

一种环状季铵盐化合物及其制备方法和用途

本申请要求于 2022 年 5 月 18 日提交中国专利局、申请号为 202210551906.7、发明名称为“一种环状季铵盐化合物及其制备方法和用途”的中国专利申请的优先权，其内容应理解为通过引用的方式并入本申请中。

5

技术领域

本申请涉及但不限于药物化学技术领域，尤其涉及一种环状季铵盐化合物及其制备方法与用途。

10 背景技术

局部麻醉药 (local anaesthetics) 又称为局麻药，是一类局部应用于神经干或神经末梢周围，能暂时、完全和可逆地阻断神经冲动的产生和传导，使局部的痛觉暂时消失的药物。局麻药的作用机制是通过与位于神经细胞膜上钠通道的结合位点结合，减少细胞膜 Na^+ 内流，改变膜电位，从而阻止神经冲动的传导而实现麻醉效果。由于具有效果确切、不易出现痛觉过敏、局部用药方便、血药浓度低和全身副作用少等优点，局麻药仍是临床上使用得较多的一种疼痛治疗手段。

目前临床上使用的局麻药主要是芳香基和胺基通过酯键或酰胺键连接而成的一类化合物，如普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、布比卡因和罗哌卡因。虽然其中布比卡因和罗哌卡因被认为是新型的长效局麻药，但它们单次给药的镇痛时间通常不超过 8 h (“Local anesthetics: review of pharmacological considerations”, Becker D E. et al., *Anesth Prog.* 2012, 59(2): 90-102.)，虽然可以满足大部分手术或有创操作，但远远不能完全满足术后疼痛、慢性疼痛等需要。

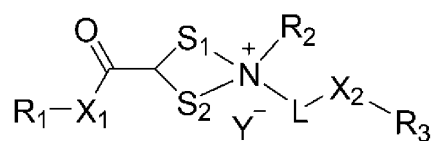
利多卡因的季铵盐衍生物 QX-314，虽然穿过细胞膜后可以有效地阻滞钠离子电流，产生较持久的麻醉作用，但因其永久带正电荷，所以较难主动透过脂溶性细胞膜 (“Mechanism of frequency-dependent inhibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA”, Courtney KR. *J Pharmacol Exp Ther.* 1975, 195:225-236)。研究显示 QX-314 与局部麻醉剂或瞬时受体通道 (TRP) 激动剂联用可以透过细胞膜，产生生长时效的局部麻醉效果，但是会导致局部神经毒性及全身毒性增加 (“Anti-nociceptive and desensitizing effects of olvanil on capsaicin-induced thermal hyperalgesia in the rat”, Alsalem M. et al., *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016, 17(1): 31.)。

目前还没有一种局部麻醉效果好，作用时间长、起效快、安全性好和皮肤刺激性小的新型长效局部麻醉药物进入临床，因此术后长时间安全镇痛的需求亟需满足。

发明内容

基于此，本申请提供了一类新型的环状季铵盐化合物及该化合物的制备方法和用途，其具有结构新颖、单次给药后保持长时间局部麻醉、且不会造成运动神经损伤，无神经毒性的优点。

第一方面，本申请提供了一种具有式 (I) 结构特征的化合物，或其立体异构体或其溶剂化物：



(I)

其中:

R_1 为芳烃基, 杂芳基, 或者与 X_1 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基;

R_2 选自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-12} 环烷基;

5 R_3 为芳烃基, 杂芳基, 杂环烷基, 或者与 X_2 一起形成稠合的氮杂环烷基;

X_1 选自 O、S 和 NR_1^A , 其中 R_1^A 为氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、或 R_1^A 和与其相连的 N 以及 R_1 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基;

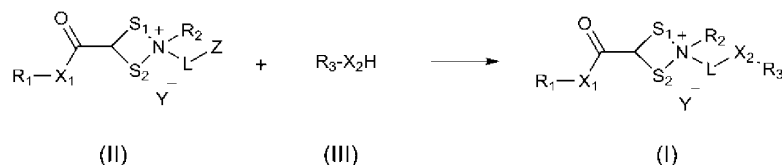
X_2 选自 O、S 和 NR_1^B , 其中 R_1^B 为氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、或 R_1^B 和与其相连的 N 以及 R_3 一起形成稠合的氮杂环烷基;

10 L 选自 C_{1-8} 亚烷基;

S_1 、 S_2 各自独立地选自键和 C_{1-6} 亚烷基, 并规定, S_1 和 S_2 不同时为键;

Y 代表药学上可接受的阴离子。

第二方面, 本申请涉及本申请第一方面任一项所述的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物的制备方法, 所述的制备方法包括如下步骤:



15

式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应, 得到化合物 (I);

这里, 式 (II) 中 Z 为吸电子的离去基团如溴、氯或磺酸酯, 式 (II) 和式 (III) 中基团定义同式 (I)。

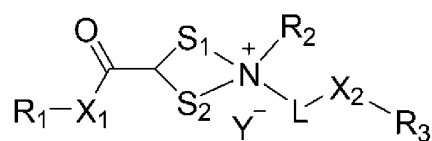
20 第三方面, 本申请涉及一种药物组合物, 其包含本申请第一方面任一项所述的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物以及药学上可接受的载体赋形剂或稀释剂。

第四方面, 本申请涉及本申请第一方面任一项所述的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 或本申请第三方面的药物组合物, 用于制备局部麻醉或镇痛的药物的用途。

25 本申请第五方面涉及局部麻醉或镇痛的方法, 对有此需要的个体施用治疗有效量的本申请第一方面任一项所述的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 或本申请第三方面的药物组合物。所述的施用方式为通过经皮、皮下、皮内、肌肉内、神经附近、骨髓内、脊髓内、硬膜外腔、静脉内、或滴眼等经粘膜途径局部的给药。

详述

30 本申请的第一方面提供了一种具有式 (I) 结构特征的化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物:



(I)

其中:

R₁ 为芳烃基, 杂芳基, 或者与 X₁ 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基;

R₂ 选自 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₁₂ 环烷基;

5 R₃ 为芳烃基, 杂芳基, 杂环烷基, 或者与 X₂ 一起形成稠合的氮杂环烷基;

X₁ 选自 O、S 和 NR₁^A, 其中 R₁^A 为氢、氘、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或 R₁^A 和与其相连的 N 以及 R₁ 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基;

X₂ 选自 O、S 和 NR₁^B, 其中 R₁^B 为氢、氘、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或 R₁^B 和与其相连的 N 以及 R₃ 一起形成稠合的氮杂环烷基;

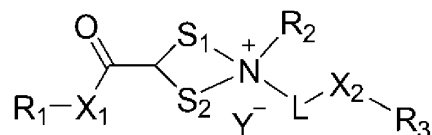
10 L 选自 C₁₋₈ 亚烷基;

S₁、S₂ 各自独立地选自键和 C₁₋₆ 亚烷基, 并规定, S₁ 和 S₂ 不同时为键;

Y⁻ 代表药学上可接受的阴离子。

在一个实施方案中, 本申请提供的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 其中: L 不为 C₃ 亚烷基。

15 在本申请的第一方面的实施方案中, 本申请提供了一种具有式 (I) 结构特征的化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物:



(II)

其中:

R₁ 为芳烃基, 杂芳基, 或者与 X₁ 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基;

20 这里, 所述芳烃基、所述杂芳基、所述未稠合的氮杂环烷基或所述稠合的氮杂环烷基、任选地被以下一个或多个基团取代: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、卤素、羟基、氨基、硝基、酯基、单 C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基; 所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的;

25 R₂ 选自 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₁₂ 环烷基, 其中所述 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₁₂ 环烷基任选地被以下一个或多个基团取代: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、羟基、氨基、氨基;

30 R₃ 为芳烃基, 杂芳基, 杂环烷基, 或者与 X₂ 一起形成稠合的氮杂环烷基; 其中, 任选地, 所述芳烃基、所述杂芳基、所述杂环烷基、所述稠合的氮杂环烷基被以下一个或多个基团取代: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、磺酰基、巯基、单 C₁₋₆ 烷基氨基

基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、任选取代的芳烃基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基；这里，所述任选取代的芳烃基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基分别是指未被取代的芳烃基、未被取代的杂芳基、未被取代的杂环烷基，或者被以下一个或多个基团取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、单 C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；

X₁ 选自 O、S 和 NR₁^A，其中 R₁^A 为氢、氘、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或者 R₁^A 和与其相连的 N 以及 R₁ 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；

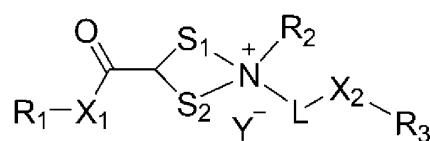
X₂ 选自 O、S 和 NR₁^B，其中 R₁^B 为氢、氘、C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或者 R₁^B 和与其相连的 N 以及 R₃ 一起形成稠合的氮杂环烷基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；

L 选自 C₁₋₈ 亚烷基，其中，所述 C₁₋₈ 亚烷基任选地被以下一个或多个基团取代：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、单 C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基；

S₁、S₂ 各自独立地选自键和 C₁₋₆ 亚烷基，其中，所述 C₁₋₆ 亚烷基主链上任选地含有 1 个杂原子，所述杂原子选自 O、S 和 NR₅，其中 R₅ 为氢或氘，并规定，S₁ 和 S₂ 不同时为键；

Y⁻ 代表药学上可接受的阴离子。

在本申请的第一方面的实施方案中，本申请提供了一种具有式 (I) 结构特征的化合物，或其立体异构体或其溶剂化物：



(I)

其中：

R₁ 为芳烃基，杂芳基，或者与 X₁ 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基；这里，所述芳烃基、所述杂芳基、所述未稠合的氮杂环烷基或所述稠合的氮杂环烷基，任选地被以下一个或多个基团取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、卤素、羟基、氨基、硝基、酯基、单 C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；

R₂ 选自 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₁₂ 环烷基，其中所述 C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₁₂ 环烷基任选地被以下一个或多个基团取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基；

R₃ 为芳烃基，杂芳基，杂环烷基，或者与 X₂ 一起形成稠合的氮杂环烷基；其中，任选地，所述芳烃基、所述杂芳基、所述杂环烷基、所述稠合的氮杂环烷基被以下一个或多个基团取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、酯基、硝基、磺酰基、巯基、单 C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、任选取代的芳烃基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基；这里，所述任选取代的芳烃基、任选取代的杂芳基、任

选取代的杂环烷基分别是指未被取代的芳烃基、未被取代的杂芳基、未被取代的杂环烷基，或者被以下一个或多个基团取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆烷酰基、酯基、硝基、单 C₁₋₆烷基氨基、二 C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；

- 5 X₁选自O、S和NR₄^A，其中R₄^A为氢、氘、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、或者R₄^A和与其相连的N以及R₁一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；

- 10 X₂选自O、S和NR₃^B，其中R₃^B为氢、氘、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、或者R₃^B和与其相连的N以及R₃一起形成稠合的氮杂环烷基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；

L选自C₁₋₈亚烷基，其中，所述C₁₋₈亚烷基任选地被以下一个或多个基团取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、单 C₁₋₄烷基氨基、二 C₁₋₄烷基氨基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基；并规定L不为C₃亚烷基；

- 15 S₁、S₂各自独立地选自键和C₁₋₆亚烷基，其中，所述C₁₋₆亚烷基主链上任选地含有1个杂原子，所述杂原子选自O、S和NR₅，其中R₅为氢或氘，并规定，S₁和S₂不同时为键；

Y代表药学上可接受的阴离子。

- 20 在一个实施方案中，本申请提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中：R₁为苯基或萘基；所述苯基或萘基任选地被以下一个或多个基团取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、卤素、羟基、氨基、硝基、酯基、单 C₁₋₆烷基氨基、二 C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆卤代烷氧基。

- 25 在一个实施方案中，本申请提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中：R₁为苯基，所述苯基任选地被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基(CH₃OC(O)-)、乙酯基(CH₃CH₂OC(O)-)。

- 30 在一个实施方案中，本申请提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中：R₁为苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-羟基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3-硝基苯基、2,6-二氟苯基、3-氯-2-甲基苯基、2,3-二氯苯基、4-羟基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、或2,4,6-三氟苯基，优先地为2,6-二甲基苯基。

- 35 在一个实施方案中，本申请提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中：R₁为苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-羟基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二乙基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3-硝基苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二溴苯基、3-氯-2-甲基苯基、2,3-二氯苯基、4-羟基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、或2,4,6-三氟苯基，优先地为2-甲基苯基、4-氟苯基、2,6-二溴苯基、2,6-二乙基苯基、或2,6-二甲基苯基，更优选地为2,6-二甲基苯基。

- 40 在一个实施方案中，本申请提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中：R₂为C₁₋₈烷基或C₃₋₈环烷基；所述C₁₋₈烷基或C₃₋₈环烷基任选地被以下一个或多个基团取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、卤素、羟基、氰基、氨

基。

在一个实施方案中，本申请提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中： R_2 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、环丙基、环丁基、环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基、正辛基、或正庚基，
5 优选地，为乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正辛基、或正庚基；更优选地，为正丁基。

在一个实施方案中，本申请提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中： R_2 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、4-甲基戊基、正己基、环丙基、环丁基、环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基、正辛
10 基、或正庚基，优选地，为乙基、正丙基、正丁基、异丁基、正戊基、4-甲基戊基、正己基、正辛基、或正庚基；更优选地，为正丁基、异丁基、或4-甲基戊基，特别优选地为正丁基。

在一个实施方案中，本申请提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中： R_3 为芳烃基、杂芳基、三元至八元杂环烷基、或者与 X_2 一起形成稠合的氮杂环烷基，其中所述芳烃基、杂芳基、三元至八元杂环烷基、所述稠合的氮杂环烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、磺酰基、巯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、任选取代的苯基；这里，所述任选取代的苯基是指未被取代的苯基，或者被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}
20 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基；所述稠合的氮杂环烷基是被苯基或杂芳基稠合的。

在一个实施方案中，本申请提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中： R_3 为芳烃基、杂芳基、三元至八元杂环烷基、或者与 X_2 一起形成稠合的氮杂环烷基，其中所述芳烃基、杂芳基、三元至八元杂环烷基、所述稠合的氮杂环烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷酰基、酯基、硝基、磺
25 酰基、巯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、任选取代的苯基；任选地，相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环；这里，所述任选取代的苯基是指未被取代的苯基，或者被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、单 C_{1-6} 烷基
30 氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基；所述稠合的氮杂环烷基是被苯基或杂芳基稠合的。

在一个实施方案中，本发明提供的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中： R_3 为苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴
35 苯基、2-羟基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、3-羟基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-羟基苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二羟基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二羟基苯基、
40 2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三氟苯基、2-氨基-5-氟苯基、2-异丙基-5-甲基苯基、4-氰基苯基、4-乙氧羰基苯基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-磺酸基苯基，或者 R_3 与 X_2 一起形成稠合的吡啶基、稠合的咪唑基或稠合的吡咯烷基，这里，所述稠合的吡啶基、稠合的咪唑基或稠合的吡咯烷基被如下基团稠合：苯基、噻吩基、呋

喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基；而且，所述稠合的嘧啶基、稠合的嘧啶基或稠合的吡咯烷基任选地被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基、取代的苯基；优选地， R_3 为苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、2-氨基-5-氟苯基、2-异丙基-5-甲基苯基、4-氟苯基、4-乙氧羰基苯基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-磺酸基苯基、4-羟基苯基；或 R_3 与 X_2 一起形成咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、或吡咯并嘧啶基，任选地，所述咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、或吡咯并嘧啶基被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基。

在一个实施方案中，本发明提供的通式 (I) 化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中： R_3 为苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-羟基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、3-羟基苯基、3-氟苯基、3-三氟甲基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-羟基苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二羟基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氟苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二羟基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三氟苯基、2-氨基-5-氟苯基、2-异丙基-5-甲基苯基、4-氟苯基、4-乙氧羰基苯基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-磺酸基苯基、2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基、萘基、或 6-乙酰基萘-2-基，或者 R_3 与 X_2 一起形成稠合的嘧啶基、稠合的嘧啶基或稠合的吡咯烷基，这里，所述稠合的嘧啶基、稠合的嘧啶基或稠合的吡咯烷基被如下基团稠合：苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基；而且，所述稠合的嘧啶基、稠合的嘧啶基或稠合的吡咯烷基任选地被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基、取代的苯基；优选地， R_3 为苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氟苯基、2-氨基-5-氟苯基、2-异丙基-5-甲基苯基、4-氟苯基、4-乙氧羰基苯基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-磺酸基苯基、4-羟基苯基、2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基、或 6-乙酰基萘-2-基；或 R_3 与 X_2 一起形成咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、或吡咯并嘧啶基，任选地，所述咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、或吡咯并嘧啶基被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基。

在一个实施方案中，本发明提供的通式 (I) 化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中： L 选自 C_{3-6} 亚烷基；其中，所述 C_{3-6} 亚烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氟基、氨基、酯基、硝基、单 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基。

在一个实施方案中，本发明提供的通式 (I) 化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中： L 选自 C_{3-6} 亚烷基；并规定 L 不为 C_3 亚烷基；其中，所述 C_{3-6} 亚烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氟基、氨基、酯基、硝基、单 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基。

在一个实施方案中，本发明提供的通式 (I) 化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，

其中: L 选自: $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_2CHCH_3(CH_2)_2-$, 优先地, 为 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 。

5 在一个实施方案中, 本发明提供的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 其中: L 选自: $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_2CHCH_3(CH_2)_2-$, 优先地, 为 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 。

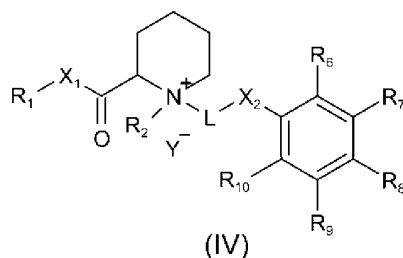
在一个实施方案中, 本发明提供的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 其中: X_1 为 O、NH、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 、或 $N(CH_2)_2CH_3$, 优选地, X_1 为 NH。

10 在一个实施方案中, 本发明提供的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 其中: X_2 为 O、NH、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 或 $N(CH_2)_2CH_3$, 或者 X_2 与 R_3 一起形成稠合的哌啶基、稠合的哌嗪基或稠合的吡咯烷基, 这里, 所述稠合的哌啶基、稠合的哌嗪基或稠合的吡咯烷基被如下基团稠合: 苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基; 而且, 所述稠合的哌啶基、稠合的哌嗪基或稠合的吡咯烷基任选地被以下一个或多个基团所取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基、取代的苯基; 优选地, X_2 为 O、或 NH, 或者 X_2 与 R_3 一起形成咪唑并哌嗪基、噻吩并哌嗪基、或吡咯并哌嗪基, 任选地, 所述咪唑并哌嗪基、噻吩并哌嗪基、或吡咯并哌嗪基被以下一个或多个基团所取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基。

20 在一个实施方案中, 本发明提供的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 其中: S_1 、 S_2 之一为键时, 另外一个为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$ 。

在一个实施方案中, 本发明提供的通式 (I) 化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 其中: Y 为卤素阴离子、硫酸根、醋酸根、酒石酸根、对甲苯磺酸根、甲磺酸根、或枸橼酸根, 优选地, 为 Cl^- 、 Br^- 、 CH_3COO^- ; 更优选为 Br^- 。

25 在一个实施方案中, 本发明提供上述式 (I) 的化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 其中, 所述化合物具有式 (IV) 结构特征:



其中, X_1 选自 NR_4^A , 其中 R_4^A 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_1 为 NH;

30 X_2 选自 O、S 和 NR_4^B , 其中 R_4^B 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基; 优选 X_2 为 O、NH、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 、或 $N(CH_2)_2CH_3$, 更优选 X_2 为 O 或 NH;

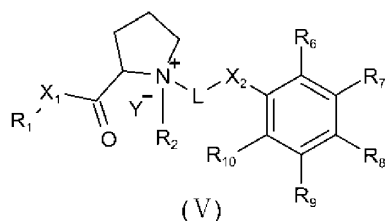
R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

R_1 、 R_2 、L 和 Y^- 如上述式 (I) 中所定义的。

35 在一个实施方案中, 本发明提供上述式 (I) 的化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 其中, 所述化合物具有式 (IV) 结构特征, 其中, R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、

氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基；任选地，相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中，所述化合物具有式(V)结构特征：



其中，X₁选自 NR₁^A，其中 R₁^A为氢、氟、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基或 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基，优选 X₁为 NH；

