

说明书

二甲基苯铵类长链化合物、制备、自组装结构及用途

技术领域

本发明涉及一种可具有超长效麻醉效应的二甲基苯铵类的长链化合物、以及其制备方法、自组装结构及用途。

背景技术

局部麻醉药 (local anaesthetics, 局麻药) 是一类在保持病人或动物清醒的情况下, 能在用药局部可逆地阻断感觉神经冲动发生与传递, 引起局部组织痛觉消失的药物。局麻药的作用与神经细胞或神经纤维的直径大小及神经组织的解剖特点有关。一般规律是神经纤维末梢、神经节及中枢神经系统的突触部位对局麻药最为敏感, 细神经纤维比粗神经纤维更易被阻断。对无髓鞘的交感、副交感神经节后纤维在低浓度时可显效。对混合神经产生作用时, 首先消失的是持续性钝痛 (如压痛), 其次是短暂性锐痛, 继之依次为冷觉、温觉、触觉、压觉消失, 最后发生运动麻痹。局部麻醉药物的作用机制, 目前公认的是阻断神经细胞膜上的电压门控性 Na^+ 通道, 使传导阻滞, 产生局麻作用。

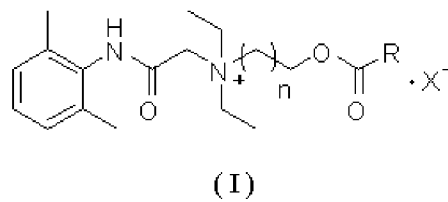
局麻药的作用一般局限于给药部位并随药物从给药部位扩散而迅速消失。若需要获得长效的局部麻醉作用, 除了改进局部麻醉药物的分子结构外, 还需要提高用药的剂量。目前, 临床上所有的局部麻醉药物均为不带电荷的分子, 只能实现不超过 8 小时的局麻与镇痛, 不能满足术后创口恢复、长期疼痛和晚期癌痛等对超过 72 小时长效局麻的需求。因此, 临床上非常需要能够产生超过 72 小时作用的新型长效局部麻醉药物。

目前的常规局部麻醉药物中一般都含有至少一个叔胺 N 原子, 再对其进行一次烷基取代能得到相应的季铵盐, 使整个分子具有了电荷, 从而不易穿过细胞膜。被称为 QX314 的 N-二乙氨基乙酰-2,6-二甲基苯胺的乙基季铵盐, 就是较早报道的一个具有局麻作用的季铵盐化合物。但由于 QX314 分子极性较强, 不能穿过细胞膜, 因而无法快速地产生有力的局部麻醉作用, 因而无法直接用于临床治疗。但是其对靶点位于细胞膜内侧的钠离子通道的抑制却十分强。一旦穿过细胞膜, 就能在膜内对钠离子通道进行有力的抑制, 并难于从细胞膜内扩散到细胞外, 从而产生持久的麻醉作用 (Courtney KR. *J Pharmacol Exp Ther*. 1975;195:225-236)。目前已有许多研究发现, QX314 能经 TRPV1 阳离子通道进入细胞膜, 引起持久麻醉作用 (Craig R. Ries. *Anesthesiology*. 2009; 111:122-126)。最新研究表明, 在外加表面活性剂条件下, 亦可通过形成胶束, 帮助带电荷的 QX314 进入细胞膜, 引起超过 8 小时的局麻作用 (Daniel S. Kohane, *PNAS*. 2010;107: 3745-3750)。

发明内容

鉴于此, 本发明首先提供了一类可具有超长效麻醉效应的二甲基苯铵类的长链化合物, 并进一步提供该化合物的制备方法, 以及该化合物的自组装结构和用途。

本发明所述的具有超长效麻醉效应的二甲基苯铵类长链化合物, 是一类 N-二乙氨基乙酰-2,6-二甲基苯铵化合物, 结构如式 (I) 所示:

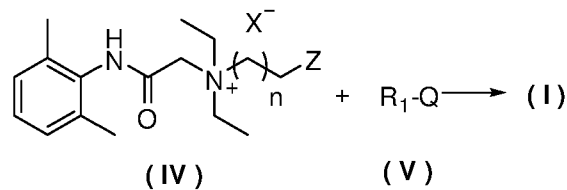


式中的 X 为卤素或药学上可接受的阴离子；R 为直链或支链、取代或未取代、饱和或不饱和形式的 C₂₋₃₀ 烷基或 C₂₋₃₀ 烷氧基；n=0~4 的整数。

上述通式化合物中，可作为优选结构的化合物包括有：一类是式（I）结构中的 R 为 C₁₂₋₃₀ 烷氧基或烷基；n=1。另一类是式（I）结构中的 R 为 C₂₋₁₁ 烷氧基或烷基；n=1。

本发明上述式（I）化合物的基本制备方法，按按下述方式进行：

由化合物（IV）再与相应的直链或支链 C₂₋₃₀ 烷基醇或羧酸化合物类原料（V）反应，得到目标化合物（I），反应过程如下：



式中的 X 为卤元素或药学上可接受的阴离子，优选为溴；R₁ 为直链或支链、取代或未取代、饱和或不饱和形式的 C₂₋₃₀ 烷基或烷氧基；Q 为 OH, COOH 或 COCl；Z 为 OH 或 OCOC1 化合物；n = 0~4 的整数。其中，原料化合物（IV）可参照公开号 CN103601650A 文献的报道制备得到。

进一步的研究还发现，本上述式（I）结构的二甲基苯铵类长链化合物，在水或含水溶剂存在的条件下，可以自组装形成胶束结构，进一步用于局部麻醉。

其中，所述的含水溶剂为生理盐水或能与水混溶且允许用于局部注射剂的有机溶剂，包括乙醇、1,2-丙二醇、甘油。

所述由本发明式（I）结构的二甲基苯铵类长链化合物在水或含水溶剂存在条件下自组装所形成的胶束结构，可成为一种均一稳定的水凝胶。试验显示，其在水或含水溶剂中浓度大，可形成凝胶状态；浓度小，则可形成胶束。

目前，胶束类物质在包括如基因治疗等生物医学材料领域已有了较多的应用。实验表明，本发明所述式（I）结构的二甲基苯铵类长链化合物自组装所形成的该胶束结构，则可优先在局部麻醉药物中被应用。

实验结果表明，本发明上述式（I）结构的二甲基苯铵类长链化合物，可用于制备包括局部麻醉、镇痛、止痒在内的药物，和/或由该化合物自组装形成的所述胶束或凝胶，能产生超过 72 小时的局部麻醉作用，因而在用于制备局部麻醉药物或镇痛药物中具有良好的应用前景。此外，由该化合物自组装形成的所述胶束或凝胶，还可作为生物相容的新型制剂辅料而制备成生物材料和/或药物包裹辅料的载体或传递系统，用于包裹其它药物后，进一步作为局麻或镇痛等药物而用于相关的医学治疗。

在此基础上，本发明上述式（I）结构化合物进一步还可以与包括普鲁卡因、利多卡因、布比卡

因、罗哌卡因在内的常规具有麻醉活性的药物，共同组成具有长效局部麻醉功能的药物。由本发明上述式（I）结构化合物自组装形成的所述胶束或凝胶，同样也可以进一步与包括 TRPV1 和/或 TRPA、辣椒素、甜椒素、丁香酚在内的瞬态感受去阳离子通道激动剂活性化合物共同组成具有局部麻醉作用的药物。

其中，本发明上述式（I）结构化合物与常规局麻药合用后，起效时间缩短至 5 分钟，感觉阻滞时间仍为 80 小时，但运动阻滞时间大幅度降低，为 31~62 小时，部分实现了运动-感觉分离阻滞。该特性使本发明具有进一步运用于临床的前景：术后患者能够在不痛的情况下适量运动，有助于患者术后康复。而当上述式（I）结构化合物与辣椒素、甜椒素等合用时，运动阻滞时间可进一步降低，仅为 11~20 小时，可应用预期更大。

实验结果已表明，本发明上述式（I）结构化合物和/或由该化合物在含水溶剂中自组装形成的胶束或凝胶，在生物体内可发挥长时间局部麻醉作用，局麻和/或镇痛作用时间可超过 72 小时。此外，作为在水中能自组装形成的该胶束或凝胶和具有局麻作用的生物材料，同时还可以作为包裹包括治疗疼痛、瘙痒等症状的药物活性分子和/或药物载体的生物材料及传递系统等使用的制剂辅料，都具有良好的前景。

以下通过实施例的具体实施方式再对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。在不脱离本发明上述技术思想情况下，根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的各种替换或变更，均应包括在本发明的范围内。

附图说明

图 1 形成的胶束的透射电镜图片

图 2 形成的胶束的透射电镜图片

图 3 形成的胶束的透射电镜图片

图 4 形成的胶束的透射电镜图片

图 5 形成的胶束的透射电镜图片

图 6 形成的胶束的透射电镜图片

图 7 形成的胶束的透射电镜图片

图 8 形成的胶束的透射电镜图片

图 9 左图：形成的水凝胶的透射电镜图片；右图：形成的水凝胶经，180° 反转，静置，流动性减弱。

图 10 左图：形成的水凝胶的透射电镜图片；右图：形成的水凝胶经，180° 反转，静置，保持原形态。

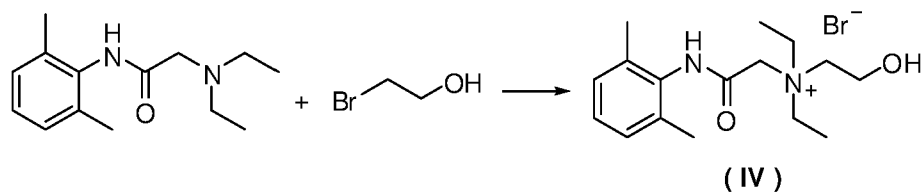
图 11 左图：形成的水凝胶的透射电镜图片；右图：形成的水凝胶经，180° 反转，静置，保持原形态。

