时,点板,至原料点消失,停止反应,降温至 10-20℃,缓缓滴加无水乙醚至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I_3 3.29g。 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 7.31(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.11(m, 1H), 3.71-3.92(m, 2H), 3.65(m, 1H), 3.19-3.45(m, 8H), 2.58(m, 1H), 1.35-2.04(m, 20H), MS-FAB: $\text{M}/\text{Z} = 384 (\text{M}^+-\text{Br})$ 。

[0064] **实施例 6**、N-环戊甲基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I_4) 的制备。

[0065] 将 X 3.15g(10mmol) 溶于 20ml 丙酮,加入环戊甲基溴 1.78g(11mmol) 搅拌, 50-60℃ 反应 3-10 小时,点板,至原料点消失,停止反应,降温至 10-20℃,缓缓滴加无水乙醚至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I_4 3.42g。 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 7.32(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.11(m, 1H), 3.71-3.92(m, 2H), 3.64(m, 1H), 3.19-3.45(m, 8H), 1.35-2.13(m, 23H), MS-FAB: $\text{M}/\text{Z} = 398 (\text{M}^+-\text{Br})$ 。

[0066] **实施例 7**、N-环己甲基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I_5) 的制备。

[0067] 将 X 3.15g(10mmol) 溶于 20ml 丙酮,加入溴甲基环己烷 1.93g(11mmol) 搅拌, 50-60℃ 反应 3-10 小时,点板,至原料点消失,停止反应,降温至 10-20℃,缓缓滴加无水乙醚至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I_5 3.51g。 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 7.30(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.11(m, 1H), 3.71-3.92(m, 2H), 3.64(m, 1H), 3.19-3.45(m, 8H), 1.35-2.06(m, 25H), MS-FAB: $\text{M}/\text{Z} = 412 (\text{M}^+-\text{Br})$ 。

[0068] **实施例 8**、N-乙基-3-(R)-[2'-(R)-2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基]-奎宁环烷溴化物 (I_a) 的制备

[0069] 将 X 3.15g(10mmol) 溶于 20ml 丙酮,加入溴乙烷 1.19g(11mmol) 搅拌, 50-60℃ 反应 3-10 小时,点板,至原料点消失,停止反应,降温至 10-20℃,缓缓滴加无水乙醚至无固体析出,抽滤,真空干燥,得 I_a 3.99g。 $^1\text{H-NMR}$, δ (ppm, D_2O): 7.32(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.11(m, 1H), 3.78(d, 1H), 3.70(br t, 1H), 3.46(d, 1H), 3.29(m, 1H), 2.72-3.10(m, 7H), 2.25(m, 1H), 2.15(br s, 1H), 1.79(m, 1H), 0.98-1.60(m, 11H), 0.96(t, 3H)。

[0070] **实施例 9**、M 受体的竞争性结合实验

[0071] 利用稳定表达 M₁ 至 M₅ 受体亚型的 CHO 细胞制备膜蛋白,以 [³H]-N- 甲基东莨菪碱 (NMS) 为配基进行竞争性结合实验,测定目标化合物竞争抑制作用的 IC₅₀,比较其对不同亚型 M 受体的亲和力,其实验结果见表 1 所示。

[0072] 表 1 目标化合物对不同亚型 M 受体的竞争性结合实验结果 (IC₅₀, M)

[0073]

化合物	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
I ₁	2.8×10 ⁻⁷	8.5×10 ⁻⁵	1.1×10 ⁻⁹	3.1×10 ⁻⁶	2.7×10 ⁻⁶
I ₂	7.9×10 ⁻⁷	1.2×10 ⁻⁶	2.0×10 ⁻⁹	7.3×10 ⁻⁶	4.5×10 ⁻⁶
I ₃	3.0×10 ⁻⁷	8.3×10 ⁻⁵	1.9×10 ⁻⁹	5.6×10 ⁻⁶	4.7×10 ⁻⁶
I ₄	4.4×10 ⁻⁷	8.8×10 ⁻⁵	1.6×10 ⁻⁹	4.2×10 ⁻⁶	3.6×10 ⁻⁶
I ₅	3.2×10 ⁻⁸	8.1×10 ⁻⁶	1.4×10 ⁻⁹	5.0×10 ⁻⁷	6.4×10 ⁻⁷
I _a	6.5×10 ⁻⁷	9.2×10 ⁻⁵	1.2×10 ⁻⁹	6.7×10 ⁻⁶	5.9×10 ⁻⁶

[0074] 实施例 10、对唾液腺分泌的抑制作用

[0075] 取昆明种小鼠,雌雄各半,体重 18-22g,随机分组,每组 10 只。预先灌胃给予目标化合物 1 小时后,皮下给予氧化震颤素 (3mg/kg),观察小鼠唾液腺分泌的有无 (给药后 15-40min 内,用滤纸沾小鼠口唇部,以滤纸变湿为阳性指标),对照组只给予相同体积的生理盐水及同等剂量氧化震颤素,Bliss 法计算 ED₅₀。

[0076] 表 2 目标化合物对氧化震颤素

[0077] 致小鼠唾液分泌的抑制作用

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
I ₁	2.3
I ₂	1.12
I ₃	0.95
I _a	> 10

[0078]

[0079] 由表 2 可知,目标化合物灌胃给药能够显著抑制氧化震颤素所致的小鼠唾液分泌,口服有效,而对照药 I_a 在最大试验剂量 (10mg/kg) 下对氧化震颤素所致的小鼠唾液分泌没有显著的抑制作用。