X₂选自 O、S 和 NR₁^B，其中 R₁^B为氢、氟、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基或 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基，优选 X₂为 O、NH、NCH₃、NCH₂CH₃、或 N(CH₂)₂CH₃，更优选 X₂为 O、NH；

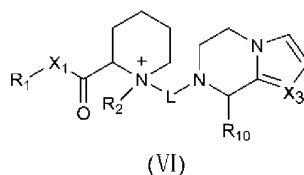
10 R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基；

R₁、R₂、L 和 Y⁻如上述式 (I) 中所定义的。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中，所述化合物具有式(V)结构特征，R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基；

15 任选地，相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中，所述化合物具有式(VI)结构特征：



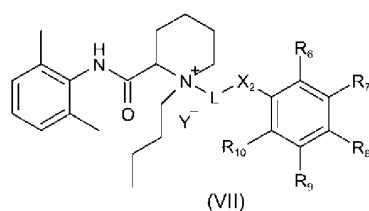
20 其中，X₁选自 NR₁^A，其中 R₁^A为氢、氟、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基或 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基，优选 X₁为 NH；

X₃选自 C 或 N；

R₁₀选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基、芳烃基，其中所述芳烃基可任选地被以下一个或多个基团取代：氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基；

25 R₁、R₂、L 和 Y⁻如上述式 (I) 中所定义的。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体或其溶剂化物，其中，所述化合物具有式(VII)结构特征：



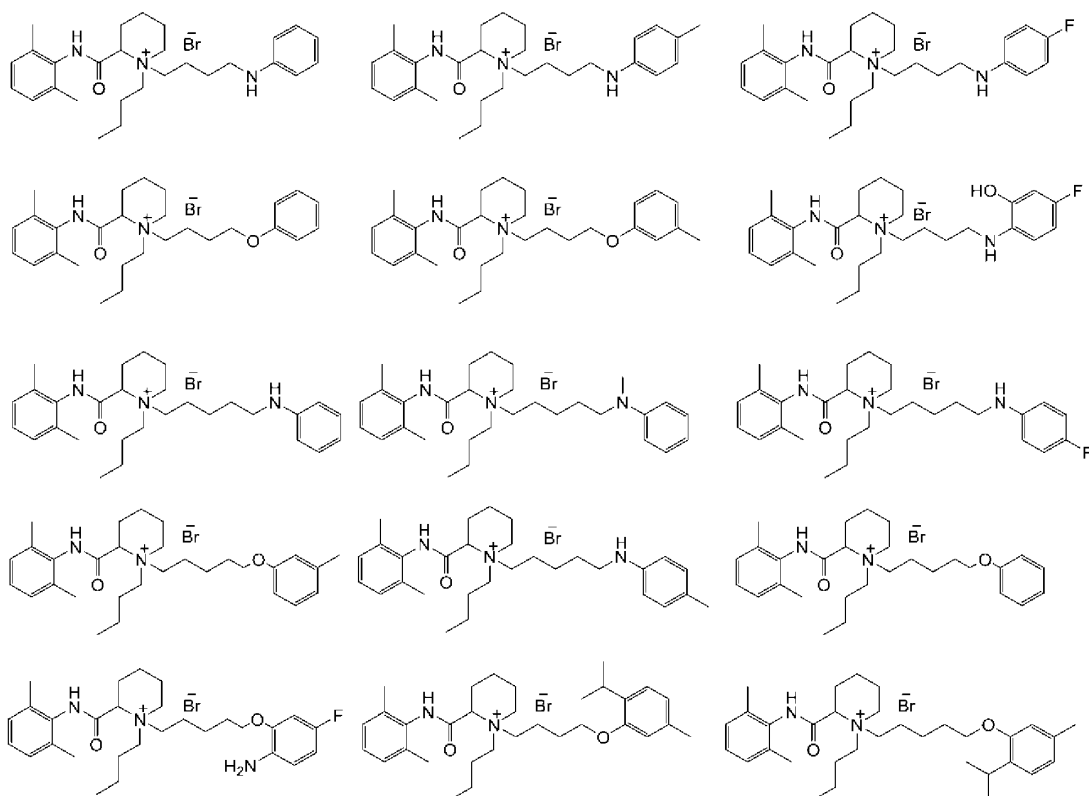
其中, X_2 选自 O、S 和 NR_4^B , 其中 R_4^B 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_2 为 O、NH、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 或 $N(CH_2)_2CH_3$, 更优选 X_2 为 O 或 NH;

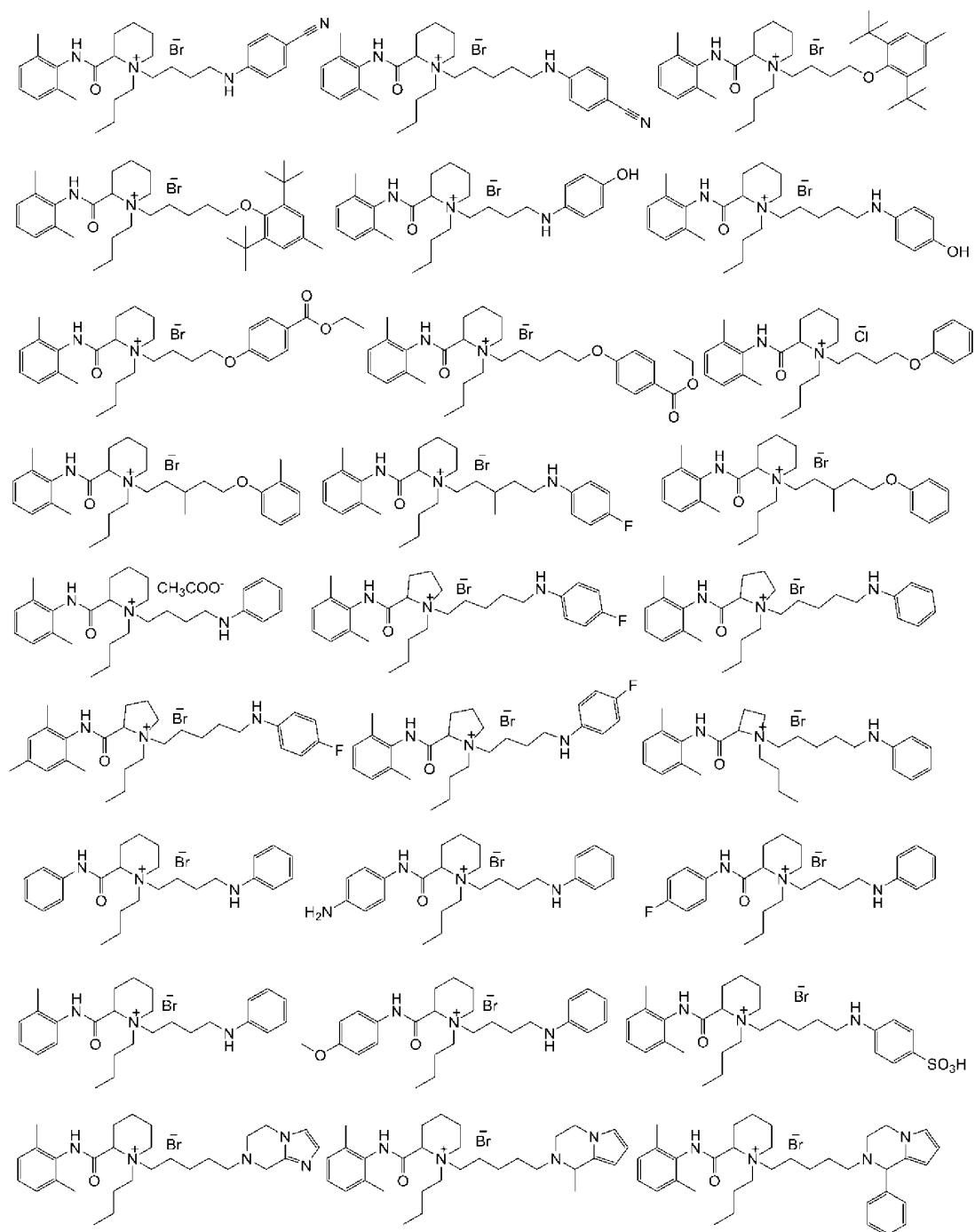
R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

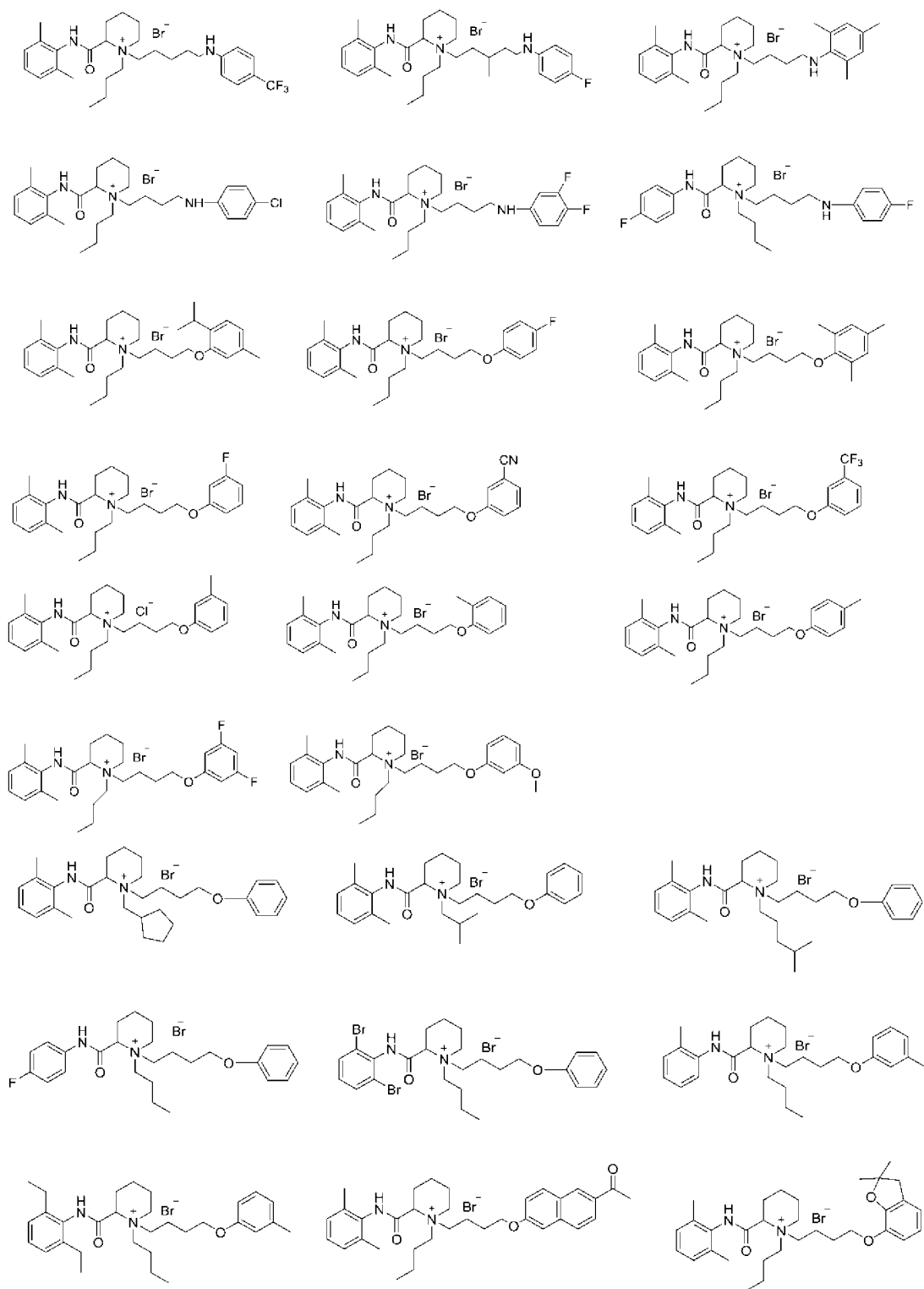
L 和 Y^- 如上述式 (I) 中所定义的。

在一个实施方案中, 本发明提供上述式(I)的化合物, 或其立体异构体或其溶剂化物, 其中, 所述化合物具有式(VII)结构特征, 其中, R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基; 任选地, 相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环。

在其中一个具体的实施方案中, 所述的化合物选自如下结构:

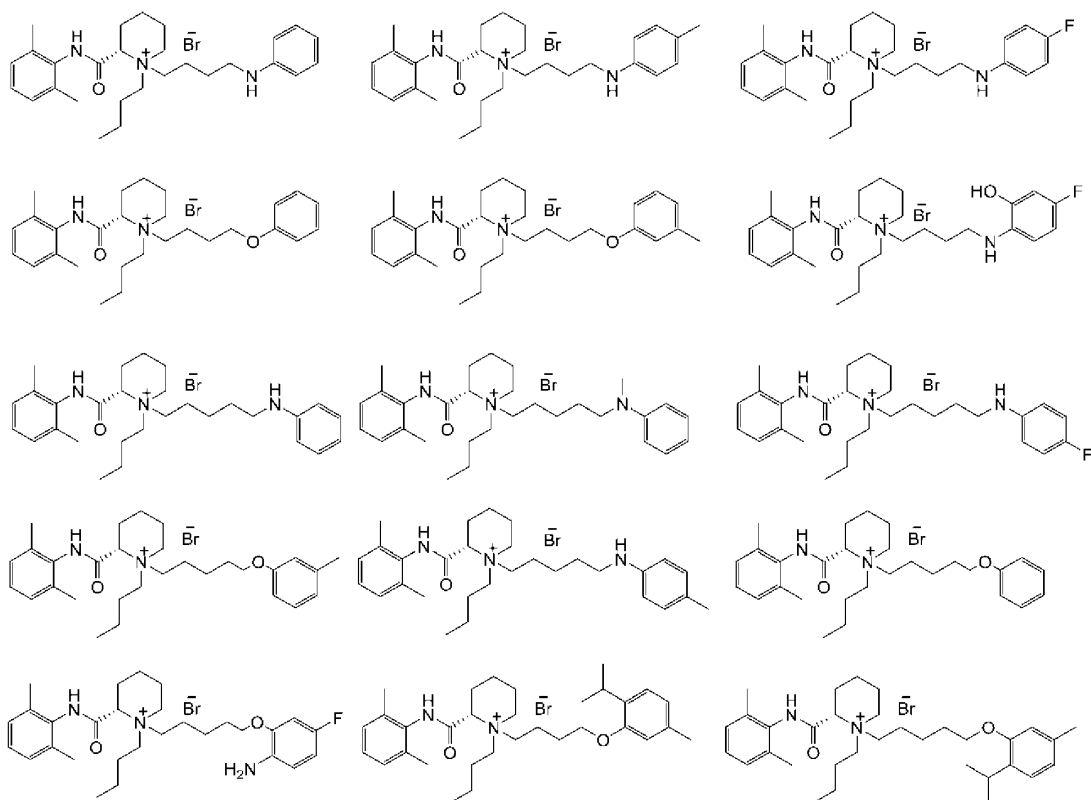


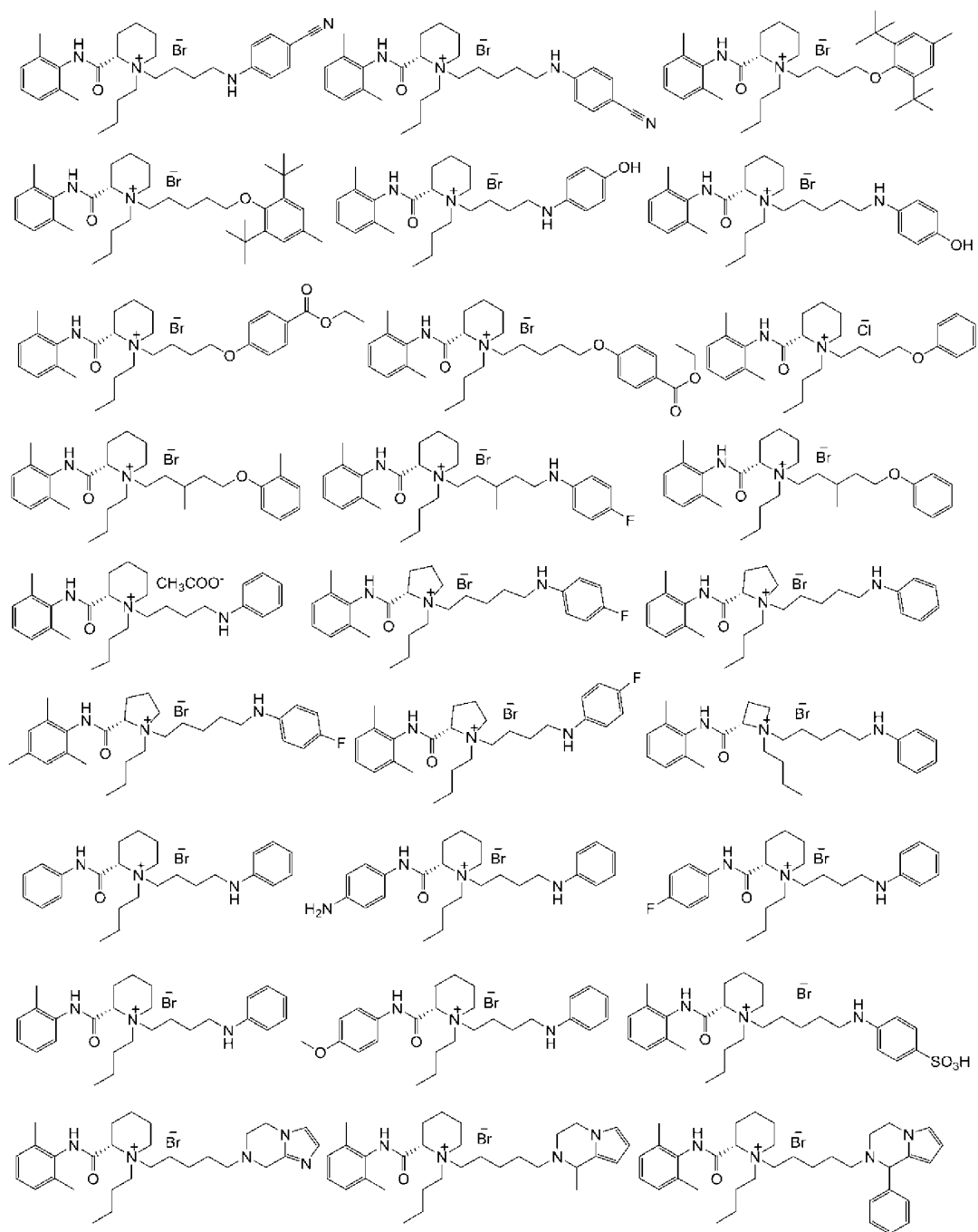


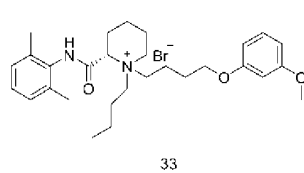
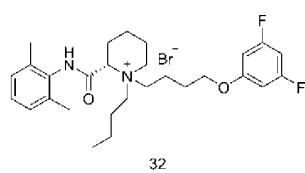
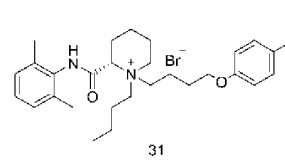
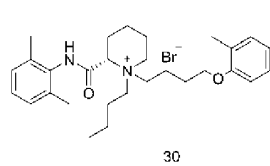
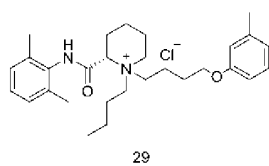
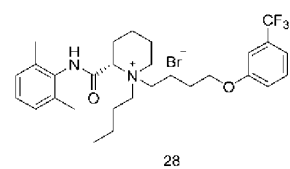
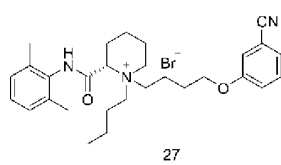
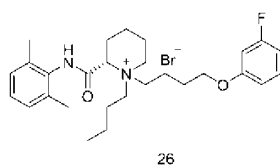
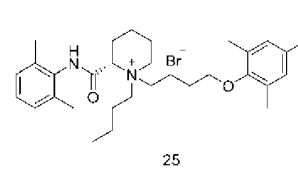
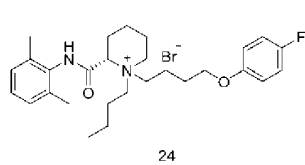
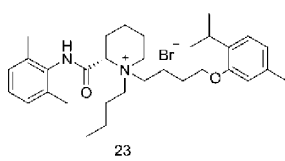
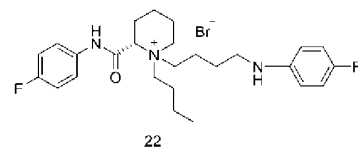
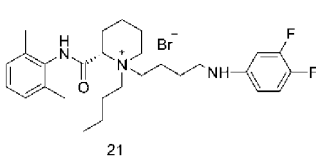
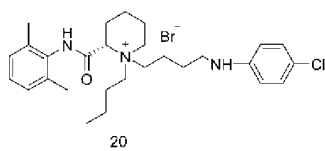
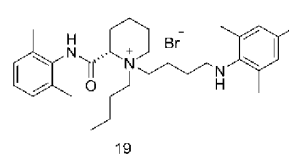
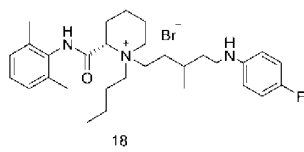
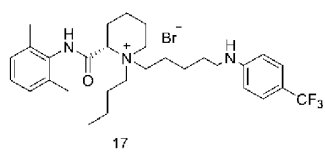