图 12 左图：形成的水凝胶的透射电镜图片；右图：形成的水凝胶经，180° 反转，静置，保持原形态。

具体实施方式

实施例 1

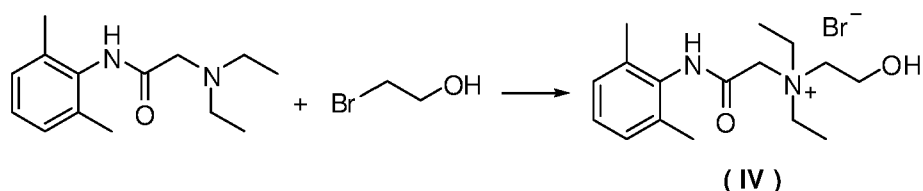
中间化合物 (IV) 的制备



将 5g N-二乙氨基乙酰-2,6-二甲基苯胺溶于 50ml 2-溴乙醇, 在密闭容器中于 90℃ 反应 24h, 之后将反应液缓慢滴加到 200 ml 无水乙醚中并不断搅拌, 析出白色固体, 过滤, 烘干, 得产物 (IV) 2.37 g, 产率 31%。

实施例 2

中间化合物 (IV) 的制备



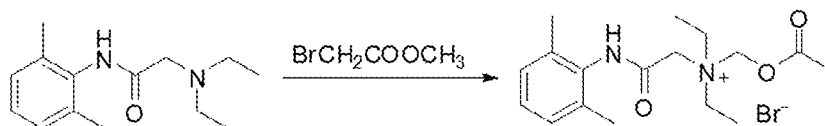
将 4.5g N-二乙氨基乙酰-2,6-二甲基苯胺和 2.4g 2-溴乙醇, 均匀混合于 30ml 1,2-二氯乙烷中, 在密闭容器中于 100℃ 封管反应 12 h, 之后将反应液缓慢滴加到 200ml 无水乙醚中并不断搅拌, 析出白色固体, 过滤, 烘干, 得产物 (IV) 2.06g, 收率 30%。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.11~7.16 (m, 3H), 4.50~4.51 (m, 2H), 4.05~4.07 (m, 2H), 3.75~3.87 (m, 6H), 2.26 (s, 6H), 1.43 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 8.28, 18.65, 56.81, 56.93, 58.48, 61.63, 128.92, 129.31, 134.19, 136.80, 164.15。

HRMS: $[\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2]^+$, 279.2075。

实施例 3



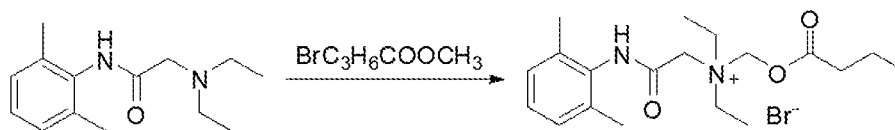
将 3.0 g N-二乙氨基乙酰-2,6-二甲基苯胺和等当量的 2-溴乙酸甲酯, 均匀混合于 30 ml 1,2-二氯乙烷中, 在密闭容器中于 100℃ 封管反应 6 h, 之后将反应液缓慢滴加到 200 ml 无水乙醚中并不断搅拌, 析出白色固体, 过滤, 烘干, 得产物 1.96 g, 收率 40%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.11~7.16 (m, 3H), 6.03~6.07 (m, 2H), 4.15~4.21 (m, 2H), 3.75~3.87 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.28, 18.65, 20.4, 56.81, 56.93, 58.48, 61.63, 128.92, 129.31, 134.19, 136.80, 164.15, 170.2。

HRMS: $[\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3]^+$, 307.4135。

实施例4



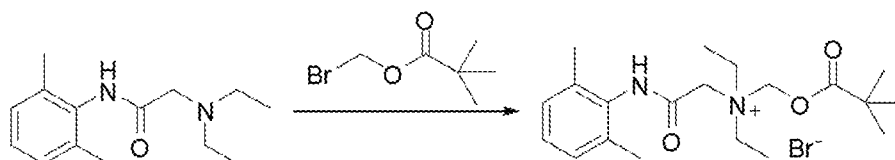
合成方法同实施例3，收率36%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.11~7.16 (m, 3H), 6.03~6.07 (m, 2H), 4.15~4.21 (m, 2H), 3.75~3.87 (m, 6H), 2.35(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 1.79(m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 0.90 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.32, 13.50, 18.40, 18.65, 35.82, 56.81, 56.93, 58.48, 61.63, 128.92, 129.31, 134.19, 136.80, 164.15, 170.2。

HRMS: $[\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3]^+$, 335.4625。

实施例5



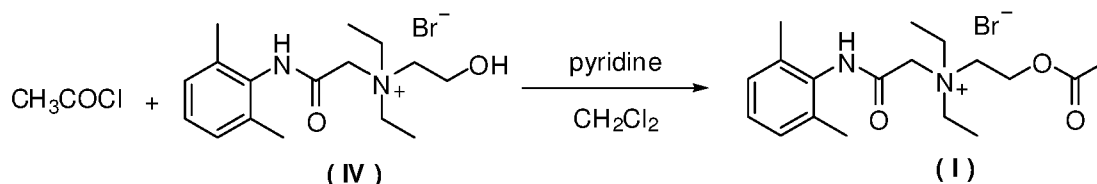
合成方法同实施例3，收率32%。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.11~7.16 (m, 3H), 6.03~6.07 (m, 2H), 4.15~4.21 (m, 2H), 3.75~3.87 (m, 6H), 2.26 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 1.25 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H), 1.28 (s, 9H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 7.32, 18.65, 27.43, 38.42, 56.81, 56.93, 58.48, 61.63, 128.92, 129.31, 134.19, 136.80, 164.15, 170.2。

HRMS: $[\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3]^+$, 349.4895。

实施例6



于 100 ml 圆底瓶中加入化合物 (IV) 3 g，二氯甲烷 50 ml，吡啶 0.7 g，室温搅拌均匀。滴加乙酰氯 0.7 g 的 10 ml 二氯甲烷溶液，室温搅拌 6 h。

反应液减压浓缩至干。二氯甲烷:甲醇= 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析，得白色粉末状固体 1.06 g，收率 32 %。检测结果：

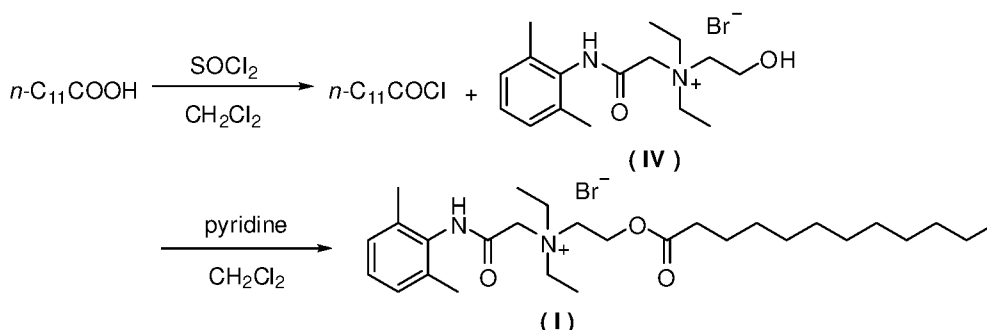
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.36(s, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 4.99 (br, 2H), 4.61(t, $J = 4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.01(t, $J = 4.9\text{ Hz}$, 2H), 3.68~3.77 (m, 4H), 2.26 (br, 6H), 2.10 (br, 3H), 1.49 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.47, 18.92, 20.87, 56.43, 57.48, 57.77, 57.82, 127.61, 128.19, 132.84,

135.10, 161.80, 170.03.

HRMS: $[\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3]^+$, 321.2177.

实施例 7



于 100 ml 圆底瓶中加入正十二烷酸 1.7 g, 二氯甲烷 20 ml, 氯化亚砷 2 ml, 回流搅拌 1 h。减压浓缩至干。残余物用二氯甲烷 20 ml 溶解, 备用。

于另一 100 ml 圆底瓶中加入化合物 (IV) 3.0 g, 吡啶 0.7 g, 室温搅拌均匀。缓慢滴加上述备用残余物的二氯甲烷溶液 20 ml, 室温搅拌 12 h。

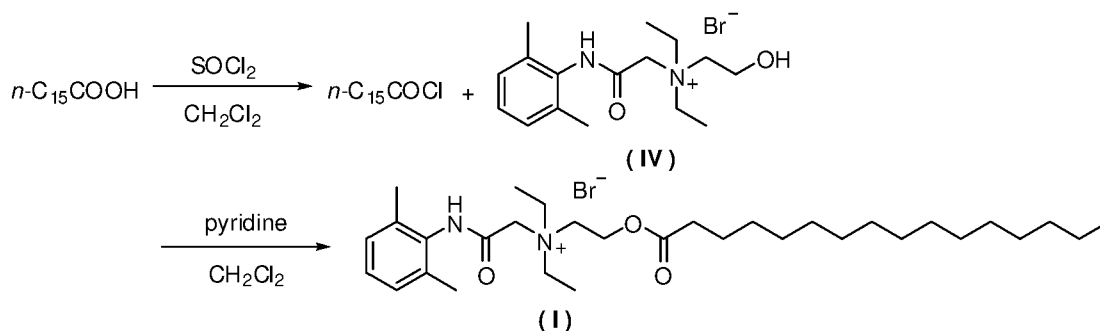
反应液减压浓缩至干。二氯甲烷:甲醇= 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.58 g, 收率 35 %。检测结果:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.43(br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.06 (br, 2H), 4.61~4.63 (m, 2H), 4.00~4.02 (m, 2H), 3.71~3.77 (m, 2H), 2.34(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.77(br, 6H), 1.59(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.52(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.26(br, 16H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.51, 14.11, 18.90, 18.93, 22.67, 24.61, 26.90, 29.08, 29.22, 29.32, 29.43, 29.58, 31.89, 33.95, 56.45, 57.18, 57.77, 127.60, 128.19, 132.82, 135.08, 161.81, 172.90。

HRMS: $[\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_3]^+$, 461.3734.