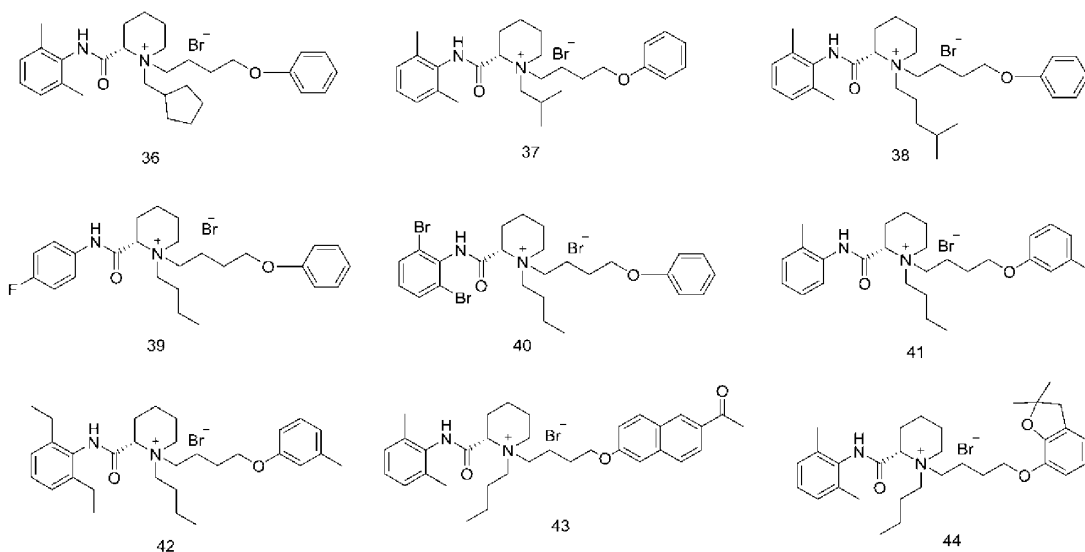
;

在其中又一个具体的实施方案中，所述的化合物选自如下结构：

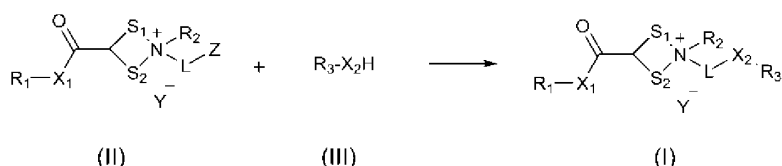








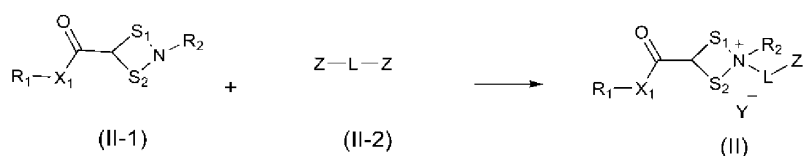
本申请第二方面涉及本申请第一方面任一项所述的通式(I)化合物,或其立体异构体或其溶剂化物的制备方法,所述的制备方法包括如下步骤:



式(II)化合物与式(III)化合物反应,得到化合物(I):

这里, 式(II)中Z为吸电子的离去基团如溴、氯或磺酸酯, 式(II)和式(III)中基团定义同式(I)。

在本申请的制备方法中，式(II)可以采用如下的方法制备：



其中, 式 (II-1) 和式 (II-2) 中各基团的定义同上。

本申请第三方面涉及药物组合物，其包含本申请第一方面任一项所述的通式(I)化合物，或其立体异构体或其溶剂化物以及药学上可接受的载体赋形剂或稀释剂。

本申请第四方面涉及本申请第一方面任一项所述的通式(I)化合物,或其立体异构体或其溶剂化物,或本申请第三方面的药物组合物,用于制备局部麻醉或镇痛的药物的用途。

根据本申请第四方面任一项所述的用途,其中,所述的局部麻醉为传导麻醉、表面麻醉或浸润麻醉;所述镇痛适用的疼痛为慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛或特发性疼痛。

根据本申请第四方面任一项所述的用途,其中,用于麻醉或者镇痛的给药方式为通过

经皮、皮下、皮内、肌肉内、神经附近、牙髓内、脊髓内、硬膜外腔、静脉内、或滴眼等经粘膜途径局部的给药。

- 5 本申请第五方面涉及局部麻醉或镇痛的方法,对此需要的个体施用治疗有效量的本申请第一方面任一项所述的通式(I)化合物,或其立体异构体或其溶剂化物,或本申请第三方面的药物组合物。所述的施用方式为通过经皮、皮下、皮内、肌肉内、神经附近、牙髓内、脊髓内、硬膜外腔、静脉内、或滴眼等经粘膜途径局部的给药。

本申请的有益效果

- 10 本申请提供了一种全新结构类型的环状季铵盐化合物,实验证明本申请化合物单次给药后具备长时间局部麻醉效果、且不会造成运动神经损伤,安全性好,起效快,且皮肤刺激性小的效果。本申请提供了一类全新结构的长效局部麻醉剂,用以克服现有临床局部麻醉药持续时间长、组织及神经毒性以及皮肤刺激性等缺点,为麻醉和镇痛治疗提供了新的医学策略。

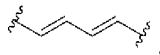
- 15 现将本申请说明书和权利要求书中出现的用于描述本发明的术语定义如下。对于特定的术语,如果本申请中定义的含义与本领域技术人员通常理解的含义不一致,则以本申请中定义的含义为准;如果在本申请中没有定义,则其具有本领域技术人员通常理解的含义。

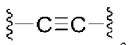
本申请中化合物名称与其结构式为对应关系,当化合物名称与结构式不一致时,以结构式为准,或根据本发明具体情况结合本领域技术人员知识推断得出。

本申请中使用的术语“烷基”是指直链或支链一价饱和烃基。

- 20 术语“C₁₋₈ 烷基”意指具有 1-8, 即 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的直链或支链烷基,典型地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、戊基和己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基等。相似地,术语“C₁₋₄ 烷基”意指具有 1、2、3 或 4 个碳原子的直链或支链烷基,即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。本申请中的烷基优选是 C₁₋₆ 烷基,更优选是 C₁₋₄ 烷基。

- 30 本申请中使用的术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基,其具有 2 个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基,其为包含 1 至 16 个碳原子的直链或支链基团,优选含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。“亚烷基”的非限制性实例包括但不限于-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-。

本申请中使用的术语“亚烯基”指烯烃从形式上消除两个氢原子所形成的基团,“亚烯基”的非限制性实施例包括但不限于-CH=CH-、.

- 35 本发明中使用的术语“亚炔基”指炔烃从形式上消除两个氢原子所形成的基团,“亚炔基”非限制性实施例包括但不限于 .

本申请中使用的术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。“烷氧基”的非限制性实例包括但不限于:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。

- 40 本申请中使用的术语“C₂₋₄ 烯基”是指具有 2-4 个碳原子的烯基,所述烯基具有 1 或 2 个碳碳双键,当具有一个以上的碳碳双键时,所述碳碳双键共轭或非共轭。“C₂₋₄ 烯基”非

限制性实施例包含但不限于乙烯基、乙二烯基。

本申请中使用的术语“C₂₋₄炔基”是指具有 2-4 个碳原子的炔基，所述炔基具有 1 或 2 个碳碳三键，当具有一个以上的碳碳三键时，所述碳碳三键共轭或非共轭。“C₂₋₄炔基”非限制性实施例包含但不限于乙炔基。

- 5 本申请中使用的术语“环烷基”是指 3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的饱和碳环基团。该环烷基可以是单环或者多环稠合系统，而且可以稠合在芳环上。“环烷基”非限制性实施例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。

本申请中使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴以及碘原子。

- 10 本申请中使用的术语“芳烃基”是指包含至少一个不饱和芳环的单环或双环芳香系统，优选具有 6-10，即 6、7、8、9 或 10 个碳原子的芳基。“芳烃基”非限制性实例包含但不限于苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基和茚基等。

- 15 本申请中使用的术语“杂芳基”是指任选地被至少一个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子取代的单环或双环不饱和芳环系统，优选具有 5-10，即 5、6、7、8、9 或 10 个原子的芳香杂环基。“杂芳基”非限制性实例包含但不限于噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基等。

本申请中使用的术语“杂环烷基”是指任选地被至少一个和最多四个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子取代的单环或双环饱和的环状系统，优选具有 4-10，即 4、5、6、7、8、9 或 10 个原子的杂环基，条件是杂环基的环不含两个相邻的 O 或 S 原子。“杂环烷基”非限制性实例包含但不限于吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基等。

- 20 本发明中使用的术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

本发明中使用的术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

- 25 本发明中使用的术语“溶剂化物”是指本发明的化合物与一种或多种溶剂分子的物理结合；代表性的溶剂化物包括有机溶剂化物例如甲醇化物、乙醇化物、乙腈化物等，和水合物例如一水合物、倍半水合物、二水合物等。

本发明中使用的术语“羟基”指-OH。

本发明中使用的术语“氨基”指-NH₂。

本发明中使用的术语“氰基”指-CN。

本发明中使用的术语“硝基”指-NO₂。

- 30 本发明中使用的术语“磺酰基”指-SO₂H。

本发明中使用的术语“乙氧羰基”指-COOEt。

本发明中使用的术语“酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所定义。

- 35 本发明中使用的术语“酰基”指-C(O) (烷基)、-C(O)H 或-C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所定义。

本发明中使用的术语“相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环”指碳环或选自 O、N 或 S 的杂环，任选地，所述的环可以被烷基或烷氧基基团所取代。

本发明中使用的术语“长效”指单药麻醉时长长于标准浓度的单药盐酸左布比卡因麻醉时长即被认为长效。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的芳基”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括芳基被烷基取代的情形和芳基不被烷基取代的情形。

- 5 本申请的其它特征和优点将在随后的说明书中阐述，并且，部分地从说明书中变得显而易见，或者通过实施本申请而了解。本申请的其他优点可通过在说明书中所描述的方案来实现和获得。

具体实施方式

- 10 以下通过具体实施例详细说明本发明的实施过程和产生的有益效果，旨在帮助阅读者更好地理解本发明的实质和特点，不作为对本案可实施范围的限定。下列实施例仅用于说明本申请，而不应视为限定本申请的范围。

化合物的结构是通过核磁共振（NMR）和/或质谱（MS）来确定的。NMR 位移（ δ ）以 10^{-6} 的单位给出。NMR 的测定是采用（Bruker Ultrashield™ 400 MHz Plus）核磁共振仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷（DMSO- d_6 ）、氘代氯仿（ $CDCl_3$ ）、氘代甲醇（ CD_3OD ），内标为四甲基硅烷（TMS）。

- 15 MS 的测定用 waters Qda MS KAD3195 便携式质谱检测仪。

HPLC 的测定使用 Waters 2545-2767-2489 高压液相色谱仪（色谱柱为 Epic Polar 5u 120A 25cm*30mm）。

薄层层析硅胶板使用西亚试剂 GF254 硅胶板。

柱层析使用青岛海洋化工有限公司 200-300 目硅胶为载体。

- 20 本申请的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于阿拉丁、毕得医药、药明康德览博网等试剂公司等公司。

化学合成相关缩写：

TLC：薄层色谱

HPLC：高效液相色谱法

- 25 MS：质谱

1H NMR：氢核磁共振谱

^{13}C NMR：碳核磁共振谱

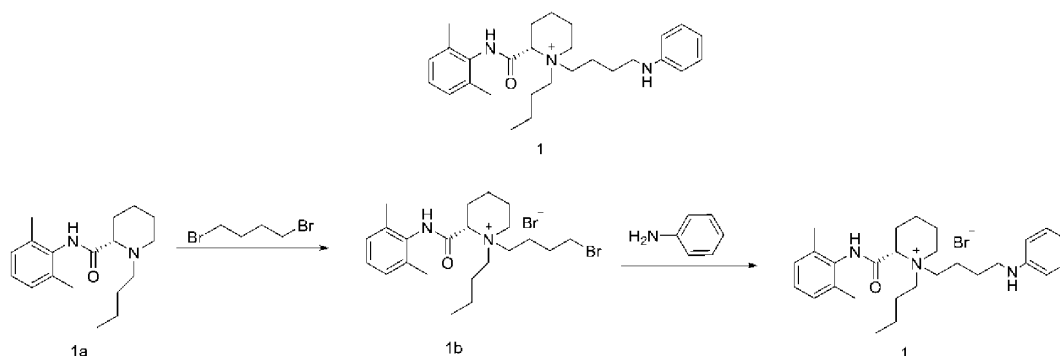
V/m：体积质量比，表示前面的当量（eq）是体积和质量的比值

m/m：质量质量比，表示前面的当量（eq）是质量和质量的比值

30

实施例 1

（2S）-1-丁基-2-（（2,6-二甲基苯基）氨基甲酰）-1-（4-（苯氨基）丁基）哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,4-二溴丁烷 (1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1b (4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z: 423.34[M]⁺, 425.34[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1b 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.14g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 1 (0.10g, 产率 15.85%, HPLC>98%)。

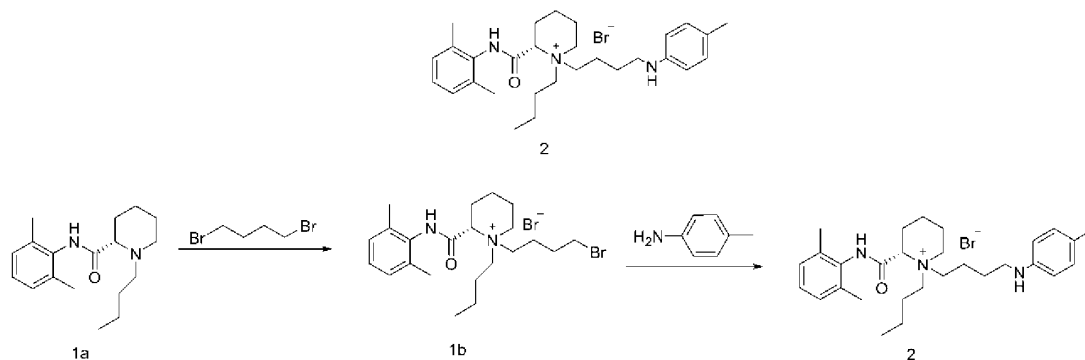
MS m/z=436.40[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.26(s, 1H), 10.09(s, 1H), 7.12-6.97(m, 5H), 6.72-6.53(m, 3H), 6.42(s, 1H), 4.56(t, 1H), 3.38-3.11(m, 8H), 2.21-2.13(m, 6H), 1.98-1.92(m, 2H), 1.78-1.69(m, 6H), 1.58-1.45(m, 2H), 1.43-1.25(m, 4H), 0.97-0.82(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ14.5, 17.4, 18.1, 19.0, 19.4, 22.4, 23.9, 26.9, 29.0, 50.8, 52.7, 55.9, 79.3, 114.5, 121.7, 128.1, 128.9, 129.6, 131.8, 137.6, 144.9, 161.8, 172.3。

实施例 2

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(4-(对甲苯氨基)丁基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,4-二溴丁烷 (1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100°C, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1b (4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z: 423.34[M]⁺, 425.34[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1b 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入对甲基苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.14g), 升温至 80°C 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 2 (0.11g, 产率 17.06%, HPLC>98%)。

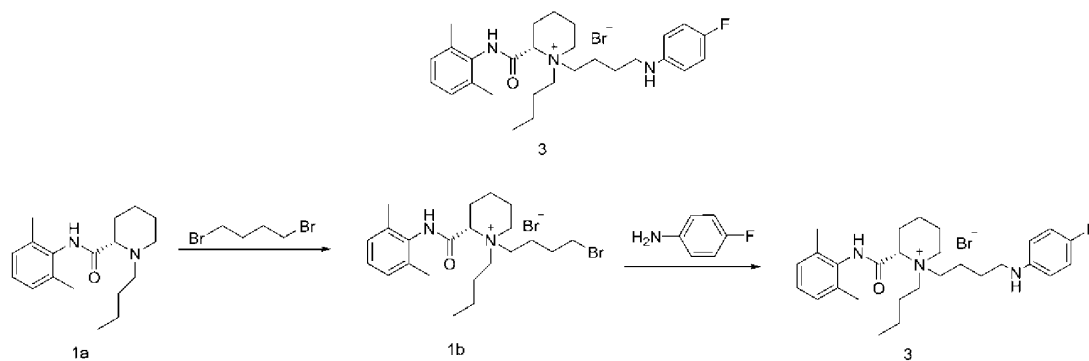
MS m/z (ESI)=450.34[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 12.29(s, 1H), 10.11(s, 1H), 7.16-6.99(m, 5H), 6.55-6.43(m, 3H), 4.58(t, 1H), 3.35-3.14(m, 8H), 2.36(s, 3H), 2.21-2.11(m, 6H), 1.97-1.91(m, 2H), 1.70-1.61(m, 6H), 1.51-1.49(m, 2H), 1.41-1.21(m, 4H), 0.99-0.85(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 14.1, 17.6, 18.3, 19.0, 19.4, 21.0, 22.8, 23.7, 26.9, 29.0, 50.9, 51.9, 56.2, 79.9, 113.3, 113.5, 121.7, 127.1, 128.0, 129.6, 129.8, 131.9, 137.8, 144.5, 162.0, 172.5。

实施例 3

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(4-(对氟苯氨基)丁基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,4-二溴丁烷 (1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100°C, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1b (4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z: 423.34[M]⁺, 425.34[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1b 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入对氟苯胺 (1.34mmol,

1.2eq, 0.14g), 升温至 80℃反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到黄色固体化合物 3 (0.11g, 产率 16.96%, HPLC>98%)。

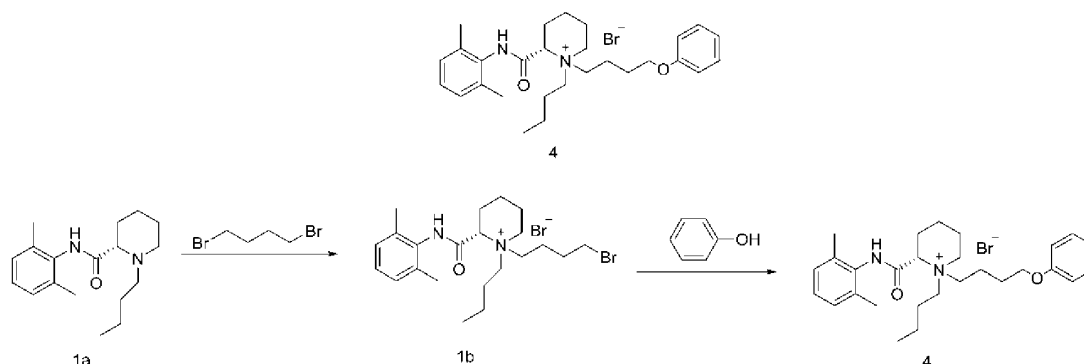
MS m/z (ESI)=454.30[M]⁺。

5 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.22(s, 1H), 10.09(s, 1H), 7.09-6.97(m, 7H), 6.43(s, 1H), 4.51(t, 1H), 3.35-3.17(m, 8H), 2.33-2.10(m, 6H), 1.92-1.80(m, 2H), 1.71-1.62(m, 6H), 1.52-1.45(m, 2H), 1.32-1.21(m, 4H), 0.97-0.82(t, 3H)。