实施例 8



参照实施例 7 方法, 得到白色粉末状固体 1.54g, 收率 31 %。

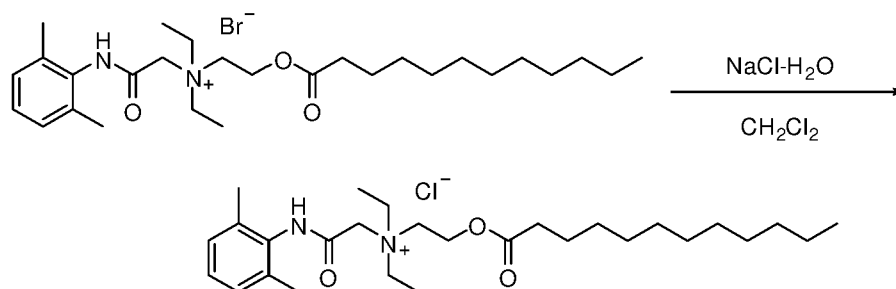
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.48(s, 1H), 7.04~7.11 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.68~3.79 (m, 4H), 2.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28(br, 6H), 1.61~1.73(m, 2H), 1.57(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26(br, 24H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.52, 14.13, 18.97, 22.70, 24.62, 29.90, 29.23, 29.36, 29.44, 29.60,

29.66, 29.69, 31.92, 33.95, 56.49, 57.06, 57.87, 127.67, 128.23, 132.73, 135.01, 161.63, 172.89。

HRMS: $[\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_3]^+$, 517.4368.

实施例 9

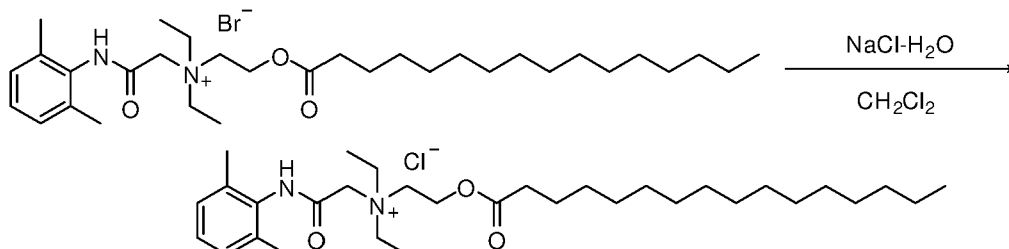


将实施例 7 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和氯化钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 0.98 g, 收率 90 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.43(br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.06 (br, 2H), 4.61~4.63 (m, 2H), 4.00~4.02 (m, 2H), 3.71~3.77 (m, 2H), 2.34(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.77(br, 6H), 1.59(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.52(t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.26(br, 16H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

离子色谱检测, 氯离子含量 99.9%。

实施例 10

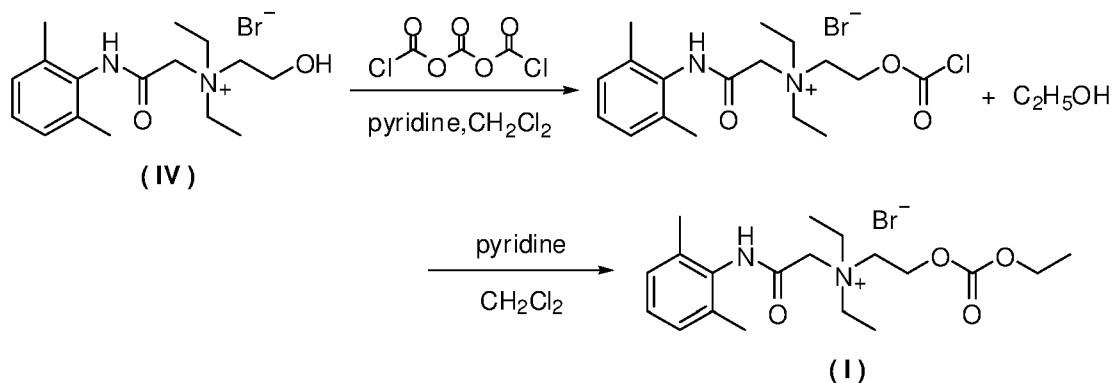


将实施例 8 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和氯化钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 0.98 g, 收率 91 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.48(s, 1H), 7.04~7.11 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.68~3.79 (m, 4H), 2.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28(br, 6H), 1.61~1.73(m, 2H), 1.57(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26(br, 24H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

离子色谱检测, 氯离子含量 99.9%。

实施例 11



于 100 ml 圆底瓶中加入化合物 (IV) 3.0 g, 三聚光气 0.84 g, 二氯甲烷 30 ml, 室温搅拌均匀。缓慢滴加吡啶 0.6 g, 室温搅拌 2 h。

滴加乙醇 2.0 g 的二氯甲烷溶液 40 ml, 室温搅拌 12 h。

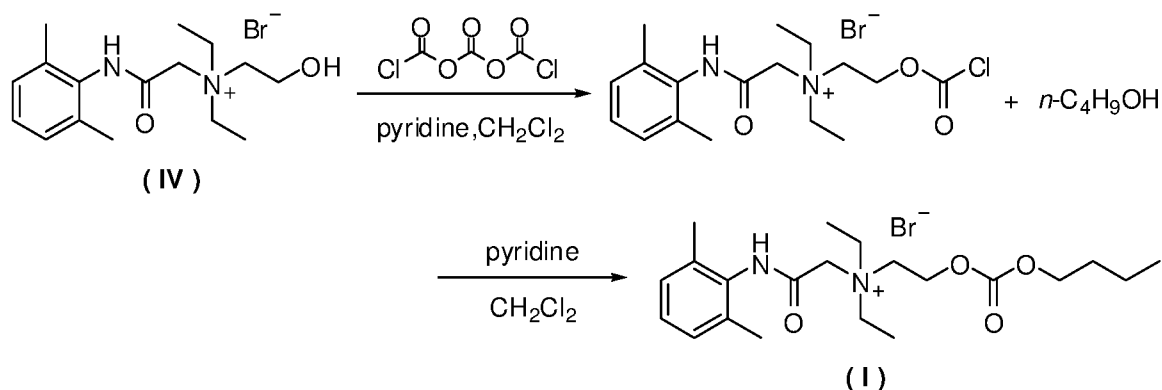
反应液减压浓缩至干。残余物以二氯甲烷:甲醇= 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.55 g, 收率 43 %。检测结果:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.48 (s, 1H), 7.04~7.11 (m, 3H), 5.05 (br, 2H), 4.68 (br, 2H), 4.22 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (br, 2H), 3.74 (br, 2H), 2.27 (br, 6H), 1.52 (br, 6H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 8.52, 14.16, 18.90, 56.59, 57.88, 60.64, 65.08, 127.57, 128.17, 132.88, 135.12, 154.15, 161.79.

HRMS: $[\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 351.2650.

实施例 12



于 100 ml 圆底瓶中加入化合物 (IV) 3.0 g, 三聚光气 0.84 g, 二氯甲烷 30 ml, 室温搅拌均匀。缓慢滴加吡啶 0.6 g, 室温搅拌 2 h。

滴加丁醇 2.0 g 的二氯甲烷溶液 40 ml, 室温搅拌 12 h。

反应液减压浓缩至干。残余物以二氯甲烷:甲醇= 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.30 g, 收率 35 %。检测结果:

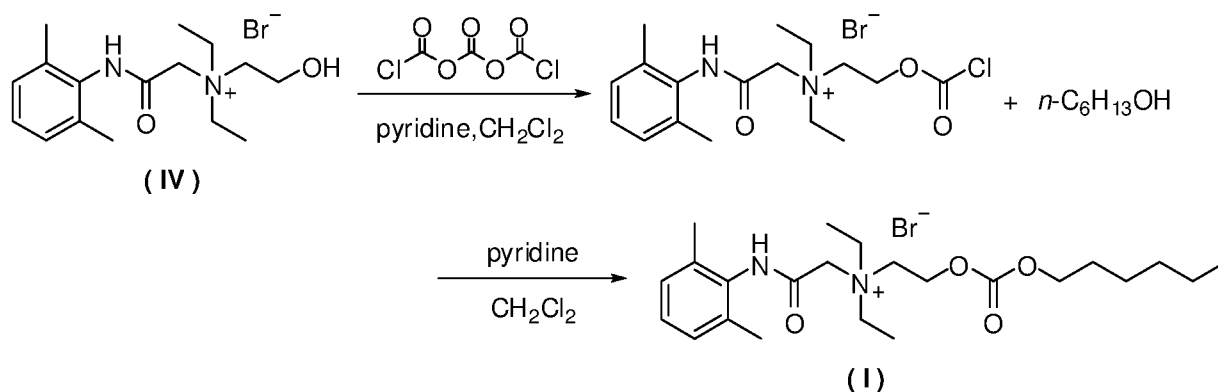
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 11.04 (s, 1H), 7.02~7.10 (m, 3H), 5.05 (br, 2H), 4.68 (br, 2H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 (br, 2H), 3.66~3.77 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.52 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.30 (t,

$J = 7.2 \text{ Hz, 3H})_{\text{O}}$

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 8.34, 13.62, 18.84, 30.47, 56.43, 57.58, 57.84, 60.59, 68.90 76.77, 127.42, 128.12, 133.11, 135.01, 154.31, 161.75.

HRMS: $[\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 379.2601.