10 ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ14.0, 17.5, 18.3, 19.0, 19.5, 22.3, 23.5, 26.5, 28.9, 50.9, 52.2, 55.8, 79.6, 114.8, 116.7, 119.1, 126.9, 127.9, 131.0, 137.9, 144.0, 155.9, 162.8, 172.1。

实施例 4

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(4-(苯氧基)丁基)哌啶溴化物



15 第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,4-二溴丁烷 (1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1b (4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z: 423.34[M]⁺, 425.34[M+2H]⁺。

20 第二步

称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1b 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入苯酚 (1.34mmol, 1.2eq, 0.14g), 升温至 80℃反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 4 (0.12g, 产率 19.04%, HPLC>98%)。

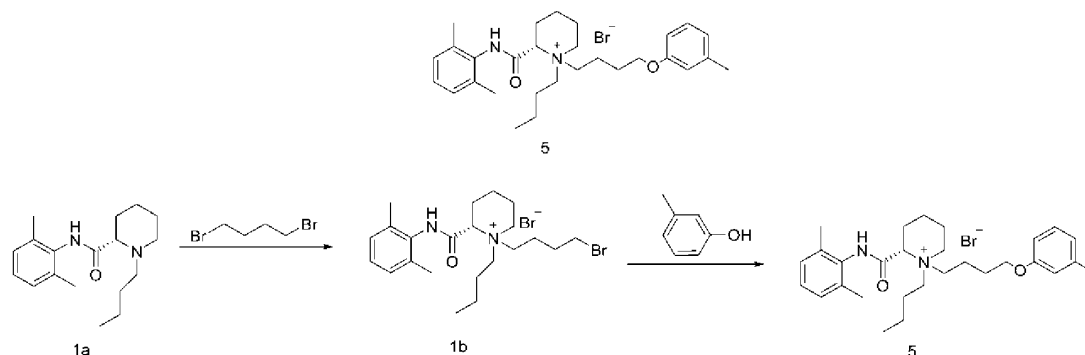
MS m/z=437.50[M]⁺。

30 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.23(s, 1H), 10.02(s, 1H), 7.27-7.20(m, 2H), 7.12-7.05(m, 3H), 6.98-6.93(m, 3H), 4.51-4.58(t, 1H), 4.07-4.01(t, 1H), 3.41-3.20(m, 6H), 2.25-2.10(m, 6H), 1.97-1.90(m, 2H), 1.78-1.61(m, 8H), 1.46-1.31(m, 4H), 0.94-0.88(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.9, 17.3, 17.9, 19.1, 19.5, 22.3, 23.4, 26.5, 28.6, 51.3, 56.7, 56.9, 68.8, 79.9, 113.5, 114.3, 120.7, 126.9, 127.9, 129.9, 130.9, 137.3, 159.3, 161.6, 172.2。

实施例 5

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(4-(间甲苯氧基)丁基)哌啶溴化物



5

第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,4-二溴丁烷 (1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1b (4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z: 423.34[M]⁺, 425.34[M+2H]⁺。

10

第二步

称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1b 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 3-甲基苯酚 (1.34mmol, 1.2eq, 0.14g), 升温至 80℃反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 5 (0.13g, 产率 20.17%, HPLC>98%)。

15

MS m/z=451.60[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.22(s, 1H), 10.06(s, 1H), 7.18-7.15(t, 1H), 7.05(s, 3H), 6.79-6.72(m, 3H), 4.56(t, 1H), 4.09-4.05(m, 2H), 3.39-3.12(m, 6H), 2.30(s, 3H), 2.28-2.06(m, 6H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.75-1.59(m, 8H), 1.45-1.23(m, 4H), 0.93(t, 3H)。

20

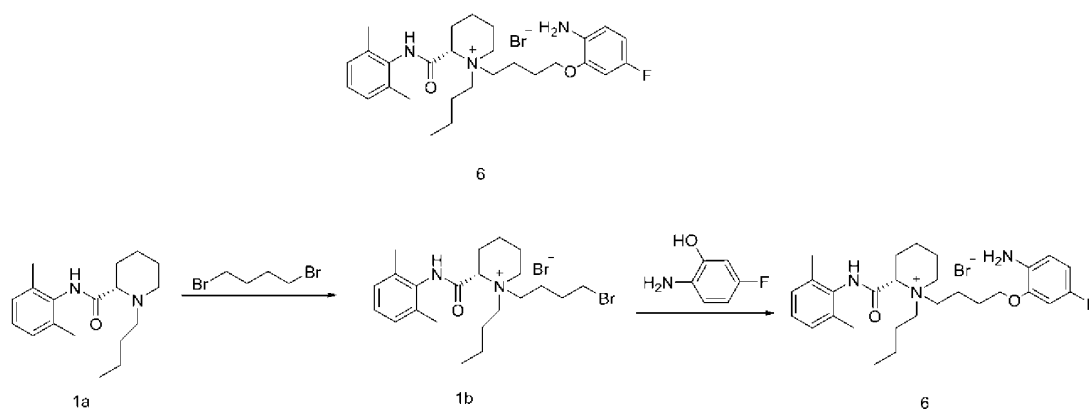
¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.9, 17.5, 17.9, 19.1, 19.6, 21.8, 22.5, 23.5, 26.4, 28.5, 51.9, 56.9, 57.2, 68.9, 79.9, 111.3, 113.5, 113.9, 120.7, 126.9, 128.2, 129.5, 130.8, 137.9, 139.8, 157.9, 161.8, 172.8。

实施例 6

(2S)-1-(4-(2-氨基-5-氟苯氧基)丁基)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)哌啶溴化物

25

物



第一步

5 称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,4-二溴丁烷 (1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100°C, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1b (4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z: 423.34[M]⁺, 425.34[M+2H]⁺。

第二步

10 称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1b 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 2-氨基-5-氟苯酚 (1.34mmol, 1.2eq, 0.14g), 升温至 80°C 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到黄色固体化合物 6 (0.10g, 产率 15.79%, HPLC>98%)。

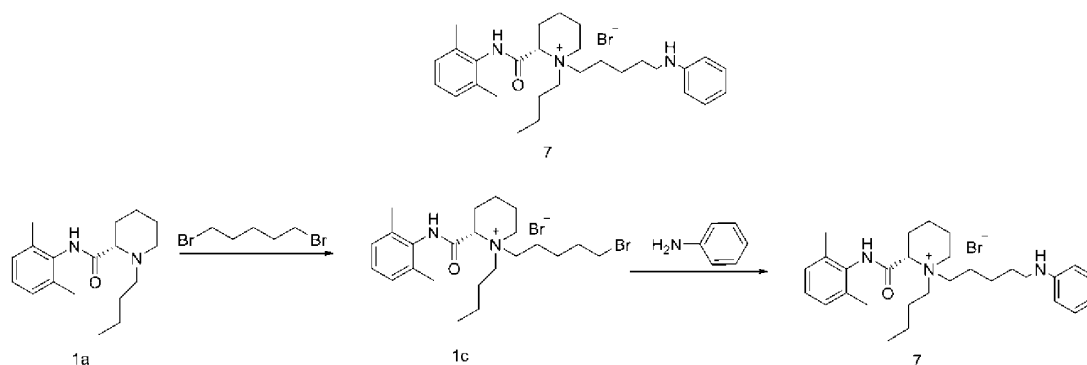
MS m/z=470.36[M]⁺。

15 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.25(s, 1H), 10.06(s, 1H), 10.03(s, 1H), 7.09(s, 3H), 6.89-6.82(m, 1H), 6.79(s, 1H), 6.57-6.51(m, 1H), 6.49-6.42(m, 1H), 4.57(t, 1H), 3.38-3.16(m, 8H), 2.25-2.08(m, 6H), 1.99-1.80(m, 2H), 1.74-1.56(m, 6H), 1.55-1.45(m, 2H), 1.45-1.19(m, 4H), 1.45-1.23(m, 4H), 0.88(t, 3H)。

20 ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ14.2, 17.8, 18.5, 19.3, 19.6, 22.5, 23.3, 26.5, 28.8, 51.5, 52.0, 56.8, 79.8, 104.9, 109.1, 113.8, 116.7, 126.8, 127.9, 130.9, 135.7, 137.3, 143.5, 161.6, 172.2。

实施例 7

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(5-(苯氨基)戊基)哌啶溴化物



第一步

5 称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z:437.30[M]⁺, 439.30[M+2H]⁺。

第二步

10 称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g), 升温至 80℃ 反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色粉末状固体化合物 7 (0.12g, 产率 18.61%, HPLC>98%)。

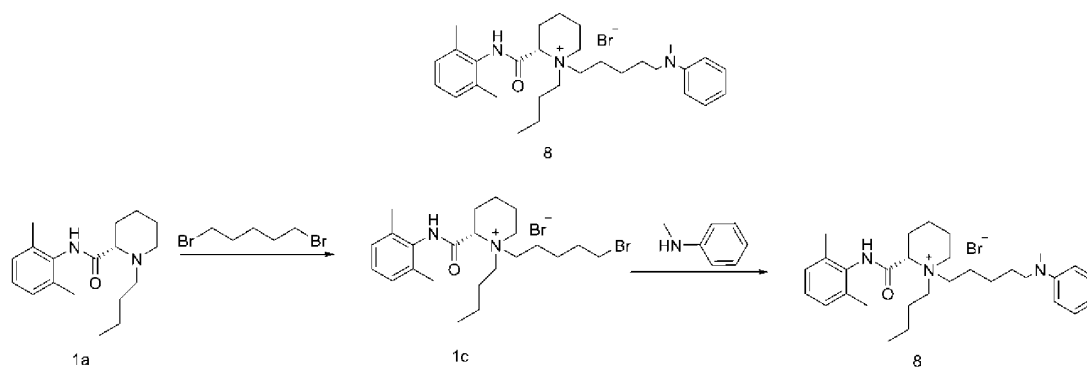
MS m/z=450.60[M]⁺。

15 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.24(s, 1H), 10.04(s, 1H), 7.09-7.03(m, 5H), 6.68-6.54(m, 3H), 6.45(s, 1H), 4.60(t, 1H), 3.40-3.05(m, 8H), 2.23-2.11(m, 6H), 1.96-1.90(m, 2H), 1.79-1.56(m, 8H), 1.38-1.20(m, 6H), 0.91(t, 3H)。

20 ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ14.0, 17.8, 19.2, 19.5, 22.4, 23.3, 25.5, 25.7, 31.6, 44.1, 51.8, 56.9, 56.7, 79.9, 113.5, 113.6, 121.0, 129.0, 128.7, 129.7, 130.9, 137.3, 145.2, 161.5, 172.2。

实施例 8

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(5-(甲基(苯基)氨基)戊基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g, 收率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z:437.30[M]⁺, 439.30[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 N-甲基苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g), 升温至 80℃反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色粉末状固体化合物 8 (0.11g, 产率 16.70%, HPLC>98%)。

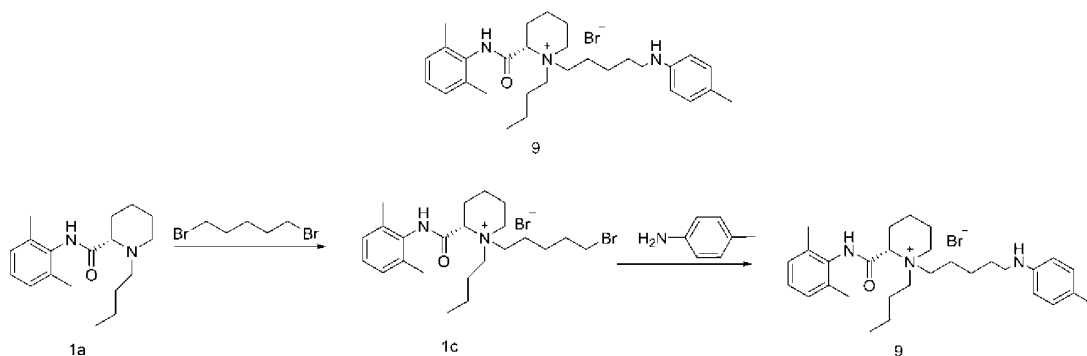
MS m/z=464.50[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.20(s, 1H), 10.01(s, 1H), 7.29-7.20(m, 2H), 7.09-7.01(m, 3H), 6.98-6.92(m, 2H), 6.86-6.80(m, 1H), 4.60-4.54(m, 1H), 3.39-3.10(m, 8H), 2.75(s, 3H), 2.25-2.10(m, 6H), 1.93-1.88(m, 2H), 1.79-1.60(m, 6H), 1.58-1.45(m, 2H), 1.41-1.25(m, 6H), 0.90(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.8, 17.6, 19.0, 19.3, 22.2, 23.1, 25.3, 25.8, 26.3, 29.0, 41.7, 51.8, 55.9, 56.5, 56.8, 79.7, 114.3, 121.9, 127.7, 129.6, 130.6, 137.1, 149.5, 172.0。

实施例 9

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(5-(对甲苯氨基)戊基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z:437.30[M]⁺, 439.30[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入对甲苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g), 升温至 80℃ 反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色粉末状固体化合物 9 (0.13g, 产率 19.73%, HPLC>98%)。

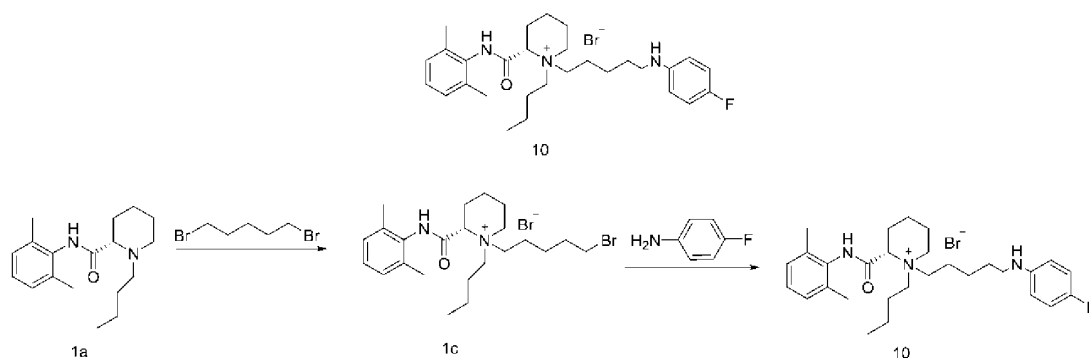
MS m/z =464.70[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.26(s, 1H), 10.03(s, 1H), 7.10-7.01(m, 5H), 6.49-6.43(m, 3H), 4.60-4.56(s, 1H), 3.30-3.05(m, 8H), 2.33(s, 3H), 2.20-2.11(m, 6H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.79-1.53(m, 8H), 1.42-1.16(m, 6H), 0.94-0.83(m, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.8, 17.6, 19.5, 19.8, 22.0, 22.6, 23.5, 25.5, 25.7, 26.5, 31.6, 43.9, 51.7, 56.8, 56.9, 79.8, 113.8, 114.9, 126.9, 127.8, 129.7, 129.9, 130.5, 137.6, 172.5。

实施例 10

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(5-(对氟苯氨基)戊基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z :437.30[M]⁺, 439.30[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入对氟苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g), 升温至 80℃ 反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到黄色粉末状固体化合物 10 (0.13g, 产率 19.61%, HPLC>98%)。

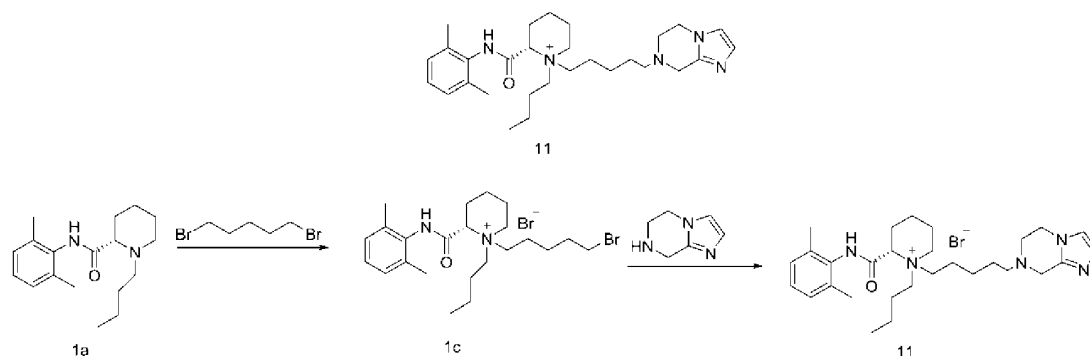
MS m/z =468.50[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.26(s, 1H), 10.09(s, 1H), 7.12-6.97(m, 5H), 6.72-6.53(m, 3H), 6.42(s, 1H), 4.56(t, 1H), 3.38-3.11(m, 8H), 2.21-2.13(m, 6H), 1.98-1.92(m, 2H), 1.78-1.69(m, 6H), 1.58-1.45(m, 2H), 1.43-1.25(m, 4H), 0.97-0.82(t, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 14.5, 17.4, 18.1, 19.0, 19.4, 22.4, 23.9, 26.9, 29.0, 50.8, 52.7, 55.9, 79.3, 114.5, 121.7, 128.1, 128.9, 129.6, 131.8, 137.6, 144.9, 161.8, 172.3。

实施例 11

- 5 (2S)-1-丁基-1-(5-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)戊基)-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)哌啶溴化物



第一步

- 10 称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100°C , 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH_2Cl_2 : MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z : 437.30 $[\text{M}]^+$, 439.30 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 。

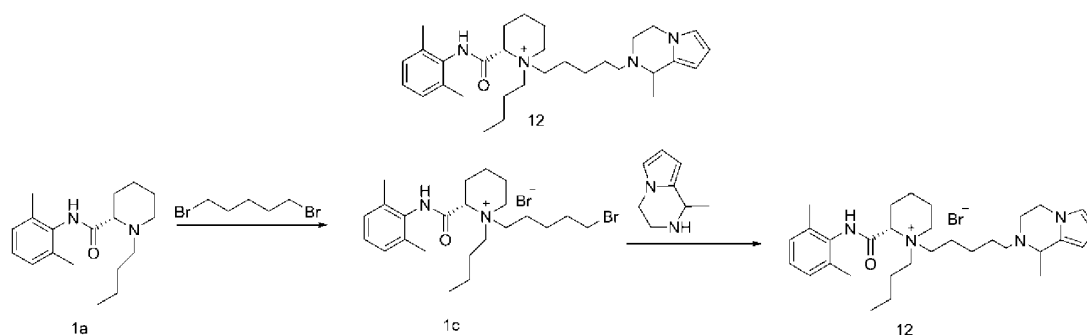
第二步

- 15 称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g), 升温至 80°C 反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到黄色粉末状固体化合物 11 (0.12g, 产率 21.40%, HPLC>98%)。
- 20 MS m/z =480.55 $[\text{M}]^+$ 。

- ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 12.20(s, 1H), 10.01(s, 1H), 7.08-7.02(m, 3H), 6.93-6.90(m, 1H), 6.76-6.72(m, 1H), 4.59(t, 1H), 4.10(t, 2H), 3.63(s, 1H), 3.39-3.10(m, 6H), 2.85(t, 2H), 2.49(t, 2H), 2.25-2.13(m, 6H), 1.99-1.88(m, 2H), 1.78-1.60(m, 6H), 1.43-1.17(m, 8H), 0.90(t, 3H)。
- 25 ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.1, 17.9, 19.5, 19.6, 22.5, 23.6, 25.4, 25.6, 26.3, 28.3, 39.4, 56.7, 56.7, 56.9, 57.1, 57.3, 79.9, 118.6, 126.4, 126.9, 127.8, 130.9, 137.3, 152.9, 172.5。

实施例 12

- 30 (2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(5-(1-甲基-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)戊基)哌啶溴化物



第一步

5 称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z: 437.30[M]⁺, 439.30[M+2H]⁺。

第二步

10 称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 1-甲基-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a]吡嗪 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g), 升温至 80℃反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到黄色粉末状固体化合物 12 (0.11g, 产率 20.88%, HPLC>98%)。