实施例 13



于 100 ml 圆底瓶中加入化合物 (IV) 3.0 g, 三聚光气 0.84 g, 二氯甲烷 30 ml, 室温搅拌均匀。缓慢滴加吡啶 0.6 g, 室温搅拌 2 h。

滴加正己醇 2.0 g 的二氯甲烷溶液 40 ml, 室温搅拌 12 h。

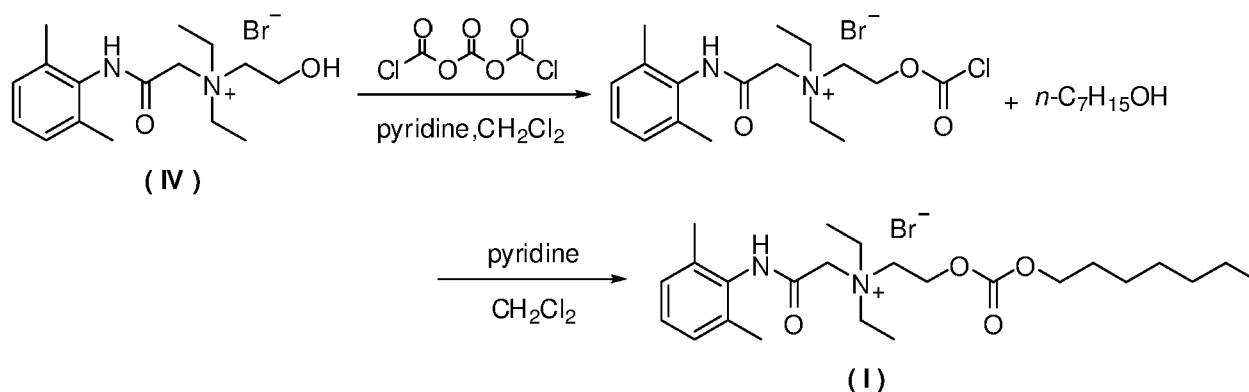
反应液减压浓缩至干。残余物以二氯甲烷:甲醇= 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.30 g, 收率 34 %。检测结果:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.89 (s, 1H), 7.03~7.10 (m, 3H), 5.07 (br, 2H), 4.68 (br, 2H), 4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.67~3.80 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.54 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 8.42, 14.00, 14.21, 18.89, 22.49, 25.26, 28.45, 31.32, 56.54, 57.71, 57.88, 60.42, 60.53, 69.33, 76.73, 127.52, 128.17, 132.96, 135.02, 154.31, 161.71.

HRMS: $[\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 407.3347.

实施例 14



于 100 ml 圆底瓶中加入化合物 (IV) 3.0 g, 三聚光气 0.84 g, 二氯甲烷 30 ml, 室温搅拌均匀。缓慢滴加吡啶 0.6 g, 室温搅拌 2 h。

滴加正庚醇 2.0 g 的二氯甲烷溶液 40 ml, 室温搅拌 12 h。

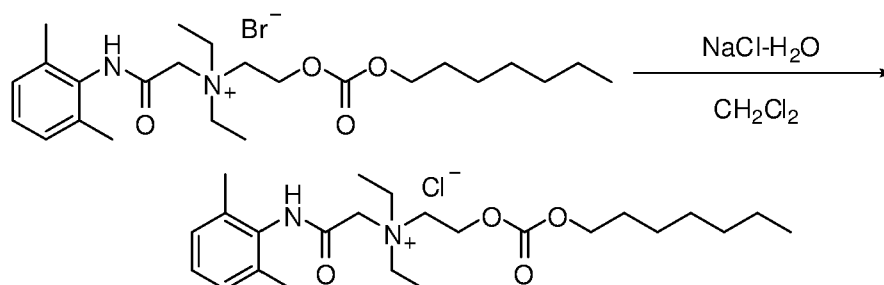
反应液减压浓缩至干。残余物以二氯甲烷:甲醇= 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.30 g, 收率 34 %。检测结果:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.34 (s, 1H), 7.00~7.08 (m, 3H), 5.00 (m, 2H), 4.64 (br, 2H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.66~3.76 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.60~1.63 (m, 2H), 1.54~1.56 (m, 8H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.33, 14.06, 14.19, 18.82, 21.06, 22.54, 25.53, 26.89, 28.48, 28.81, 31.64, 56.40, 57.56, 57.82, 60.39, 60.59, 69.33, 76.79, 127.42, 128.12, 133.11, 135.04, 154.31, 161.77。

HRMS: $[\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 421.3070。

实施例 15

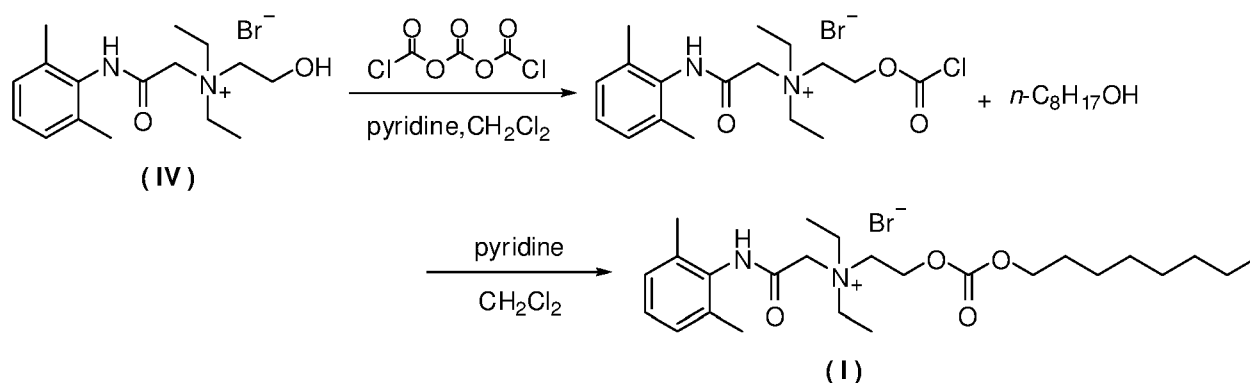


将实施例 14 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和氯化钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷:甲醇= 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.0 g, 收率 92 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.34 (s, 1H), 7.00~7.08 (m, 3H), 5.00 (m, 2H), 4.64 (br, 2H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.66~3.76 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.60~1.63 (m, 2H), 1.54~1.56 (m, 8H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

离子色谱检测, 氯离子含量大于 99.9%。

实施例 16



于 100 ml 圆底瓶中加入化合物 (IV) 3.0 g, 三聚光气 0.84 g, 二氯甲烷 30 ml, 室温搅拌均匀。缓慢滴加吡啶 0.6 g, 室温搅拌 2 h。

滴加正辛醇 2.0 g 的二氯甲烷溶液 40 ml, 室温搅拌 12 h。

反应液减压浓缩至干。残余物以二氯甲烷:甲醇= 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状

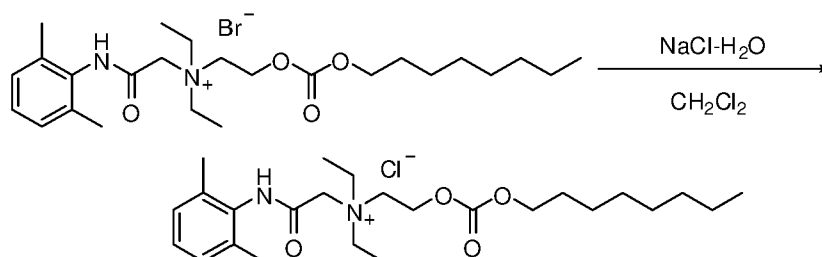
固体 1.40 g, 收率 35 %。检测结果:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.04 (s, 1H), 7.02~7.10 (m, 3H), 5.05 (m, 2H), 4.68 (br, 2H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.66~3.76 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.65~1.69 (m, 2H), 1.52 (t, $J = 5.4$ Hz, 6H), 1.24~1.31 (m, 10H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.49, 14.09, 14.19, 18.92, 22.62, 25.58, 28.48, 29.12, 31.74, 56.54, 57.81, 60.59, 69.24, 76.77, 127.57, 128.16, 132.87, 135.13, 154.29, 161.78。

HRMS: $[\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 435.3223。

实施例 17

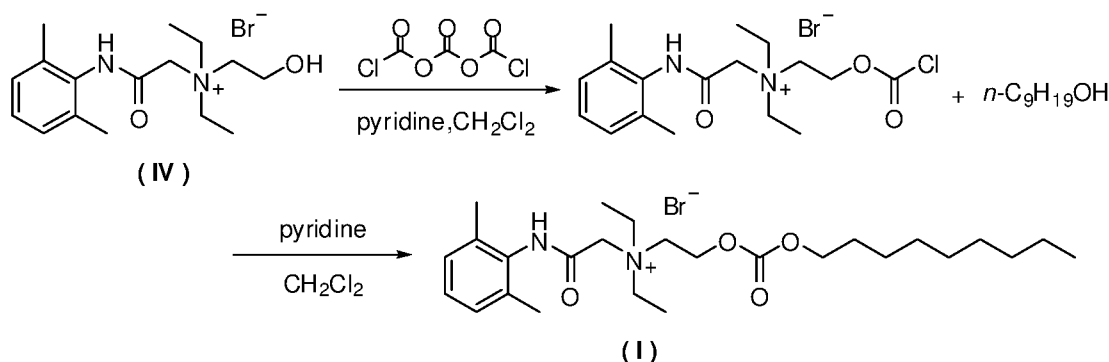


将实施例 16 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和氯化钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.0 g, 收率 92 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.04 (s, 1H), 7.02~7.10 (m, 3H), 5.05 (m, 2H), 4.68 (br, 2H), 4.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.66~3.76 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.65~1.69 (m, 2H), 1.52 (t, $J = 5.4$ Hz, 6H), 1.24~1.31 (m, 10H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

离子色谱检测, 氯离子含量大于 99.9%。

实施例 18



于 100 ml 圆底瓶中加入化合物 (IV) 3.0 g, 三聚光气 0.84 g, 二氯甲烷 30 ml, 室温搅拌均匀。缓慢滴加吡啶 0.6 g, 室温搅拌 2 h。

滴加正壬醇 1.2 g 的二氯甲烷溶液 40 ml, 室温搅拌 12 h。

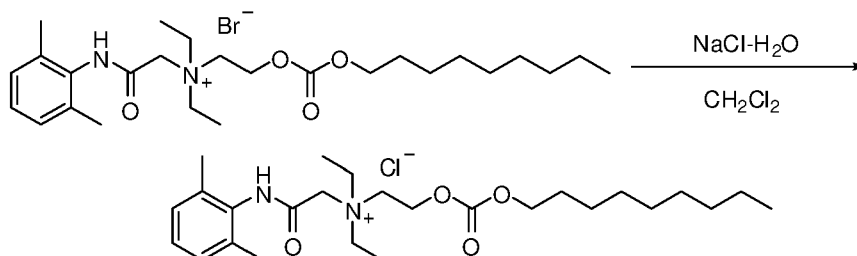
反应液减压浓缩至干。残余物以二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.73 g, 收率 39 %。检测结果:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.47(br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.66~4.69 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.04~4.11 (m, 2H), 3.67~3.83(m, 4H), 2.28 (br, 6H), 1.99 (br, 2H), 1.63~1.70 (m, 2H), 1.54(t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.30~1.37(m, 4H), 0.90 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.50, 13.92, 18.92, 18.94, 22.24, 27.69, 28.18, 56.57, 57.85, 60.54, 69.30, 127.62, 128.19, 132.80, 135.11, 154.30, 161.75.

HRMS: $[\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 449.3387.

实施例 19

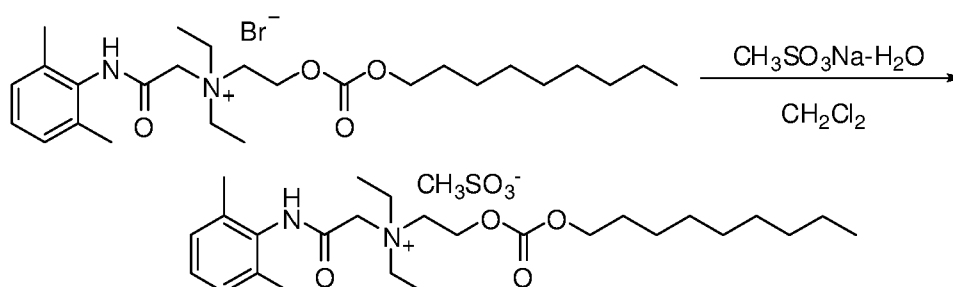


将实施例 18 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和氯化钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.0 g, 收率 92 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.47(br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.66~4.69 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.04~4.11 (m, 2H), 3.67~3.83(m, 4H), 2.28 (br, 6H), 1.99 (br, 2H), 1.63~1.70 (m, 2H), 1.54(t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.30~1.37(m, 4H), 0.90 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H).

离子色谱检测, 氯离子含量大于 99.9%。

实施例 20

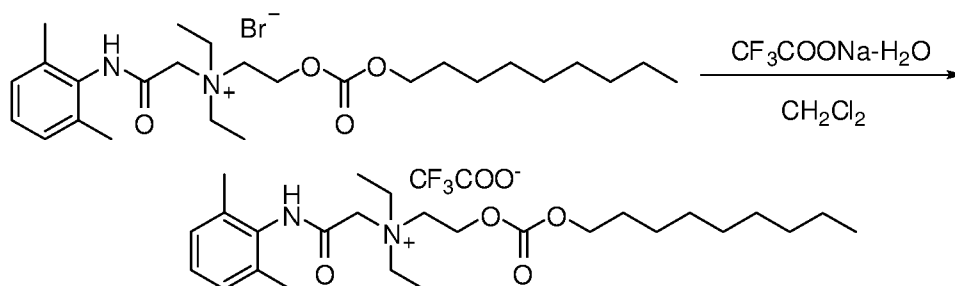


将实施例 18 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和甲磺酸钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.0 g, 收率 92 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.47(br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.66~4.69 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.04~4.11 (m, 2H), 3.67~3.83(m, 4H), 2.28 (br, 6H), 1.99 (br, 2H), 1.63~1.70 (m, 2H), 1.54(t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.30~1.37(m, 4H), 0.90 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H).

离子色谱检测, 甲磺酸离子含量大于 99.9%。

实施例 21

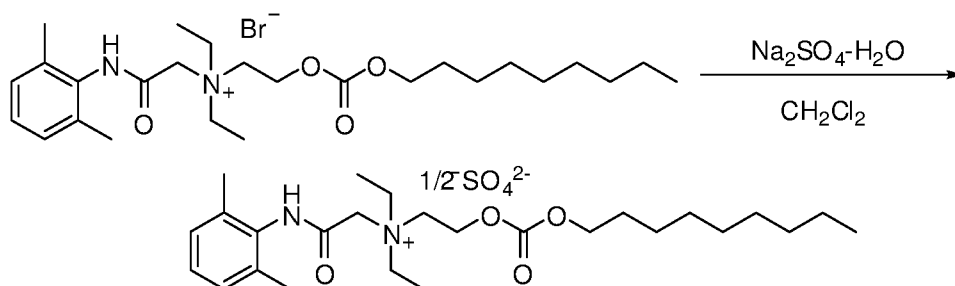


将实施例 18 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和三氟乙酸钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.0 g, 收率 92 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.47(br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.66~4.69 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.04~4.11 (m, 2H), 3.67~3.83(m, 4H), 2.28 (br, 6H), 1.99 (br, 2H), 1.63~1.70 (m, 2H), 1.54(t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.30~1.37(m, 4H), 0.90 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H).

离子色谱检测, 三氟乙酸离子含量大于 99.9%。

实施例 22

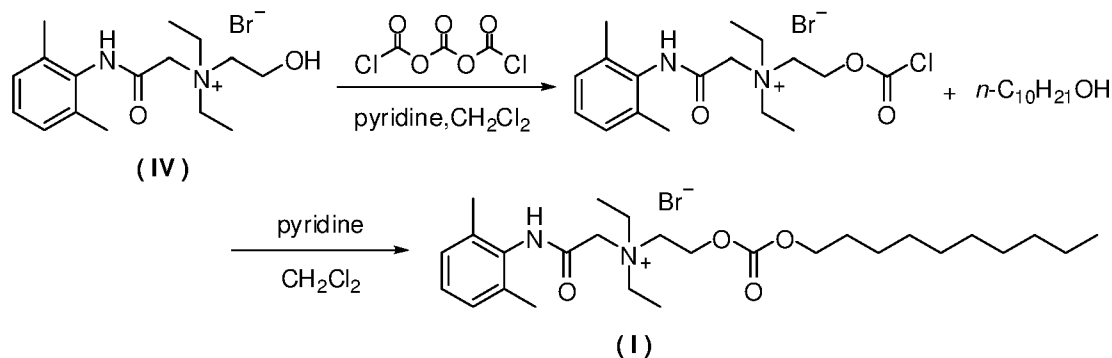


将实施例 18 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和硫酸钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.0 g, 收率 92 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.47(br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.66~4.69 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.04~4.11 (m, 2H), 3.67~3.83(m, 4H), 2.28 (br, 6H), 1.99 (br, 2H), 1.63~1.70 (m, 2H), 1.54(t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.30~1.37(m, 4H), 0.90 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H).

离子色谱检测, 硫酸根离子含量大于 99.9%。

实施例 23



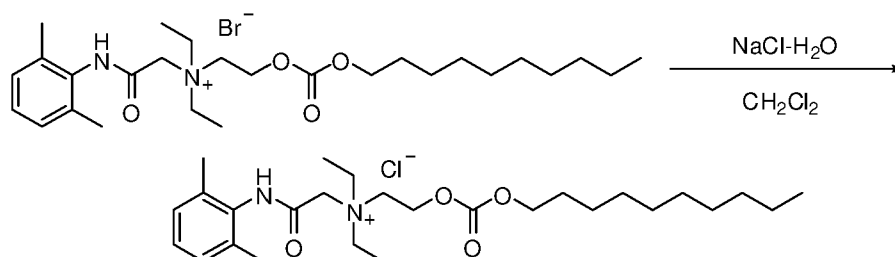
参照实施例 18 方法, 得到白色粉末状固体, 收率 40 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.58 (br, 1H), 7.02~7.10 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.66~4.69 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04~4.07 (m, 2H), 3.68~3.79 (m, 4H), 2.27 (br, 6H), 1.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.27~1.30 (m, 14H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.49, 14.13, 18.92, 22.68, 25.60, 28.50, 29.18, 29.30, 29.48, 29.52, 31.88, 56.56, 57.81, 57.89, 60.56, 69.29, 127.57, 128.18, 132.87, 135.10, 154.30, 161.75.

HRMS: $[\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 463.3553.

实施例 24

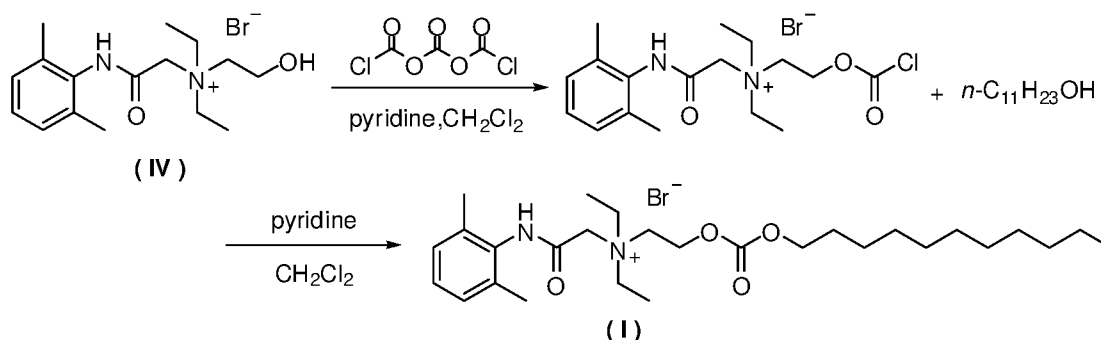


将实施例 23 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和氯化钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.0 g, 收率 92 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.58 (br, 1H), 7.02~7.10 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.66~4.69 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04~4.07 (m, 2H), 3.68~3.79 (m, 4H), 2.27 (br, 6H), 1.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.27~1.30 (m, 14H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

离子色谱检测, 氯离子含量大于 99.9%。

实施例 25



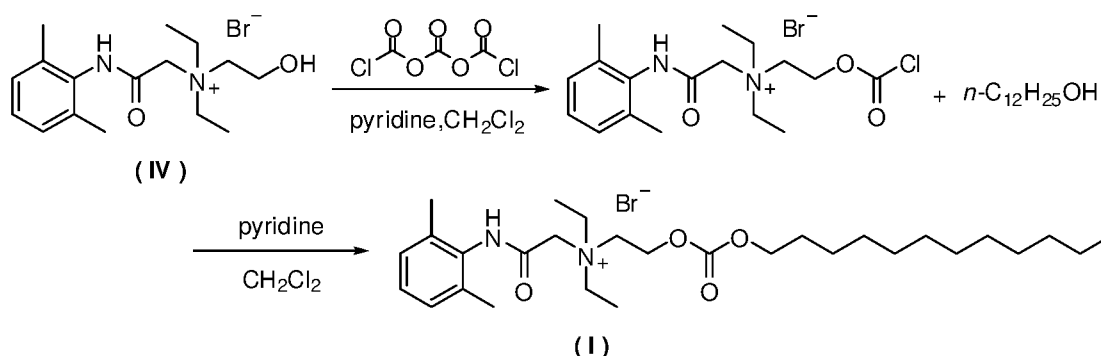
参照实施例 18 方法, 得到白色粉末状固体, 收率 42 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.54 (br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.66~4.69 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04~4.06 (m, 2H), 3.68~3.80 (m, 4H), 2.28 (br, 6H), 1.96 (br, 1H), 1.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.26~1.30 (m, 16H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.48, 14.13, 18.91, 22.68, 25.59, 28.50, 29.18, 29.32, 29.48, 29.57, 29.59, 31.90, 56.57, 57.82, 57.87, 60.52, 69.34, 127.60, 128.18, 132.82, 135.09, 154.30, 161.74.