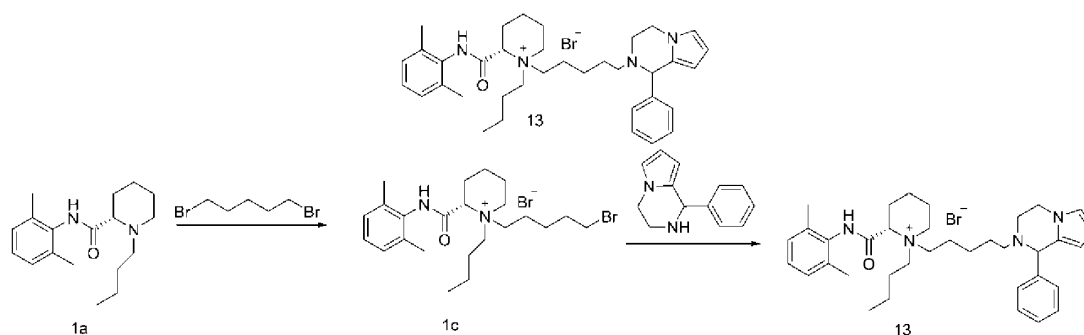
15 MS m/z=493.48[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.23(s, 1H), 10.06(s, 1H), 7.09-7.01(m, 4H), 5.98-6.03(m, 1H), 5.76-5.70(m, 1H), 4.59(t, 1H), 4.06-3.93(m, 3H), 3.35-3.19(m, 6H), 2.75-2.53(m, 2H), 2.46-2.39(m, 2H), 2.25-2.07(m, 6H), 1.97-1.90(m, 2H), 1.82-1.59(m, 6H), 1.47-1.16(m, 11H), 0.92-0.86(m, 3H)。

20 ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.9, 17.6, 18.6, 19.4, 19.7, 22.6, 23.4, 25.4, 25.7, 26.7, 28.6, 43.4, 51.7, 54.1, 54.9, 56.7, 56.9, 63.7, 79.4, 108.4, 108.6, 122.8, 126.6, 127.2, 130.4, 132.8, 137.4, 172.9。

实施例 13

25 (2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(5-(1-苯基-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)戊基)哌啶溴化物



第一步

- 5 称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z:437.30[M]⁺, 439.30[M+2H]⁺。

第二步

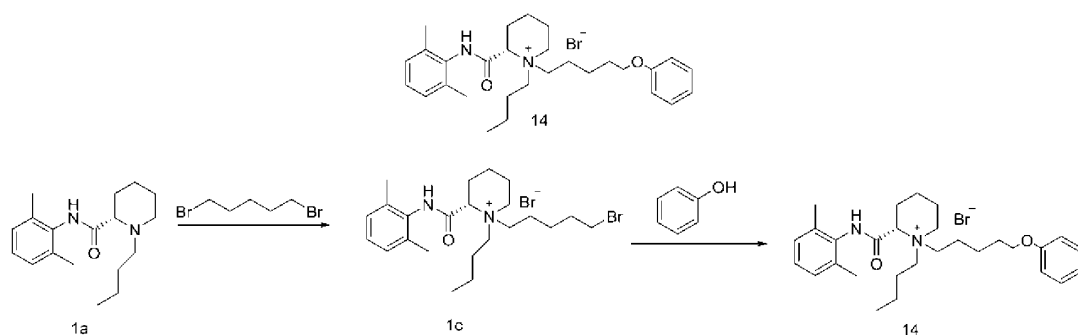
- 10 称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 1-苯基-1,2,3,4-四氢吡咯[1,2-a]吡嗪 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g), 升温至 80℃反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到黄色粉末状固体化合物 13(0.14g, 产率 21.98%, HPLC>98%)。
- 15 MS m/z=555.70[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.30(s, 1H), 10.13(s, 1H), 7.45-7.18(m, 5H), 7.01-7.09(m, 4H), 5.98-6.02(m, 1H), 5.74-5.71(m, 1H), 5.19(s, 1H), 4.62-4.47(m, 1H), 3.99-3.96(m, 2H), 3.38-3.10(m, 6H), 2.74-2.61(m, 2H), 2.48-2.41(m, 2H), 2.25-2.08(m, 6H), 1.99-1.90(m, 2H), 1.77-1.59(m, 6H), 1.45-1.13(m, 8H), 0.96-0.87(m, 3H)。

- 20 ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.7, 17.1, 19.4, 19.4, 22.9, 23.4, 25.7, 26.4, 28.4, 43.7, 51.7, 51.7, 53.1, 54.7, 56.4, 56.7, 71.6, 79.0, 107.9, 108.6, 119.4, 122.7, 126.6, 127.0, 127.4, 128.1, 130.5, 134.9, 137.5, 138.4, 173.2。

实施例 14

- 25 (2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(5-(苯氧基)戊基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g, 产率 59.13%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z:437.30[M]⁺, 439.30[M+2H]⁺。

第二步

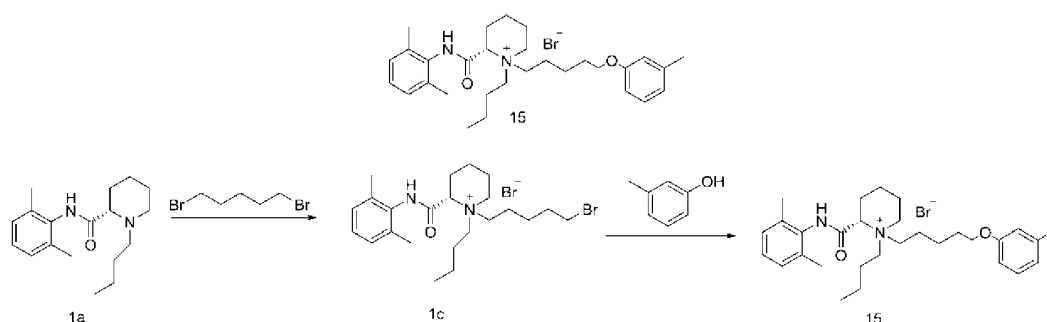
称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入苯酚 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g), 升温至 80℃ 反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色粉末状固体化合物 14 (0.13g, 产率 20.17%, HPLC>98%)。

MS m/z=451.50[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.26(s, 1H), 10.09(s, 1H), 7.12-6.97(m, 5H), 6.72-6.53(m, 3H), 6.42(s, 1H), 4.56(t, 1H), 3.38-3.11(m, 8H), 2.21-2.13(m, 6H), 1.98-1.92(m, 2H), 1.78-1.69(m, 6H), 1.58-1.45(m, 2H), 1.43-1.25(m, 4H), 0.97-0.82(t, 3H)。

实施例 15

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(5-(间甲苯氧基)戊基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g,

产率 59.13%，HPLC>90%）。ESI-MS m/z : 437.30[M]⁺, 439.30[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g)，加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解，加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g)，加入 3-甲基苯酚 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g)，升温至 80℃ 反应，通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤，乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼，收集滤液采用制备分离的方式得到白色粉末状固体化合物 15 (0.12g, 产率 18.22%，HPLC>98%)。

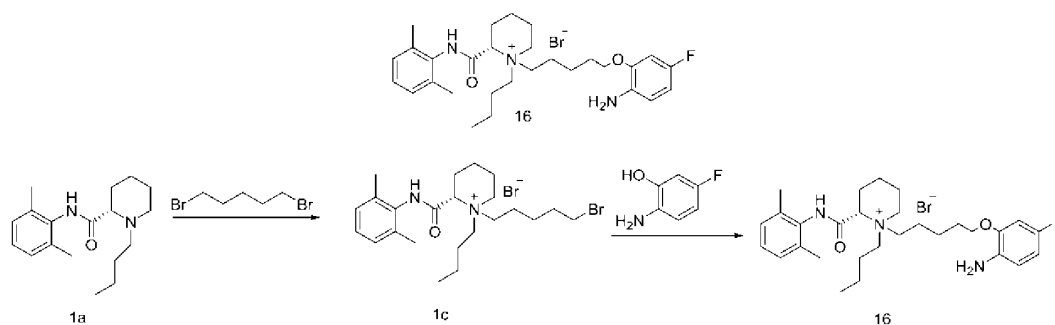
MS m/z =465.80[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.26(s, 1H), 10.09(s, 1H), 7.12-6.97(m, 5H), 6.72-6.53(m, 3H), 6.42(s, 1H), 4.56(t, 1H), 3.38-3.11(m, 8H), 2.21-2.13(m, 6H), 1.98-1.92(m, 2H), 1.78-1.69(m, 6H), 1.58-1.45(m, 2H), 1.43-1.25(m, 4H), 0.97-0.82(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ14.5, 17.4, 18.1, 19.0, 19.4, 22.4, 23.9, 26.9, 29.0, 50.8, 52.7, 55.9, 79.3, 114.5, 121.7, 128.1, 128.9, 129.6, 131.8, 137.6, 144.9, 161.8, 172.3。

实施例 16

(2S)-1-(5-(2-氨基-5-氟苯氧基)戊基)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g)，加入 1,5-二溴戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml)，搅拌升温至 100℃，采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析，洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液，旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1c(4.5g, 产率 59.13%，HPLC>90%)。ESI-MS m/z : 437.30[M]⁺, 439.30[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g)，加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解，加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g)，加入 2-氨基-5-氟苯酚 (1.34mmol, 1.2eq, 0.13g)，升温至 80℃ 反应，通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤，乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼，收集滤液采用制备分离的方式得到黄色粉末状固体化合物 16 (0.12g, 产率 17.71%，HPLC>98%)。

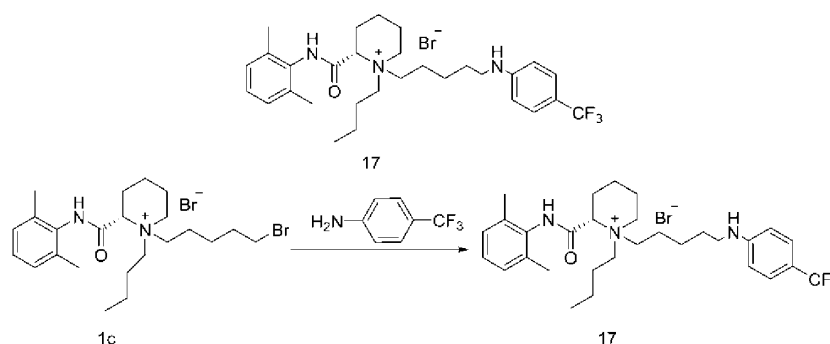
MS m/z =484.56[M]⁺。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 12.26(s, 1H), 10.09(s, 1H), 7.12-6.97(m, 5H), 6.72-6.53(m, 3H), 6.42(s, 1H), 4.56(t, 1H), 3.38-3.11(m, 8H), 2.21-2.13(m, 6H), 1.98-1.92(m, 2H), 1.78-1.69(m, 6H), 1.58-1.45(m, 2H), 1.43-1.25(m, 4H), 0.97-0.82(t, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 14.5, 17.4, 18.1, 19.0, 19.4, 22.4, 23.9, 26.9, 29.0, 50.8, 52.7, 55.9, 79.3, 114.5, 121.7, 128.1, 128.9, 129.6, 131.8, 137.6, 144.9, 161.8, 172.3。

实施例 17

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(5-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)戊基)哌啶溴化物



10

称取化合物 1c (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1c 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1c 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 4-三氟甲基苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.14g), 升温至 80°C 反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1c 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色粉末状固体化合物 17 (0.18g, 产率 26.47%, HPLC>98%)。

15

MS $m/z=518.41[\text{M}]^+$ 。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 12.21(s, 1H), 11.92(s, 1H), 10.06(s, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 7.03-6.93(m, 2H), 6.88-6.78(m, 3H), 4.63-4.56(t, 1H), 4.19-4.04(t, 1H), 3.41-3.27(m, 8H), 2.35-2.19(m, 6H), 1.96-1.88(m, 2H), 1.76-1.59(m, 8H), 1.45-1.33(m, 4H), 0.96-0.87(t, 3H)。

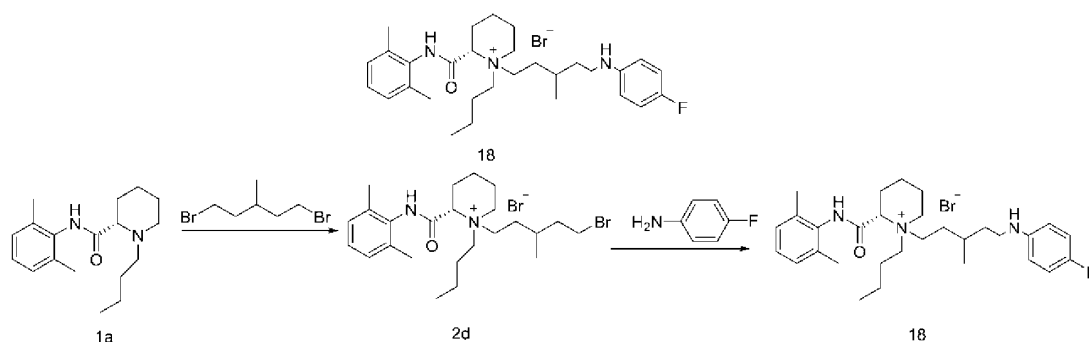
20

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 14.2, 16.7, 17.6, 18.3, 19.6, 22.4, 23.8, 26.2, 28.5, 43.1, 51.9, 56.4, 56.3, 68.4, 79.7, 113.2, 114.7, 120.1, 124.1, 126.7, 127.1, 129.5, 130.6, 137.3, 159.1, 161.8, 172.7。

实施例 18

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(5-((4-氟苯基)氨基)-3-甲基戊基)哌啶溴化物

25



第一步

5 称取左布比卡因 1a (17.36mmol, 1.0eq, 5g), 加入 1,5-二溴-3-甲基戊烷 (左布比卡因 1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH_2Cl_2 : MeOH =20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 2d(4.3g, 产率 46.74%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z :451.33 $[\text{M}]^-$, 453.33 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 。

第二步

10 称取化合物 2d (0.94mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (2d 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (2d 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 4-氟苯胺 (1.13mmol, 1.2eq, 0.13g), 升温至 80℃ 反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (2d 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色粉末状固体化合物 18 (0.19g, 产率 36.05%, HPLC>98%)。

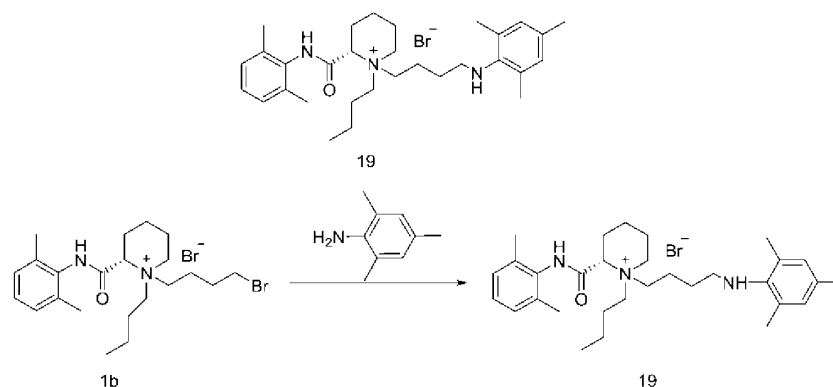
MS m/z =482.41 $[\text{M}]^+$ 。

15 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 12.16(s, 1H), 11.75(s, 1H), 10.05(s, 1H), 7.21-7.18(m, 2H), 7.04-6.94(m, 2H), 6.91-6.82(m, 3H), 4.68-4.59(t, 1H), 4.16-4.09(t, 1H), 3.46-3.29(m, 8H), 2.39-2.28(m, 6H), 1.96-1.90(m, 2H), 1.74-1.58(m, 8H), 1.43-1.29(m, 3H), 0.93-0.80(m, 6H)。

20 ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 14.1, 16.6, 17.5, 18.3, 19.7, 20.6, 22.4, 23.8, 26.1, 28.6, 43.4, 52.1, 56.8, 57.3, 69.1, 78.2, 113.1, 113.5, 121.1, 126.3, 127.2, 129.8, 130.6, 136.1, 158.1, 161.8, 172.7。

实施例 19

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(均三甲基氨基)丁基)哌啶溴化物



- 称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1b 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 2,4,6-三甲基苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.18g), 升温至 80℃反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。
- 5 将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 19 (0.16g, 产率 24.75%, HPLC>98%)。

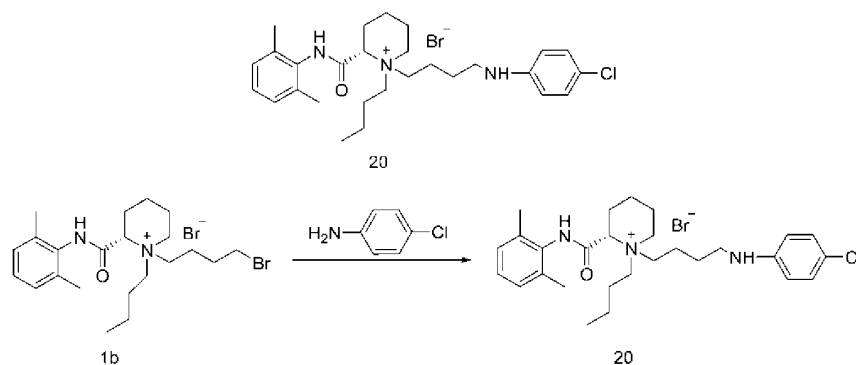
MS m/z (ESI)=478.48[M]⁺。

- ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.23(s, 1H), 10.11(s, 1H), 7.20-7.12(m, 2H), 6.92-6.86(m, 4H), 4.55-4.49(t, 1H), 4.15-4.03(t, 1H), 3.38-3.21(m, 6H), 2.22-2.13(m, 6H), 1.99-1.91(m, 2H), 1.79-1.60(m, 8H), 1.43-1.30(m, 4H), 0.99-0.80(t, 12H)。
- 10

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.7, 17.6, 17.9, 18.3, 18.6, 19.1, 19.6, 21.9, 23.1, 23.4, 26.6, 28.9, 51.4, 56.3, 56.8, 68.6, 79.9, 113.4, 114.3, 120.2, 126.7, 127.6, 129.5, 130.3, 137.9, 158.6, 161.3, 172.7。

实施例 20

- 15 (2S)-1-丁基-1-(4-(4-氯苯基)氨基)丁基)-2-((2,6-二甲基苯基)氨基)甲酰基)哌啶溴化物



- 称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1b 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 4-氯苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.17g), 升温至 80℃反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 20 (0.10g, 产率 16%, HPLC>98%)。
- 20

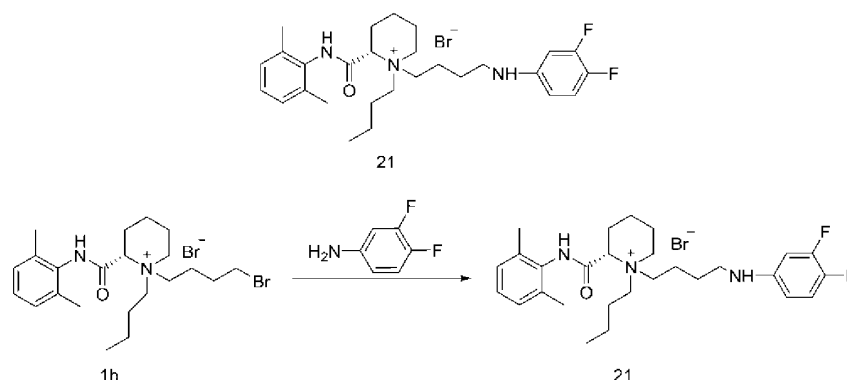
MS m/z (ESI)=470.39[M]⁺。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 12.01(s, 1H), 10.19(s, 1H), 7.29-7.21(m, 2H), 7.16-7.07(m, 2H), 6.99-6.92(m, 3H), 6.43(s, 1H), 4.55-4.50(t, 1H), 4.06-4.00(t, 1H), 3.40-3.23(m, 6H), 2.27-2.13(m, 6H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.79-1.63(m, 8H), 1.44-1.32(m, 4H), 0.96-0.89(t, 3H)。

5 ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.5, 17.6, 17.7, 19.3, 19.2, 22.6, 23.9, 26.3, 29.4, 51.3, 56.7, 57.9, 66.8, 78.9, 113.7, 114.3, 120.6, 126.4, 127.3, 129.7, 130.9, 136.3, 158.3, 160.4, 170.5。

实施例 21

10 (2S)-1-丁基-1-(4-((3,4-二氟苯基)氨基)丁基)-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)哌啶溴化物



15 称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1b 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入 3,4-二氟苯胺 (1.34mmol, 1.2eq, 0.17g), 升温至 80°C 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 21 (0.13g, 产率 21.18%, HPLC>98%)。