HRMS: $[\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 477.3694.

实施例 26



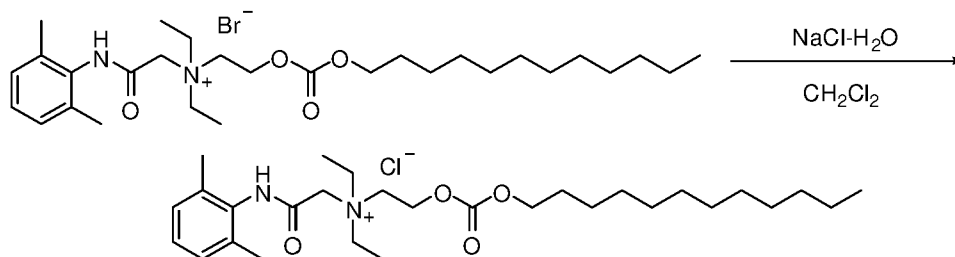
参照实施例 18 方法, 得到白色粉末状固体, 收率 46 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.52(br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.67(t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04~4.06 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.03(br, 2H), 1.67(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.53(t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.26~1.30(m, 18H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.49, 14.14, 18.92, 22.70, 28.50, 29.19, 29.35, 29.49, 29.58, 29.64, 31.92, 56.57, 57.82, 57.87, 60.54, 69.32, 127.60, 128.18, 132.83, 135.11, 154.30, 161.76。

HRMS: $[\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 491.3642.

实施例 27

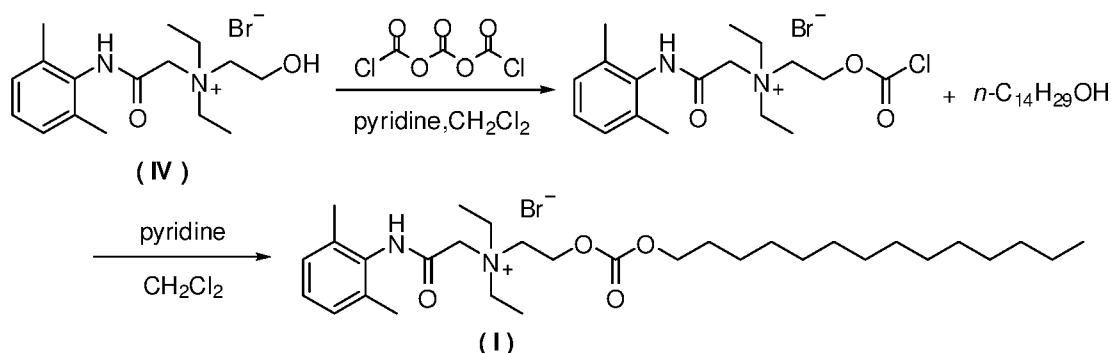


将实施例 26 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和氯化钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.0 g, 收率 92 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.52(br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.67(t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04~4.06 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.03(br, 2H), 1.67(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.53(t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.26~1.30(m, 18H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

离子色谱检测, 氯离子含量大于 99.9%。

实施例 28



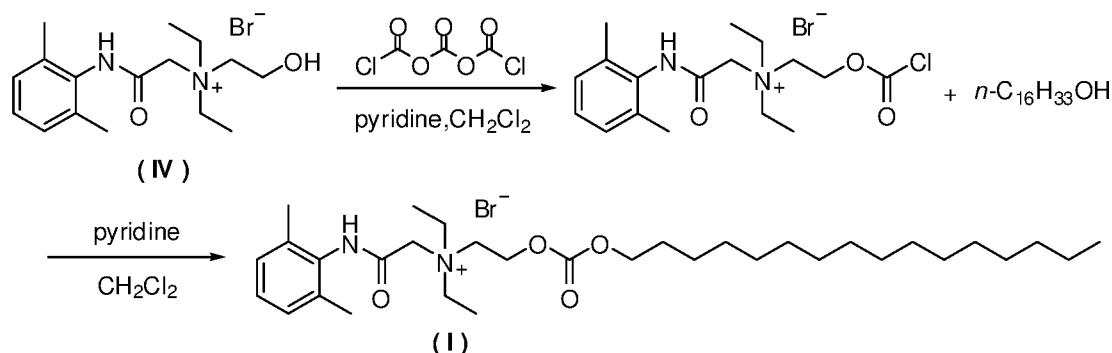
参照实施例 18 方法, 得到白色粉末状固体, 收率 51 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.52(br, 1H), 7.02~7.10 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.67(t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05~4.07 (m, 2H), 3.68~3.78 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.51(t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.26~1.30(m, 22H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.49, 14.13, 18.91, 22.69, 25.60, 28.50, 29.20, 29.36, 29.50, 29.57, 29.65, 29.67, 29.69, 31.92, 56.53, 57.80, 57.87, 60.59, 69.25, 76.76, 127.56, 128.16, 132.88, 135.12, 154.30, 161.79.

HRMS: $[\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 519.4166.

实施例 29



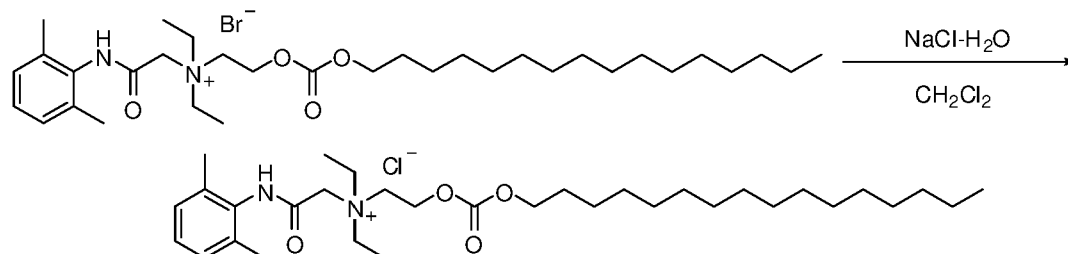
参照实施例 18 方法, 得到白色粉末状固体, 收率 59 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.60 (br, 1H), 7.04~7.09 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.68 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.02~4.05 (m, 2H), 3.64~3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.64~1.68 (m, 2H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.26~1.31 (m, 26H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.48, 14.13, 18.96, 22.70, 25.60, 28.51, 29.37, 29.49, 29.59, 29.70, 31.93, 56.63, 57.95, 60.48, 69.42, 127.63, 128.20, 132.78, 135.03, 154.27, 161.62.

HRMS: $[\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 547.4478.

实施例 30

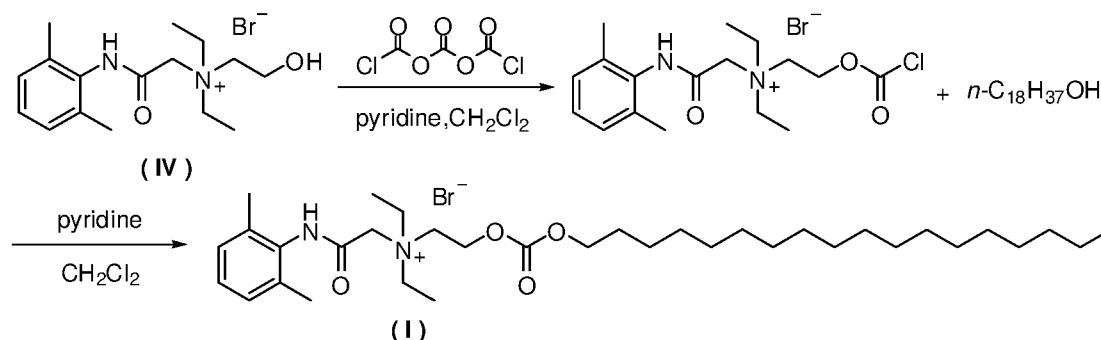


将实施例 29 所得产品 1.0g, 溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 饱和氯化钠水溶液 20 ml x 5 萃洗, 分液, 有机层浓缩至干。二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 至 5:1 为洗脱剂硅胶柱层析, 得白色粉末状固体 1.0 g, 收率 92 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.60 (br, 1H), 7.04~7.09 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.68 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.02~4.05 (m, 2H), 3.64~3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.64~1.68 (m, 2H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.26~1.31 (m, 26H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

离子色谱检测, 氯离子含量大于 99.9%。

实施例 31



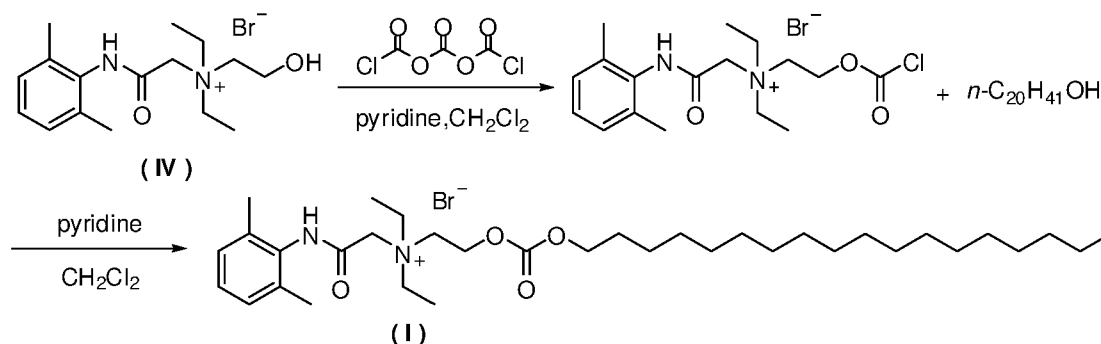
参照实施例 18 方法, 得到白色粉末状固体, 收率 49 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.52 (br, 1H), 7.03~7.11 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.68 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04~4.06 (m, 2H), 3.68~3.80 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.63~1.67 (m, 2H), 1.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.26~1.30 (m, 30H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.50, 14.14, 18.94, 22.70, 25.60, 28.50, 29.21, 29.37, 29.51, 29.60, 29.67, 29.71, 31.93, 56.58, 57.84, 57.80, 60.54, 69.33, 127.60, 128.19, 132.83, 135.10, 154.30, 161.74.