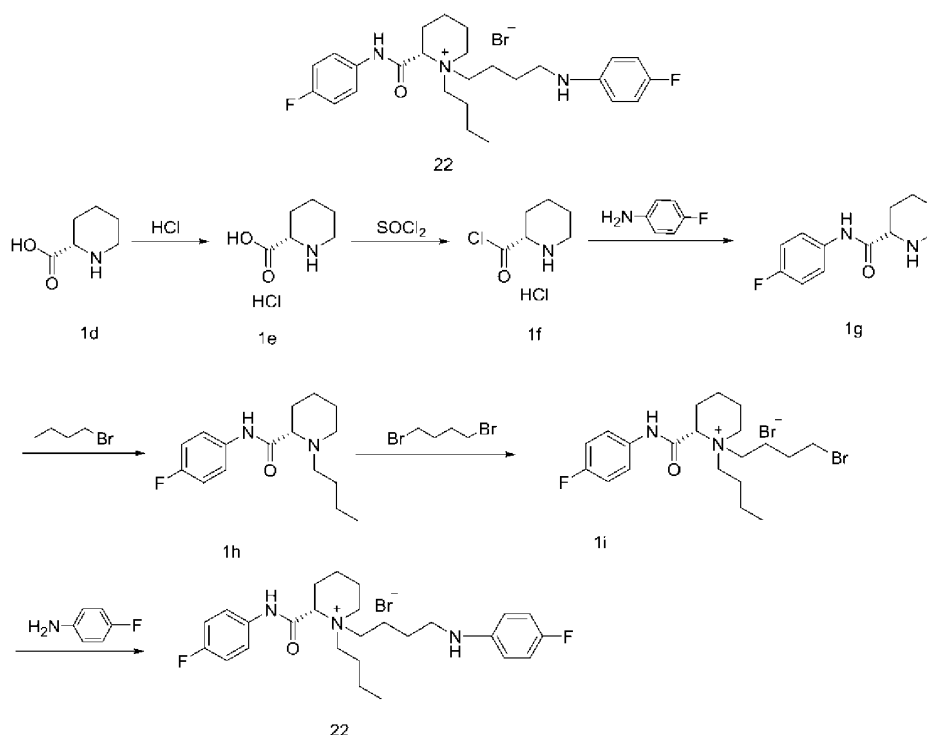
MS m/z (ESI)=472.31 $[\text{M}]^+$ 。

20 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 12.09(s, 1H), 10.33(s, 1H), 7.28-7.20(m, 2H), 7.15-7.09(m, 1H), 6.98-6.90(m, 3H), 6.42(s, 1H), 4.51-4.45(t, 1H), 4.31-4.26(t, 1H), 3.43-3.26(m, 6H), 2.28-2.16(m, 6H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.79-1.60(m, 8H), 1.43-1.30(m, 4H), 0.95-0.87(t, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.4, 15.9, 16.3, 18.9, 19.5, 23.6, 25.9, 27.3, 28.7, 51.3, 56.8, 57.4, 66.3, 78.7, 113.6, 114.6, 122.8, 124.4, 125.3, 129.6, 130.9, 136.3, 158.3, 160.4, 170.5。

25 实施例 22

(2S)-1-丁基-2-((4-氟苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(间甲苯氧基)丁基)哌啶溴化物



第一步

称取 (L) 2-哌啶甲酸 1d (7.75mmol, 1eq, 1g), 加入 HCl 乙醇溶液 (1d 的 20eq, V/m, 20ml) 搅拌溶解, 将反应升温至 30℃ 搅拌 2h, 旋干溶剂, 得 1.28g 白色固体 1e。

5

第二步

称取 1.28g 白色固体 1e, 加入二氯亚砷 (1e 的 10eq, V/m, 10ml) 搅拌, 滴加 5 滴 DMF 溶液, 待白色固体完全溶解后, 将反应升温至 40℃ 搅拌 3.5h, 旋干溶剂, 得 1.41g 褐色固体 1f。

第三步

10 取 4-氟苯胺 (15.5mmol, 2eq, 2.09g) 溶于 10ml 甲苯中, 称取 1f (7.75mmol, 1eq, 1.41g) 加入甲苯 (1f 的 10eq, V/m, 20.0ml) 搅拌溶解, 在 5min 内滴加 4-氟苯胺的甲苯溶液。通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液用 50ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取, 调 pH 至 10, 收集有机相, 旋干, 硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1g (0.83g, 产率 43.73%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z:223.13[M+1]⁺。

15

第四步

称取 1g (3.73mmol, 1eq, 0.83g), 加入分析纯的乙腈 (1g 的 10eq, V/m, 8.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (4.48mmol, 1.2eq, 0.57g), 加入溴丁烷 (4.48mmol, 1.2eq, 0.61g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 15ml 乙腈 × 3 次洗涤滤饼, 收集滤液旋干, 得黄褐色固体 1h (0.94g, 产率 90.6%, HPLC>98%)。

20

ESI-MS m/z:279.3[M+1]⁺。

第五步

将 0.94g 黄褐色固体 1h 溶于 1, 4-二溴丁烷 (1h 的 20eq, V/m, 3ml), 升温至 100

℃反应。通过薄层色谱检测直至反应完成。硅胶柱层析，洗脱剂：CH₂Cl₂: MeOH=20:1，收集洗脱液，旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1i (450mg，产率 13.25%，HPLC>98%)。MS m/z=413.3[M]⁺，415.3[M+2]⁺。

第六步

- 5 称取 1i (0.37mmol, 1eq, 0.15g)，加入分析纯的乙腈 (1i 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解，加入分析纯的碳酸钾 (0.44mmol, 1.2eq, 0.06g)，加入 4-氟苯胺 (0.74mmol, 2eq, 0.07g)，升温至 80℃反应，通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤，将反应液过滤，乙腈 (1i 的 30eq, V/m, 10ml, 分三次) 洗涤滤饼，收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 22 (16.06mg，产率 9.33%，HPLC>98%)。

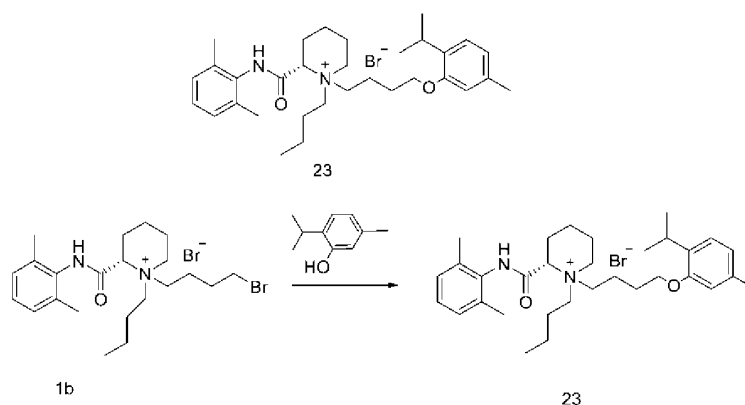
- 10 MS m/z=444.36[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ9.97(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.17-7.15(m, 3H), 6.78(s, 3H), 4.06(t, 2H), 2.34-2.28(m, 9H), 1.75-1.74(m, 4H), 1.36-1.30(m, 10H), 0.89(t, 3H)。

- 15 ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.8, 20.4, 21.6, 23.0, 24.5, 27.3, 30.4, 35.0, 36.5, 51.0, 53.0, 68.4, 111.4, 113.2, 115.7, 120.6, 126.1, 129.2, 131.5, 139.0, 157.3, 161.0, 162.9。

实施例 23

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(2-异丙基-5-甲基苯氧基)丁基)哌啶溴化物



- 20 称取化合物 1b (1.14mmol, 1eq, 0.50g)，加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解，加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 1.2eq, m/m, 0.50g)，加入麝香草酚 (1.34mmol, 1.2eq, 0.14g)，升温至 80℃反应，通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤，乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼，收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 23 (0.02g，产率 2.92%，HPLC>98%)。

- 25 MS m/z=493.45[M]⁺。

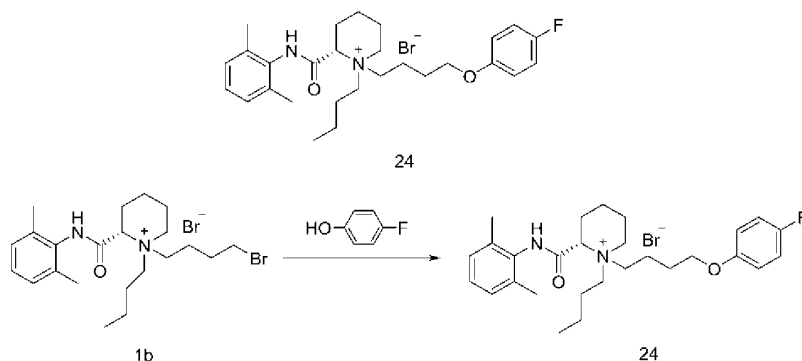
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ10.02 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05-6.87 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.06-3.91 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 2.13-1.92 (m, 6H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.78-1.45 (m, 8H), 1.30-1.20 (m, 10H), 0.89 (t, 3H)。

- 30 ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.8, 17.2, 19.0, 19.3, 21.6, 22.2, 23.1, 23.6, 26.3, 27.6, 28.1, 51.8, 56.5, 56.8, 68.7, 79.7, 111.5, 126.8, 127.7, 128.6, 129.7,

130.7, 137.1, 137.7, 149.5, 172.0。

实施例 24

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(4-氟苯氧基)丁基)哌啶溴化物



5 称取化合物 1b (0.71mmol, 1eq, 0.30g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 1.2eq, m/m, 0.50g), 加入对氟苯酚 (1.42mmol, 2eq, 0.2g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色
10 固体化合物 24 (123.5mg, 产率 23.29%, HPLC>98%)。

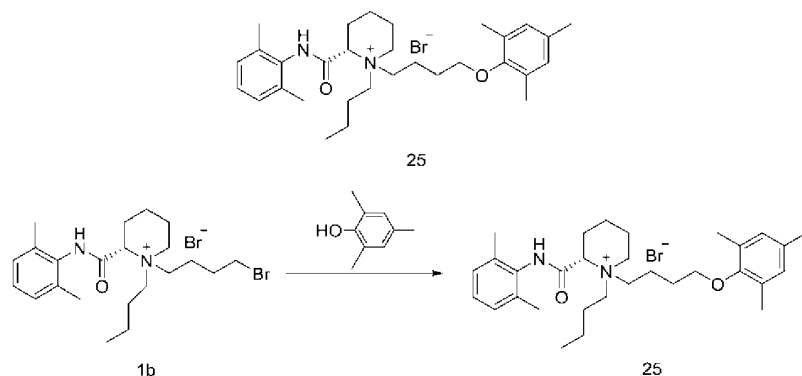
MS m/z = 455.43 $[M]^+$ 。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 9.70(s, 1H), 7.59(d, 2H), 7.19-7.09(m, 6H), 4.06(t, 2H), 3.04(t, 1H), 2.34(t, 4H), 1.99-1.72(m, 6H), 1.55-1.30(m, 10H), 0.89(t, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.8, 20.7, 21.5, 22.0, 23.3, 25.7, 27.6, 27.9,
15 59.1, 60.1, 60.4, 68.4, 78.5, 116.0, 116.1, 120.6, 134.1, 154.5, 155.0, 162.9, 172.0。

实施例 25

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(均三甲苯氧基)丁基)哌啶溴化物



20 称取化合物 1b (0.83mmol, 1eq, 0.35g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 1.2eq, m/m, 0.50g), 加入 2,4,6-三甲基苯酚 (1.66mmol, 2eq, 0.22g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 25 (176.87mg, 产率 31.8%, HPLC>98%)。

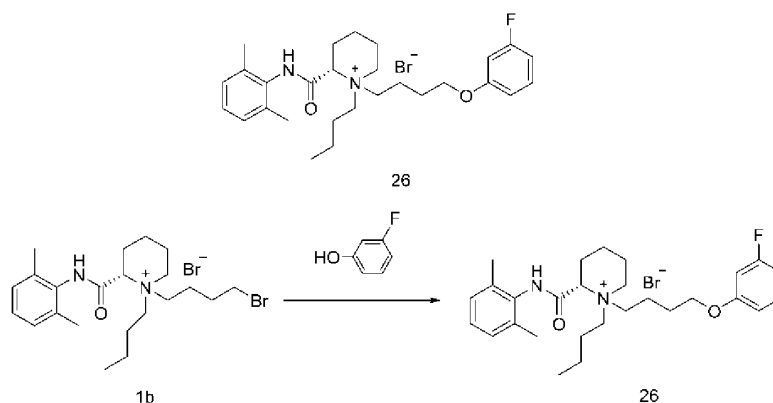
MS $m/z=479.47[M]^+$ 。

1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 9.70(s, 1H), 7.59(dd, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.97(s, 2H), 4.06(t, 2H), 3.04(t, 1H), 2.34(t, 4H), 2.18-2.15(m, 9H), 1.99-1.72(m, 6H), 1.55-1.30(m, 10H), 0.89(t, 3H)。

5 ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.8, 16.0, 20.7, 21.9, 22.0, 23.3, 25.7, 27.6, 27.9, 59.1, 60.1, 60.4, 69.0, 78.5, 115.7, 120.6, 122.0, 129.8, 131.2, 134.1, 151.5, 162.9, 172.0。

实施例 26

10 (2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(3-氟苯氧基)丁基)哌啶溴化物



15 称取化合物 1b (0.83mmol, 1eq, 0.35g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 1.2eq, m/m, 0.50g), 加入间氟苯酚 (1.66mmol, 2eq, 0.15g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 26 (164.81mg, 产率 30.7%, HPLC>98%)。

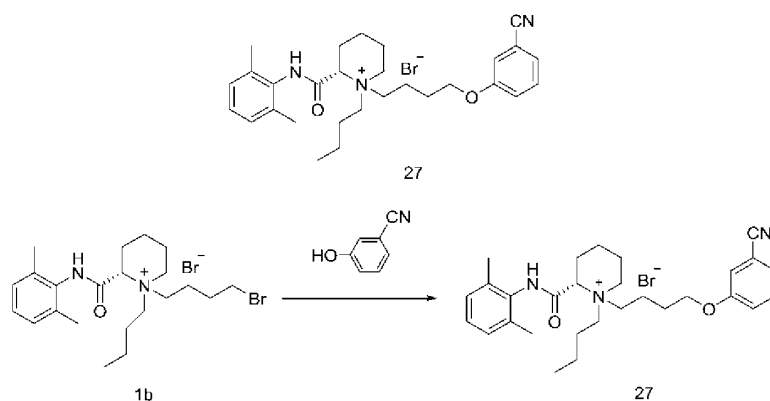
MS $m/z=455.44[M]^+$ 。

20 1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 9.70(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.44(td, 1H), 7.14-7.13 (m, 3H), 6.71(d, 1H), 4.06(t, 2H), 3.04(t, 1H), 2.34(t, 4H), 1.99-1.72(m, 6H), 1.55-1.30(m, 10H), 0.89(t, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.8, 20.7, 21.5, 22.0, 23.3, 25.7, 27.6, 27.9, 59.1, 60.1, 60.4, 68.4, 78.5, 102.5, 107.1, 110.0, 115.7, 120.6, 129.6, 134.1, 159.0, 159.7, 162.9, 172.0。

实施例 27

25 (2S)-1-丁基-1-(4-(3-氟苯氧基)丁基)-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)哌啶溴化物



- 5 称取化合物 1b (0.71mmol, 1eq, 0.3g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 1.2eq, m/m, 0.50g), 加入 3-羟基苯腈 (1.42mmol, 2eq, 0.17g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 27 (101.52mg, 产率 22.1%, HPLC>98%)。

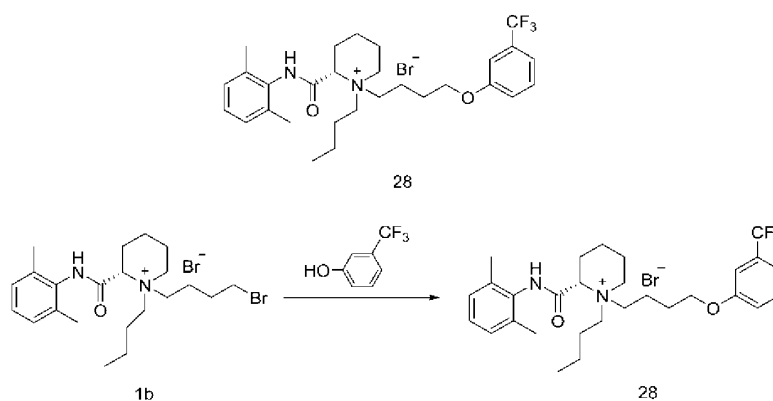
MS m/z =462.40[M]⁺。

- 10 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ10.02(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.22(d, 1H), 7.05 (s, 3H), 4.58(t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.27-3.17(m, 6H), 2.17-1.92(m, 8H), 1.75-1.70(m, 8H), 1.30-1.20(m, 4H), 0.89(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.8, 17.2, 17.6, 19.0, 19.3, 22.2, 23.1, 26.3, 28.1, 51.8, 56.5, 56.8, 68.4, 79.7, 113.2, 118.6, 118.7, 123.8, 126.8, 127.7, 130.0, 130.7, 137.1, 158.1, 172.0。

实施例 28

- 15 (2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)丁基)哌啶溴化物



- 20 称取化合物 1b (0.71mmol, 1eq, 0.3g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 1.2eq, m/m, 0.50g), 加入 3-三氟甲基苯酚 (1.42mmol, 2eq, 0.26g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 28 (173.34mg, 产率 36.01%, HPLC>98%)。

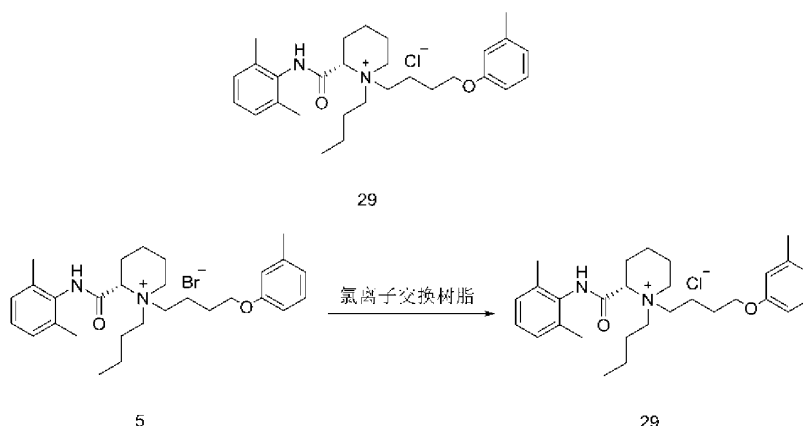
MS $m/z=505.40[M]^+$ 。

1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 10.02(s, 1H), 7.25(d, 1H), 7.16-7.15 (m, 2H), 7.05(s, 3H), 6.88 (d, 1H), 4.06(t, 2H), 3.04(t, 1H), 2.34(t, 4H), 2.13(s, 6H), 1.99-1.89(m, 3H), 1.75-1.72 (m, 3H), 1.55 -1.30 (m, 10H), 0.89(t, 3H)。

5 ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.8, 17.6, 20.7, 21.5, 22.0, 23.3, 25.7, 27.6, 27.9, 59.1, 60.1, 60.4, 68.4, 78.5, 109.3, 116.7, 117.7, 124.4, 126.8, 127.7, 129.6, 130.7, 131.6, 137.1, 157.7, 172.0。

实施例 29

10 (2R)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰)-1-(4-(间甲苯氧基)丁基)哌啶氯化物



15 取氯离子交换树脂，纯水（氯离子交换树脂的 20eq, V/m, 20ml, 分三次）洗涤，直到水相的 pH 呈碱性，得到制备好的氯离子交换树脂 1g。取化合物 5 (0.19mmol, 1eq, 0.1g) 溶解于乙腈：水=1:1 的溶剂中 (10mL)，将制备好的氯离子交换树脂（化合物 5 的 4eq, m/m, 0.4g）第一次加入溶液，室温搅拌 0.5h 后，过滤，收集滤液；将制备好的氯离子交换树脂（化合物 2 的 4eq, m/m, 0.4g）第二次加入滤液中，室温搅拌 0.5h，过滤，收集滤液；将制备好的氯离子交换树脂（化合物 5 的 4eq, m/m, 0.4g）第三次加入滤液中，过滤，收集滤液旋干，得白色固体化合物 29 (0.39g, 产率 20.17%, HPLC>98%)