HRMS: $[\text{C}_{35}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 575.4791.

实施例 32



参照实施例 18 方法, 得到白色粉末状固体, 收率 48 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.53 (br, 1H), 7.02~7.10 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.68 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04~4.06 (m, 2H), 3.66~3.81 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.63~1.67 (m, 2H), 1.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.26~1.30 (m, 34H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.50, 14.14, 18.92, 22.70, 25.60, 28.51, 29.20, 29.37, 29.51, 29.61, 29.67, 29.72, 31.93, 56.57, 57.83, 60.56, 69.30, 127.58, 128.18, 132.85, 135.10, 154.30, 161.76.

HRMS: $[\text{C}_{37}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 603.5096.

实施例 33

于装有实施例 14 产物 5 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 蒸馏水, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 胶束粒径为 40-70nm。如图 1 所示。

实施例 34

于装有实施例 19 产物 5 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 生理盐水, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 胶束粒径为 40-70nm。如图 2 所示。

实施例 35

于装有实施例 22 产物 5 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 5%乙醇溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 胶束粒径为 40-80nm。如图 3 所示。

实施例 36

于装有实施例 24 产物 5 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 5% 1,2-丙二醇溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 产物在溶剂中自组装形成了粒径为 20-30nm 的胶束。如图 4 所示。

实施例 37

于装有实施例 15 产物 5 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 5% 1,2-丙二醇溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 实施例 15 产物在溶剂中自组装形成了胶束。

实施例 38

于装有实施例 15 产物 5 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 5% 甘油溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 实施例 15 产物在溶剂中自组装形成了胶束。

实施例 39

于装有实施例 15 产物 5 mmol 和普鲁卡因 3 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 5% 乙醇溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 实施例 15 产物在溶剂中自组装形成了胶束。

实施例 40

于装有实施例 15 产物 5 mmol 和利多卡因 3 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 5% 乙醇溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 实施例 15 产物在溶剂中自组装形成了胶束。

实施例 41

于装有实施例 17 产物 25 mmol 和布比卡因 3 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 5% 乙醇溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 产物在溶剂中自组装形成了胶束。如图 5 所示。

实施例 42

于装有实施例 18 产物 25 mmol 和罗哌卡因 3 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 5% 乙醇溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 实施例 18 产物在溶剂中自组装形成了胶束。如图 6 所示。

实施例 43

于装有实施例 15 产物 25 mmol 和辣椒素 3 mmol 的西林瓶中, 加入 2 ml 5%乙醇溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 实施例 15 产物在溶剂中自组装形成了胶束。如图 7 所示。

实施例 44

于装有实施例 15 产物 25 mmol 和甜椒素 3 mmol 的西林瓶中, 加入 2 ml 5%乙醇溶液, 40℃振摇均匀, 得到均一透明溶液。

经 TEM 检测, 实施例 15 产物在溶剂中自组装形成了胶束。如图 8 所示。

实施例 45

于装有实施例 7 产物 25 mmol 的 PV 管中, 加入 1 ml 水, 40℃振摇均匀, 得到均一透明的凝胶。

经 TEM 检测, 产物在水中自组装形成了层状胶束堆积, 从而形成凝胶。如图 9 所示。图 9 中左图所示的是产物在水中自组装形成了层状胶束堆积; 右图所示的是产物在室温形成了水凝胶, 流动性显著减弱, 经 180°倒转, 静置, 仍能部分维持原有凝胶形态。

实施例 46

于装有实施例 19 产物 25 mmol 的 PV 管中, 加入 1 ml 水, 40℃振摇均匀, 得到均一透明的凝胶。

经 TEM 分别检测, 产物在溶剂中自组装形成了层状胶束堆积, 从而形成凝胶。如图 10 所示。图 10 中的左图是产物在水中自组装形成了层状胶束堆积; 右图是产物在室温形成了水凝胶, 流动性显著减弱, 经 180°倒转, 仍能维持原有凝胶形态。

实施例 47

于装有实施例 22 产物 25 mmol 的 PV 管中, 加入 1 ml 水, 40℃振摇均匀, 得到均一透明的凝胶。

经 TEM 分别检测, 产物在溶剂中自组装形成了层状胶束堆积, 从而形成凝胶。如图 11 所示。图 11 中的左图是产物在水中自组装形成了层状胶束堆积; 右图是产物在室温形成了水凝胶, 流动性显著减弱, 经 180°倒转, 仍能维持原有凝胶形态。

实施例 48

于装有实施例 26 产物 25 mmol 的 PV 管中, 加入 1 ml 水, 40℃振摇均匀, 得到均一透明的凝胶。

经 TEM 检测, 产物在溶剂中自组装形成了层状胶束堆积, 从而形成凝胶。如图 12 所示。图 12 中的左图是产物在水中自组装形成了层状胶束堆积; 右图是产物在室温形成了水凝胶, 流动性显著减弱, 经 180°倒转, 仍能维持原有凝胶形态。

实施例 49

于装有实施例 26 产物 25 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 生理盐水, 40℃振摇均匀, 得到均一透明的凝胶。

经 TEM 检测, 实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 50

于装有实施例 26 产物 25 mmol 的西林瓶中, 加入 1 ml 5% 乙醇溶液, 40℃振摇 1 h, 得到均一

透明的凝胶。

经 TEM 检测，实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 51

于装有实施例 26 产物 25 mmol 的西林瓶中，加入 1 ml 5% 1,2-丙二醇溶液，40℃振摇 1 h，得到均一透明的凝胶。

经 TEM 检测，实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 52

于装有实施例 26 产物 25 mmol 的西林瓶中，加入 1 ml 5% 甘油溶液，40℃振摇均匀，得到均一透明凝胶。

经 TEM 检测，实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了胶束。

实施例 53

于装有实施例 26 产物 25 mmol 和普鲁卡因 3 mmol 的西林瓶中，加入 1 ml 5% 乙醇溶液，40℃振摇均匀，得到均一透明凝胶。

经 TEM 检测，实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 54

于装有实施例 26 产物 25 mmol 和利多卡因 3 mmol 的西林瓶中，加入 1 ml 5% 乙醇溶液，40℃振摇均匀，得到均一透明凝胶。

经 TEM 检测，实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 55

于装有实施例 26 产物 25 mmol 和布比卡因 3 mmol 的西林瓶中，加入 1 ml 5% 乙醇溶液，40℃振摇均匀，得到均一透明凝胶。

经 TEM 检测，实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 56

于装有实施例 26 产物 25 mmol 和罗哌卡因 3 mmol 的西林瓶中，加入 1 ml 5% 乙醇溶液，40℃振摇均匀，得到均一透明凝胶。

经 TEM 检测，实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 57

于装有实施例 26 产物 25 mmol 和辣椒素 10 mg 的西林瓶中，加入 1 ml 5%乙醇溶液，40℃振摇均匀，得到均一透明凝胶。

经 TEM 检测，实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 58

于装有实施例 26 产物 25 mmol 和甜椒素 10 mg 的西林瓶中，加入 1 ml 5%乙醇溶液，40℃振摇均匀，得到均一透明凝胶。

经 TEM 检测，实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 59

于装有实施例 26 产物和甜椒素 10 mg 的西林瓶中, 加入 2 ml 5% 乙醇溶液, 40℃振摇 1 h, 得到均一透明的凝胶。

经 TEM 检测, 实施例 26 产物在溶剂中自组装形成了凝胶。

实施例 60

将实施例 3-32 产物, 按实施例 33 方法配制为溶液, 备用。

选取上述胶束, 利多卡因阳性对照组、生理盐水阴性对照组分别给予 28 组完全适应实验环境的受试大鼠, 每组 5 只。给药剂量为: 利多卡因组浓度为 2%水溶液 (84 mmol/L), 待测药物浓度均为 5 mmol/L。每只大鼠给药或对照的注射体积为 0.2 ml, 通过神经定位器导向定位, 注射于大鼠坐骨神经附近。

具体操作及局麻药效评判标准如下:

坐骨神经阻滞:

将待测大鼠至于操作台上, 使其吸入 5%异氟烷, 翻正反射消失后继续经自制面罩吸入 1.5%异氟烷以维持麻醉。左侧卧位, 骶尾部相应注射区域剃毛, 常规消毒铺巾。扪出股骨大转子及坐骨结节两个骨性解剖标志, 两者连线中点为进针部位。绷紧皮肤, 以 1 ml 注射器垂直皮肤进针, 针尖抵至坐骨后, 停止进针。抽吸无回血后, 缓慢注射药液 0.2 ml。退针, 关闭异氟烷。将动物放至观察笼中待其自然苏醒。

神经阻滞效果观察:

注射后 10 min、30 min、60 min、以后 4 h 内每个小时、以后至 12 h 内每 2 h、18 h、24 h、此后每天直至 5 天, 专由两人对大鼠进行如下行为学观察, 该两人对大鼠所接受的处理均不知情。

机械痛阈 (VFH):

大鼠置于底部为光滑金属筛板的透明观察笼内, 用校对标准的 von frey filament 由下至上刺激大鼠足部外侧皮肤 (坐骨神经支配区域)。von frey filaments 的应用自 0.4 g 开始, 逐级增加至 60 g。每次刺激时, filament 有轻微弯曲为准, 要么大鼠移开该侧肢体, 否则刺激时间达 3 s 后人为停止刺激。每个测试时点测试 3 次, 每次测试间隔时间为 5 min 以避免敏化。

机械痛阈超过 60 g 即认为神经阻滞有效。自注射完毕至第一次机械痛阈超过 60 g 的测量时点之间的时间间隔为机械痛觉阻滞起效时间; 自注射完毕至第一次机械痛阈降至 60 g 以下的时间为机械痛觉阻滞失效时间; 两者的差值为机械痛觉阻滞维持时间。

运动功能:

由后肢蹬踏试验 (Postural Extensor Thrust, PET) 评价。垂直提起大鼠并使注射侧后肢蹬在电子天平台面上, 此时大鼠后肢肌力由肢体蹬踏天平而显示出的数值表示。肢体完全麻痹时, 读数为肢体自身重量, 约 20 g。测量值超过基线与肢体重量差值的一半视为运动功能恢复, 小于或等于该值视为运动功能消失。

自注射完毕至第一次运动功能消失的测量时点之间的时间间隔为运动阻滞起效时间; 自注射完毕至第一次运动功能由消失到恢复的时点之间时间间隔为运动阻滞失效时间; 两者的差值为运动阻滞维持

时间。局麻效果如表 1 所示。

表 1 大鼠局麻效果实验 1

待测药物	局麻起效时间	感觉阻滞持续时间	运动阻滞持续时间
实施例 3 产物	20 min	7 h	7 h
实施例 4 产物	20 min	8 h	8 h
实施例 5 产物	18 min	8 h	8 h
实施例 6 产物	20 min	72 h	72 h
实施例 7 产物	20 min	75 h	70 h
实施例 8 产物	18 min	73 h	70 h
实施例 9 产物	20 min	80 h	80 h
实施例 10 产物	20 min	81 h	81 h
实施例 11 产物	20 min	82 h	82 h
实施例 12 产物	20 min	80 h	80 h
实施例 13 产物	19 min	79 h	79 h
实施例 14 产物	15 min	82 h	70 h
实施例 15 产物	17 min	81 h	66 h
实施例 16 产物	18 min	85 h	62 h
实施例 17 产物	16 min	82 h	62 h
实施例 18 产物	16 min	88 h	60 h
实施例 19 产物	16 min	82 h	56 h
实施例 20 产物	18 min	83 h	55 h
实施例 21 产物	18 min	82 h	60 h
实施例 22 产物	18 min	81 h	61 h
实施例 23 产物	20 min	82 h	62 h
实施例 24 产物	20 min	82 h	75 h
实施例 25 产物	20 min	81 h	80 h
实施例 26 产物	20 min	80 h	80 h
实施例 27 产物	20 min	78 h	80 h
实施例 28 产物	20 min	76 h	79 h
实施例 29 产物	20 min	78 h	80 h
实施例 30 产物	19 min	74 h	78 h
实施例 31 产物	20 min	78 h	80 h
实施例 32 产物	20 min	78 h	80 h
2%盐酸利多卡因	1 min	2 h	2 h

上述实验结果表明, 实施例 3-5 的产物能够产生大于 7 小时的局部麻醉作用, 实施例 6-32 的产物则都能够产生大于 72 小时的局部麻醉作用。

实施例 61

将实施例产物 18, 分别按实施例 33-35, 41-48 方法配制溶液, 备用。

选取上述溶液, 利多卡因阳性对照组、生理盐水阴性对照组分别给予 12 组完全适应实验环境的受试大鼠, 每组 5 只。给药剂量为: 利多卡因组浓度为 2% 水溶液 (84 mmol/L)。每只大鼠给药或对照的注射体积为 0.2 ml, 通过神经定位器导向定位, 注射于大鼠坐骨神经附近。

具体操作及局麻药效评判标准同实施例 60。

局麻效果, 如表 2 所示。

表 2 大鼠局麻效果实验 2

待测药物	局麻起效时间	感觉阻滞持续时间	运动阻滞持续时间
实施例 33 产物	20 min	75 h	72 h
实施例 34 产物	20 min	75 h	70 h
实施例 35 产物	18 min	74 h	72 h
实施例 36 产物	20 min	82 h	82 h
实施例 37 产物	20 min	85 h	82 h
实施例 38 产物	19 min	83 h	79 h
实施例 39 产物	20 min	82 h	82 h
实施例 40 产物	20 min	85 h	82 h
实施例 41 产物	5 min	80 h	40 h
实施例 42 产物	5 min	81 h	31 h
实施例 43 产物	5 min	81 h	11 h
实施例 44 产物	5 min	81 h	20 h
2% 盐酸利多卡因	1 min	2 h	2 h

实验结果表明, 该类药物能够产生大于 72 小时的局部麻醉作用。

实施例 62

将实施例 7~10, 13~32 产物, 按照实施例 45 方法, 无菌条件下配置为 25 mmol/L, 均一透明的水凝胶, 备用。

取上述凝胶, 利多卡因阳性对照组, 生理盐水阴性对照组分别给予 35 组完全适应实验环境的受试大鼠, 每组 5 只。阳性对照给药剂量为: 利多卡因 2% 水溶液 (84 mmol/L)。每只大鼠给药或对照的注射体积为 0.2 g。其中对照组通过神经定位器导向定位, 注射于大鼠坐骨神经附近; 实验组大鼠, 在七氟醚全麻后, 通过手术, 将凝胶包埋于大鼠坐骨神经附近。

具体操作及局麻药效评判标准参照实施例 60。

待其苏醒后, 观测局麻效果如表 3。

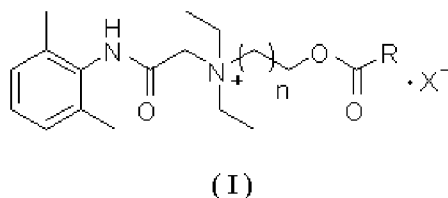
表3 大鼠局麻效果实验3

待测药物	局麻起效时间	感觉阻滞持续时间	运动阻滞持续时间
实施例7产物	60 min	90 h	80 h
实施例8产物	70 min	92 h	82 h
实施例9产物	75 min	98 h	80 h
实施例10产物	85 min	80 h	72 h
实施例13产物	45 min	80 h	76 h
实施例14产物	45 min	81 h	76 h
实施例15产物	53 min	81 h	79 h
实施例16产物	56 min	82 h	82 h
实施例17产物	63 min	85 h	82 h
实施例18产物	60 min	83 h	79 h
实施例19产物	65 min	90 h	88 h
实施例20产物	68 min	92 h	80 h
实施例21产物	75 min	88 h	79 h
实施例22产物	78 min	95 h	87 h
实施例23产物	80 min	92 h	76 h
实施例24产物	78 min	87 h	79 h
实施例25产物	82 min	83 h	79 h
实施例26产物	88 min	81 h	77 h
实施例27产物	90 min	83 h	76 h
实施例28产物	88 min	83 h	79 h
实施例29产物	92 min	86 h	84 h
实施例30产物	95 min	87 h	86 h
实施例31产物	92 min	83 h	78 h
实施例32产物	98 min	72 h	70 h
2%盐酸利多卡因	1 min	2 h	2 h

实验结果表明，该类药物能够产生大于72小时的局部麻醉作用。

权 利 要 求 书

1. 具有超长效麻醉效应的二甲基苯铵类长链化合物，是一类 N-二乙氨基乙酰-2,6-二甲基苯铵化合物，结构如式 (I) 所示：



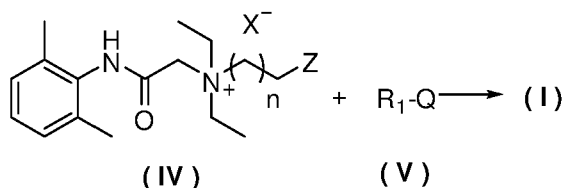
式中的 X 为卤素或药学上可接受的阴离子，优选为溴；R 为直链或支链、取代或未取代、饱和或不饱和形式的 C₂₋₃₀ 烷基或烷氧基；n=0~4 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征是所述式 (I) 结构中的 R 为 C₁₂₋₃₀ 烷氧基或烷基；n=1。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征是所述式 (I) 结构中的 R 为 C₂₋₁₁ 烷氧基或烷基；n=1。

4. 权利要求 1 至 3 之一所述的式 (I) 结构二甲基苯铵类长链化合物的制备方法，其特征是按下述方式进行：

由化合物 (IV) 与相应的直链或支链 C₂₋₃₀ 烷基醇或羧酸化合物类原料 (V) 反应，得到目标化合物 (I)，反应过程如下：



式中的 X 为卤元素或药学上可接受的阴离子，优选为溴；R₁ 为直链或支链、取代或未取代、饱和或不饱和形式的 C₂₋₃₀ 烷基或烷氧基；Q 为 OH, COOH 或 COCl；Z 为 OH 或 OCOCl 化合物；n=0~4 的整数。

5. 权利要求 1 至 3 之一所述的二甲基苯铵类长链化合物，其特征是在水或含水溶剂存在的条件下，由其自组装形成的胶束结构，优选在局部麻醉中的应用。

6. 如权利要求 5 所述的二甲基苯铵类长链化合物，其特征是所述的含水溶剂为生理盐水或能与水混溶且允许用于局部注射剂的有机溶剂，包括乙醇、1,2-丙二醇、甘油。

7. 如权利要求 5 或 6 所述的二甲基苯铵类长链化合物，其特征是所述的自组装形成的胶束结构为均一稳定的水凝胶。

8. 权利要求 1 至 7 之一所述的二甲基苯铵类长链化合物，其特征是在用于制备包括局部麻醉、镇痛、止痒在内的药物中的应用。

9. 如权利要求 5 至 7 之一所述的二甲基苯铵类长链化合物，其特征是所述的自组装形成的胶束结构在用于制备生物材料和/或药物包裹辅料的载体或传递系统中的应用。

10. 如权利要求 8 或 9 的应用，其特征是由所述的式 (I) 结构化合物与包括普鲁卡因、利多

卡因、布比卡因、罗哌卡因在内的常规具有麻醉活性的药物共同组成具有长效局部麻醉功能的药物；或者是由所述的自组装形成的胶束结构与包括 TRPV1 和/或 TRPA、辣椒素、甜椒素、丁香酚在内的瞬态感受去阳离子通道激动剂活性化合物共同组成具有局部麻醉作用的药物。