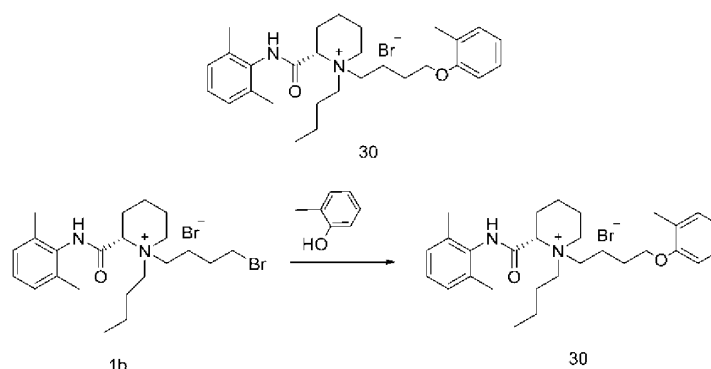
MS $m/z=451.46[M]^+$ 。

20 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 12.22 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.18-7.15 (t, 1H), 7.05 (s, 3H), 6.79-6.72 (m, 3H), 4.56 (t, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.39-3.12 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.28-2.06 (m, 6H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 8H), 1.45-1.23 (m, 4H), 0.93 (t, 3H)。

25 ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.9, 17.5, 17.9, 19.1, 19.6, 21.8, 22.5, 23.5, 26.4, 28.5, 51.9, 56.9, 57.2, 68.9, 79.9, 111.3, 113.5, 113.9, 120.7, 126.9, 128.2, 129.5, 130.8, 137.9, 139.8, 157.9, 161.8, 172.8。

实施例 30

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(邻甲苯氧基)丁基)哌啶溴化物



- 称取化合物 1b (0.70mmol, 1eq, 0.30g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 0.84mmol, 1.2eq, 0.12g), 加入 2-甲基苯酚 (0.84mmol, 1.2eq, 0.09g), 升温至 80℃反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。
5 将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 30 (67.55mg, 产率 21.3%, HPLC>98%)。

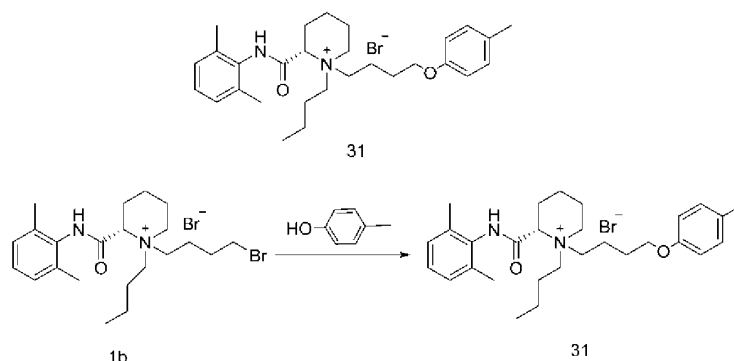
MS m/z =451.44[M]⁺。

- ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ10.02(s, 1H), 7.16(d, 1H), 7.05(s, 3H), 6.93-6.85(m, 3H), 4.58 (t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.27-3.17(m, 6H), 2.17-1.92(m, 11H), 1.75-1.71(m, 8H), 1.30-1.20 (m, 4H), 0.89(t, 3H)。
10

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.8, 15.4, 17.2, 17.6, 19.0, 19.3, 22.2, 23.1, 26.3, 28.1, 51.8, 56.5, 56.8, 68.7, 79.7, 112.3, 120.0, 126.3, 126.7, 126.8, 127.7, 130.7, 131.2, 137.1, 155.4, 172.0。

实施例 31

- 15 (2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(对甲苯氧基)丁基)哌啶溴化物



- 称取化合物 1b (0.70mmol, 1eq, 0.30g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 0.84mmol, 1.2eq, 0.12g), 加入 4-甲基苯酚 (0.84mmol, 1.2eq, 0.09g), 升温至 80℃反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。
20 将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 31 (55.12mg, 产率 17.4%, HPLC>98%)。

MS m/z =451.44[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ10.02(s, 1H), 7.10-7.05(m, 5H), 6.81(d, 2H), 4.58 (t,

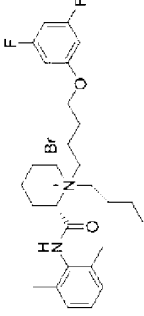
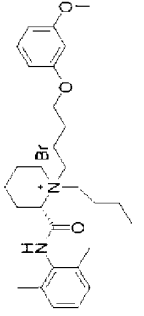
1H), 4.06(t, 2H), 3.27-3.17(m, 6H), 2.25-1.92(m, 11H), 1.75-1.70(m, 8H), 1.30-1.20(m, 4H), 0.89(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.8, 17.2, 17.6, 19.0, 19.3, 21.3, 22.2, 23.1, 26.3, 28.1, 51.8, 56.5, 56.8, 68.4, 79.7, 114.3, 126.8, 127.7, 129.6, 130.0, 130.7, 137.1, 156.4, 172.0。

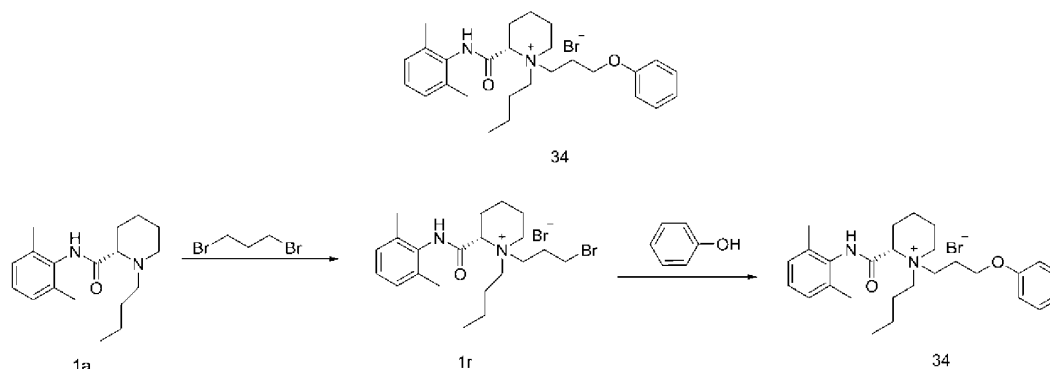
5

采用类似于实施例 4 的制备方法来合成如下化合物实施例 32~33:

实施例 34

化合物编号	结构	反应物	MS m/z	NMR
实施例 32		中间体 1b 和 3,5-二氟苯酚 (CAS 号 2713-34-0)	473.52[M] ⁻	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ 10.02(s, 1H), 7.27-7.20(m, 2H), 7.06-6.85(m, 5H), 6.33(m, 1H), 4.58(t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.31-3.20(m, 6H), 2.17-2.10(m, 6H), 1.75-1.68(m, 8H), 1.40-1.30(m, 4H), 0.89(t, 3H). ¹³ C NMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 13.8, 16.8, 17.4, 17.6, 19.0, 19.3, 22.2, 26.3, 28.1, 51.8, 56.5, 56.8, 68.4, 79.7, 96.3, 98.1, 98.7, 126.8, 127.7, 127.9, 129.7, 130.7, 137.1, 160.6, 165.1, 170.6.
		中间体 1b 和 3-甲氧基 苯 酚 (CAS 号 150-19-6)	467.46[M] ⁻	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ 10.00(s, 1H), 7.39-7.05(m, 4H), 6.62-6.39(m, 3H), 4.49(m, 1H), 4.06(m, 2H), 3.84(t, 3H), 3.45-3.22(m, 6H), 1.70-1.62(m, 8H), 1.60-1.46(m, 8H), 1.40-1.36(m, 4H), 0.75(t, 3H). ¹³ C NMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 13.9, 14.6, 17.3, 17.4, 17.5, 19.0, 19.3, 22.2, 26.3, 28.1, 51.8, 56.5, 56.8, 68.4, 79.7, 96.3, 98.1, 98.7, 126.8, 127.4, 127.7, 130.7, 130.9, 137.1, 160.6, 165.1, 165.8.
实施例 33				

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(3-苯氧基丙基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (14.35mmol, 1.0eq, 3.0g), 加入 1,3-二溴丙烷 (1a 的 2.0eq, V/m, 10ml), 搅拌升温至 100°C, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 1r (2.8g, 产率 59.9%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z: 409.18[M]⁺, 411.28[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 1r (0.68mmol, 1eq, 0.28g), 加入分析纯的乙腈 (1r 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1r 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入苯酚 (1.36mmol, 1.2eq, 0.14g), 升温至 80°C 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1r 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 34 (0.33g, 产率 45%, HPLC>98%)。

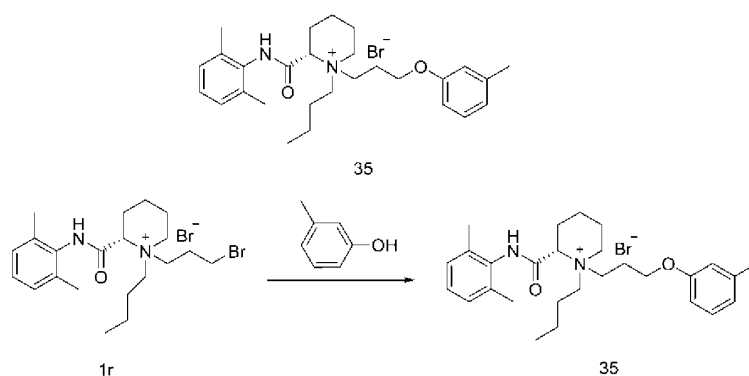
MS m/z=423.46[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 11.32(s, 1H), 10.03(s, 1H), 7.28-7.21(m, 2H), 7.19-7.09(m, 3H), 6.99-6.98(m, 3H), 4.51-4.58(t, 1H), 4.01-3.97(t, 1H), 3.49-3.11(m, 4H), 2.25-2.10(m, 6H), 1.98-1.91(m, 2H), 1.79-1.68(m, 8H), 1.49-1.36(m, 4H), 0.94-0.89(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 13.7, 17.4, 17.9, 19.4, 19.9, 22.7, 23.4, 26.5, 28.8, 54.3, 55.9, 69.8, 78.9, 113.1, 114.7, 121.7, 125.4, 127.5, 129.5, 130.3, 136.3, 158.3, 162.6, 173.2。

实施例 35

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(3-(间甲苯氧基)丙基)哌啶溴化物



5 称取化合物 1r (0.68mmol, 1eq, 0.28g), 加入分析纯的乙腈 (1r 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (1r 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入间甲酚 (1.36mmol, 1.2eq, 0.14g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1r 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 35 (14.5mg, 产率 6%, HPLC>98%)。

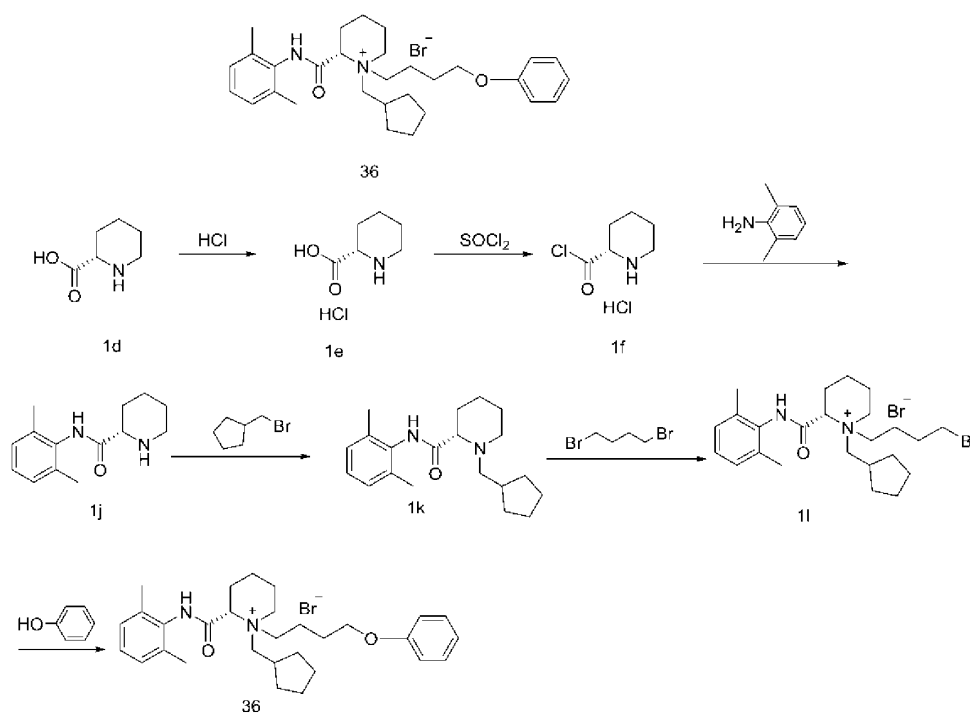
MS m/z = 437.43 $[M]^+$ 。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 11.49(s, 1H), 10.11(s, 1H), 7.32-7.27(m, 2H), 7.22-7.09(m, 2H), 6.99-6.98(m, 3H), 4.51-4.58(t, 1H), 4.23-3.99(t, 1H), 3.50-3.28(m, 4H), 2.25-2.10(m, 6H), 2.01-1.99(m, 3H), 1.95-1.90(m, 2H), 1.77-1.66(m, 8H), 1.44-1.33(m, 4H), 0.99-0.87(t, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.8, 17.5, 17.8, 19.5, 19.8, 21.5, 22.8, 23.5, 26.7, 28.4, 54.5, 55.2, 69.6, 78.2, 113.8, 114.7, 121.7, 125.8, 127.3, 129.8, 130.1, 136.9, 158.2, 162.8, 173.6。

15 实施例 36

(2S)-1-(环戊基甲基)-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-苯氧基丁基)哌啶溴化物



第一步

称取 (L) 2-哌啶甲酸 1d (7.75mmol, 1eq, 1g), 加入至 HCl 乙醇溶液 (1d 的 20eq, V/m, 20ml) 中, 将反应升温至 30℃ 搅拌 2h, 旋干溶剂, 得 1.28g 白色固体 1e。

5

第二步

将 1.28g 白色固体 1e 溶于二氯亚砷 (1e 的 10eq, V/m, 10ml) 中, 滴加 5 滴 DMF 溶液, 待白色固体完全溶解后, 将反应升温至 40℃ 搅拌 3.5h, 旋干溶剂, 得 1.41g 褐色固体 1f。

第三步

10 取 2,6-二甲基苯胺 (15.5mmol, 2eq, 2.09g) 溶于 10ml 甲苯中, 称取 1f (7.75mmol, 1eq, 1.41g) 加入甲苯 (1f 的 10eq, V/m, 20.0ml) 搅拌溶解, 在 5min 内滴加 2,6-二甲基苯胺的甲苯溶液。通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液用 50ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取, 调 pH 至 10, 收集有机相, 旋干, 硅胶柱层析, 洗脱剂: CH_2Cl_2 : MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1j (0.83g, 产率 43.73%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z: 233.2[M+1]⁺。

15

第四步

20 称取 1j (3.73mmol, 1eq, 0.83g), 加入分析纯的乙腈 (1j 的 10eq, V/m, 8.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (4.48mmol, 1.2eq, 0.57g), 加入溴甲基环戊烷 (4.48mmol, 1.2eq, 0.61g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 15ml 乙腈 × 3 次洗涤滤饼, 收集滤液旋干, 得黄褐色固体 1k (1.35g, 产率 90.6%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z: 315.2[M+1]⁺。

第五步

将 1.35g 黄褐色固体 1k 溶于 1, 4-二溴丁烷 (1h 的 20eq, V/m, 3ml), 升温至 100

℃反应。通过薄层色谱检测直至反应完成。硅胶柱层析,洗脱剂:CH₂Cl₂:MeOH=20:1,收集洗脱液,旋蒸浓缩得到黄褐色固体 11 (1.33g,产率 13.25%,HPLC>98%)。MS m/z=449.35[M]⁺, 451.32[M+2]⁺。

第六步

5 称取 11 (0.7mmol, 1eq, 0.33g), 加入分析纯的乙腈 (11 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (0.84mmol, 1.2eq, 0.12g), 加入苯酚 (1.4mmol, 2eq, 0.13g), 升温至 80℃反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 将反应液过滤, 乙腈 (11 的 30eq, V/m, 10ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 36 (41.47mg, 产率 10.63%, HPLC>98%)。

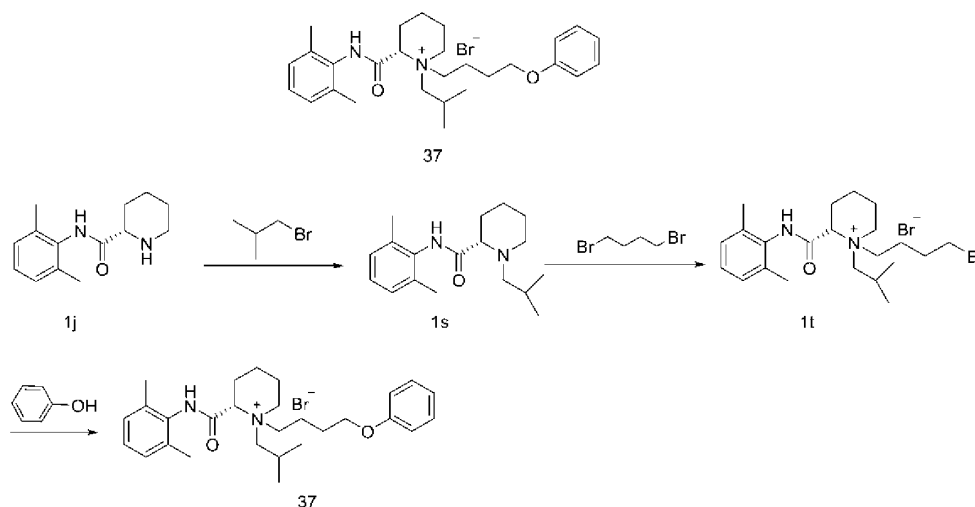
10 MS m/z=463.33[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ10.02(s, 1H), 7.27(dd, 2H), 7.05 (s, 3H), 6.93-6.92(m, 3H), 4.58 (t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.27-3.16(m, 6H), 2.13-1.92(m, 9H), 1.90-1.63(m, 14H), 1.30-1.20 (m, 2H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ17.2, 17.6, 19.3, 22.2, 24.8, 26.3, 28.1, 29.1, 34.9, 52.1, 57.2, 62.2, 68.4, 80.0, 114.4, 120.3, 126.8, 127.7, 129.3, 130.7, 137.1, 159.4, 172.0。

实施例 37

(2S)-1-(异丁基甲基)-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-苯氧基丁基)哌啶溴化物



20

第一步

称取 1j (4.3mmol, 1eq, 1g), 加入 10.0ml 分析纯的乙腈搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (5.16mmol, 1.2eq, 0.71g), 加入溴代异丁烷 (8.6mmol, 2eq, 1.16g), 升温至 80℃反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 15ml 乙腈 × 3 次洗涤滤饼, 收集滤液旋干, 得黄褐色固体 1s (1.23g, 产率 97%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z: 289.32[M+1]⁺。

25

第二步

将 1.23g 黄褐色固体 1s 溶于 3ml 的 1,4-二溴丁烷, 升温至 100℃反应。通过薄层色谱检测直至反应完成。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸

浓缩得到黄褐色固体 1t (0.18g, 产率 10%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z : 423.35 $[M]^+$, 423.32 $[M+2]^+$

第六步

- 5 称取 1t (0.43mmol, 1eq, 0.18g), 加入分析纯的乙腈 (1t 的 10eq, V/m, 3.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (0.51mmol, 1.2eq, 0.07g), 加入苯酚 (0.86mmol, 2eq, 0.7g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 将反应液过滤, 乙腈 (1t 的 30eq, V/m, 10ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 37 (47.97mg, 产率 12.3%, HPLC>98%)。

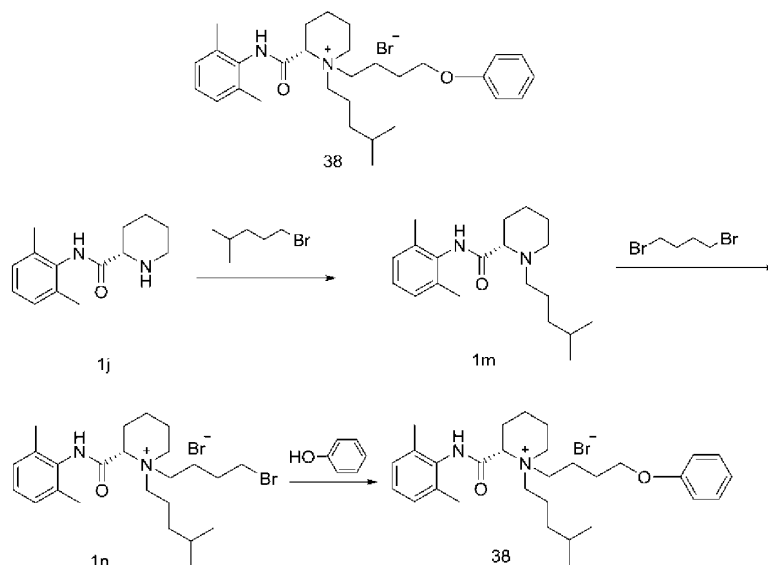
MS m/z =437.42 $[M]^+$

- 10 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 11.33(s, 1H), 10.02(s, 1H), 7.33-7.26(m, 2H), 7.19-7.05(m, 3H), 6.99-6.90(m, 3H), 4.57-4.50(t, 1H), 4.19-4.09(t, 1H), 3.46-3.21(m, 5H), 2.24-2.19(m, 6H), 1.99-1.88(m, 2H), 1.76-1.65(m, 8H), 1.47-1.33(m, 4H), 0.98-0.87(t, 3H)。

- 15 ^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 14.2, 16.9, 18.9, 19.4, 19.9, 23.5, 23.9, 25.9, 27.6, 52.2, 55.9, 57.8, 67.6, 78.5, 114.6, 114.9, 121.6, 125.9, 128.5, 129.9, 131.9, 139.3, 158.6, 161.1, 171.1。

实施例 38

(2S)-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-甲基戊基)-1-(4-苯氧基丁基)哌啶溴化物



- 20 第一步

称取 1j (1.8mmol, 1eq, 0.42g), 加入分析纯的乙腈 (1j 的 10eq, V/m, 8.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (2.16mmol, 1.2eq, 0.3g), 加入溴代异戊烷 (4.48mmol, 1.2eq, 1.41g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 15ml 乙腈 $\times$ 3 次洗涤滤饼, 收集滤液旋干, 得黄褐色固体 1m (569mg, 产率 59.6%, HPLC>98%)。

- 25 ESI-MS m/z : 317.34 $[M+1]^+$ 。

第二步

将 569mg 黄褐色固体 1m 溶于 1, 4-二溴丁烷 (1m 的 20eq, V/m, 3ml), 升温至 100

℃反应。通过薄层色谱检测直至反应完成。硅胶柱层析，洗脱剂： CH_2Cl_2 : MeOH =20:1，收集洗脱液，旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1n (0.51g, 产率 62.96%, HPLC>98%)。451.35[M]⁺, 453.35[M+2]⁺。

第三步

5 称取 1n (0.55mmol, 1eq, 0.25g)，加入分析纯的乙腈 (1n 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解，加入分析纯的碳酸钾 (1.1mmol, 1.2eq, 0.15g)，加入苯酚 (1.1mmol, 2eq, 0.1g)，升温至 80℃反应，通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤，将反应液过滤，乙腈 (1n 的 30eq, V/m, 10ml, 分三次) 洗涤滤饼，收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 38 (62.69mg, 产率 20.42%，HPLC>98%)。

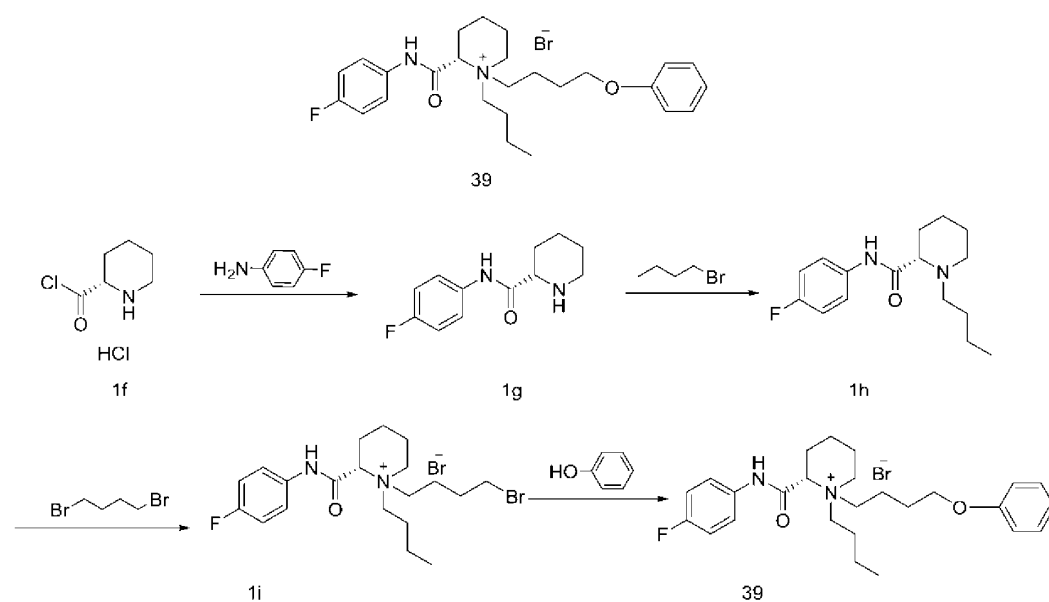
10 MS m/z=465.48[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 10.02(s, 1H), 7.27(dd, 2H), 7.05(s, 3H), 6.93-6.92(m, 3H), 4.58 (t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.27-3.17(m, 6H), 2.17-1.92(m, 8H), 1.75-1.62(m, 9H), 1.30-1.19 (m, 4H), 0.91(d, 6H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 17.2, 17.6, 18.1, 19.3, 22.2, 23.2, 26.3, 27.8, 28.1, 15 38.1, 51.8, 56.8, 57.1, 68.4, 79.7, 114.4, 120.3, 126.8, 127.7, 129.3, 130.7, 137.1, 159.4, 172.0。

实施例 39

(2S)-1-丁基-2-((4-氟苯基)氨基甲酰基)-1-(4-苯氧基丁基)哌啶溴化物



第一步

取 4-氟苯胺 (15.5mmol, 2eq, 2.09g) 溶于 10ml 甲苯中，称取 1f (7.75mmol, 1eq, 1.41g) 加入甲苯 (1f 的 10eq, V/m, 20.0ml) 搅拌溶解，在 5min 内滴加 4-氟苯胺的甲苯溶液。通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液用 50ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取，调 pH 至 10，收集有机相，旋干，硅胶柱层析，洗脱剂： CH_2Cl_2 : MeOH =20:1，收集洗脱液，旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1g (0.83g, 产率 43.73%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z:222.3[M+1]⁺。

25

第二步

称取 1g (3.73mmol, 1eq, 0.83g), 加入分析纯的乙腈 (1g 的 10eq, V/m, 8.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (4.48mmol, 1.2eq, 0.57g), 加入溴丁烷 (4.48mmol, 1.2eq, 0.61g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 15ml 乙腈 × 3 次洗涤滤饼, 收集滤液旋干, 得黄褐色固体 1h (0.94g, 产率 90.6%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z: 279.3[M+1]⁺。

第三步

称取 0.94g 黄褐色固体 1h, 加入 1, 4-二溴丁烷 (1h 的 20eq, V/m, 3ml) 搅拌溶解, 升温至 100℃ 反应。通过薄层色谱检测直至反应完成。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1i (450mg, 产率 13.25%, HPLC>98%)。MS m/z=413.3[M]⁺, 415.3[M+2]⁺。

第四步

称取 1i (0.37mmol, 1eq, 0.15g), 加入分析纯的乙腈 (1i 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (0.44mmol, 1.2eq, 0.06g), 加入苯酚 (0.74mmol, 2eq, 0.07g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 将反应液过滤, 乙腈 (1i 的 30eq, V/m, 10ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 39 (33.48mg, 产率 2.92%, HPLC>98%)。

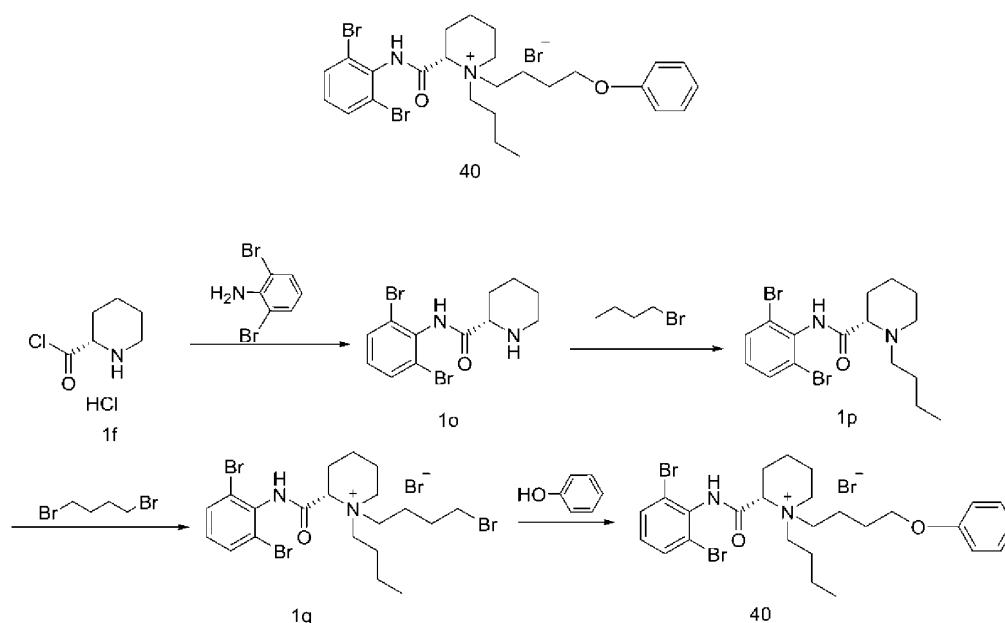
MS m/z=427.41[M]⁺。

¹H NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 7.66-7.54 (m, 2H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.17-7.02 (m, 2H), 7.02-6.79 (m, 3H), 4.33-4.21 (m, 1H), 4.20-3.98 (m, 3H), 3.94-3.40 (m, 5H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.11-1.69 (m, 10H), 1.53-1.23 (m, 3H), 1.10-0.86 (m, 3H)。

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 11.8, 12.4, 18.5, 19.0, 19.3, 23.2, 23.4, 23.7, 25.6, 47.1, 47.3, 47.6, 47.8, 48.0, 48.2, 56.7, 66.3, 67.9, 114.0, 115.1, 115.3, 120.5, 120.6, 121.9, 122.0, 129.0, 129.1, 133.4, 158.6, 164.7。

实施例 40

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二溴苯基)氨基甲酰基)-1-(4-苯氧基丁基)哌啶溴化物



第一步

取 2,6-二溴苯胺 (43.6mmol, 2eq, 1.89g) 溶于 10ml 甲苯中, 称取 1f (21.8mmol, 1eq, 3.32g) 加入甲苯 (1f 的 10eq, V/m, 20.0ml) 搅拌溶解, 在 5min 内滴加 2,6-二溴苯胺的甲苯溶液。通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液用 50ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取, 调 pH 至 10, 收集有机相, 旋干, 硅胶柱层析, 洗脱剂: CH_2Cl_2 : MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1o (3.2g, 产率 74%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z :363.04[M+4]⁺。

第二步

称取 1o (8.81mmol, 1eq, 3.2g), 加入分析纯的乙腈 (1o 的 10eq, V/m, 30ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (2.16mmol, 1.2eq, 0.3g), 加入溴代正丁烷 (4.48mmol, 1.2eq, 1.41g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 15ml 乙腈 × 3 次洗涤滤饼, 收集滤液旋干, 得黄褐色固体 1p (3.6g, 产率 97%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z :418.01[M+2]⁺。

第三步

将 1p (8.65mmol, 1eq, 3.6g) 黄褐色固体溶于 1, 4-二溴丁烷 (18mmol, 20eq, 9ml), 升温至 100℃ 反应。通过薄层色谱检测直至反应完成。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH_2Cl_2 : MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1q (1.5g, 产率 16%, HPLC>98%)。554.99[M+4]⁺。

第四步

称取 1q (0.79mmol, 1eq, 0.5g), 加入分析纯的乙腈 (1q 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (0.95mmol, 1.2eq, 0.13g), 加入苯酚 (1.58mmol, 2eq, 0.14g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 将反应液过滤, 乙腈 (1q 的 30eq, V/m, 10ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 40 (44.91mg, 产率 8.72%, HPLC>98%)。

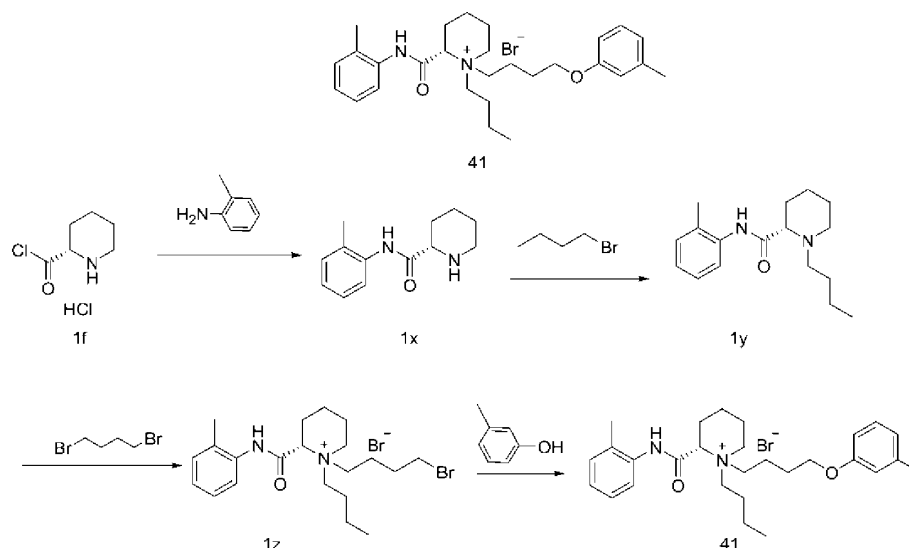
MS m/z =567.13[M+2]⁺。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 10.02(s, 1H), 7.74(d, 2H), 7.27(t, 2H), 6.93-6.92 (m, 3H), 6.79(t, 1H), 4.58(t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.27-3.17(m, 6H), 2.17-1.92 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 8H), 1.30-1.20 (m, 4H), 0.89(t, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.8, 17.2, 19.0, 19.3, 22.2, 23.1, 26.3, 28.1, 51.8, 56.5, 56.8, 68.4, 79.7, 114.3, 120.3, 124.8, 129.3, 130.8, 147.4, 159.4, 172.0。

实施例 41

(2S)-1-丁基-2-(邻甲苯基氨基甲酰基)-1-(4-(间甲苯氧基)丁基)哌啶溴化物



第一步

取 2-甲基苯胺 (36.2mmol, 2eq, 3.8g) 溶于 10ml 甲苯中, 称取 1f (18.1mmol, 1eq, 3.32g) 加入甲苯 (1f 的 10eq, V/m, 20.0ml) 搅拌溶解, 在 5min 内滴加 2-甲基苯胺的甲苯溶液。通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液用 50ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取, 调 pH 至 10, 收集有机相, 旋干, 硅胶柱层析, 洗脱剂: CH_2Cl_2 : MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1x (1.11g, 产率 28.02%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z : 219.35[M+1]⁺。

第二步

称取 1x (5.06mmol, 1eq, 1.11g), 加入分析纯的乙腈 (1x 的 10eq, V/m, 11.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (6.07mmol, 1.2eq, 1g), 加入溴代正丁烷 (6.07mmol, 1.2eq, 1g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 15ml 乙腈 × 3 次洗涤滤饼, 收集滤液旋干, 得黄褐色固体 1y (1.39g, 产率 99%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z : 275.28[M+1]⁺。

第三步

将 1.39g 黄褐色固体 1y 溶于 1, 4-二溴丁烷 (1y 的 20eq, V/m, 3ml), 升温至 100℃ 反应。通过薄层色谱检测直至反应完成。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH_2Cl_2 : MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到黄褐色固体 1z (1.14g, 产率 21.8%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z : 409.34[M]⁺, 411.35[M+2]⁺。

第四步

称取 1z (0.9mmol, 1eq, 0.38g), 加入分析纯的乙腈 (1z 的 10eq, V/m, 4.0ml) 搅

拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1.08mmol, 1.2eq, 0.14g), 加入间甲酚 (1.8mmol, 2eq, 0.16g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 将反应液过滤, 乙腈 (1z 的 30eq, V/m, 10ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 41 (84.9mg, 产率 17.65%, HPLC>98%)。

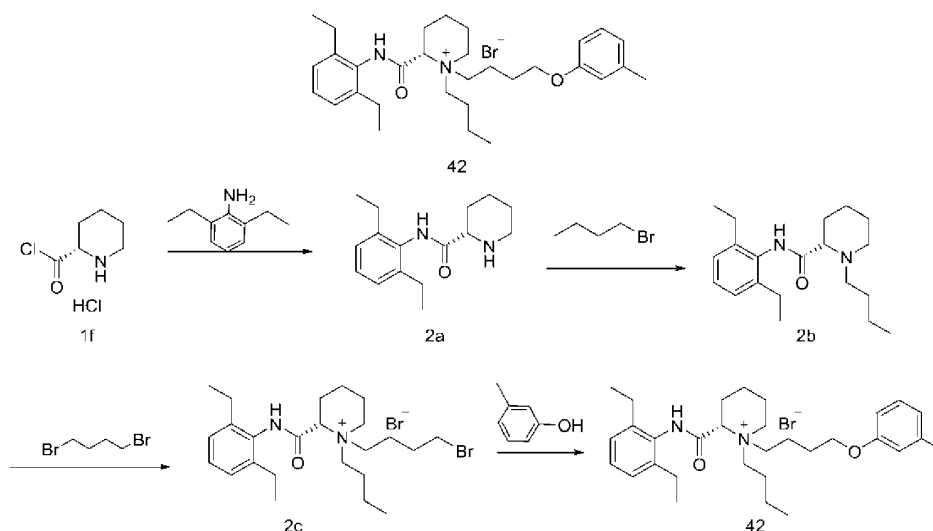
5 MS m/z=437.47 [M]⁺

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.10(s, 1H), 10.31(s, 1H), 7.19-7.19(m, 2H), 7.16-7.11(m, 3H), 6.98-6.89(m, 3H), 4.59-4.50(t, 1H), 4.09-3.98(t, 1H), 3.45-3.28(m, 6H), 2.23-2.12(m, 6H), 1.99-1.88(m, 2H), 1.81-1.67(m, 8H), 1.49-1.39(m, 4H), 0.96-0.84(t, 3H)。

10 ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.7, 17.2, 17.6, 19.4, 19.9, 22.6, 23.8, 26.4, 28.0, 51.5, 56.6, 56.1, 68.1, 79.6, 113.7, 114.6, 120.1, 126.3, 127.3, 129.6, 130.1, 137.7, 159.1, 161.7, 171.5。

实施例 42

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基)-1-(4-(间甲苯氧基)丁基)哌啶溴化物



15

第一步

取 2, 6-二乙基苯胺 (36.2mmol, 2eq, 3.8g) 溶于 10ml 甲苯中, 称取 1f (18.1mmol, 1eq, 3.32g) 加入甲苯 (1f 的 10eq, V/m, 20.0ml) 搅拌溶解, 在 5min 内滴加 2-甲基苯胺的甲苯溶液。通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液用 50ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取, 调 pH 至 10, 收集有机相, 旋干, 硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到黄褐色固体 2a (2.02g, 产率 70.9%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z:261.35[M+1]⁺。

20

第二步

称取 2a (6.36mmol, 1eq, 1.66g), 加入分析纯的乙腈 (2a 的 10eq, V/m, 17.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (7.63mmol, 1.2eq, 1.05g), 加入溴代正丁烷 (7.63mmol, 1.2eq, 1.05g), 升温至 80℃ 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 15ml 乙腈 × 3 次洗涤滤饼, 收集滤液旋干, 得黄褐色固体 2b (2.02g, 产率 99%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z:317.33[M+1]⁺。

25

第三步

将 2.02g 黄褐色固体 2b 溶于 1, 4-二溴丁烷 (2b 的 20eq, V/m, 4ml), 升温至 100 °C 反应。通过薄层色谱检测直至反应完成。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到黄褐色固体 2c (0.86g, 产率 8%, HPLC>98%)。ESI-MS m/z:451.37[M]⁺,453.37[M+2]⁺。

第四步

称取 2c (0.8mmol, 1eq, 0.43g), 加入分析纯的乙腈 (2c 的 10eq, V/m, 4.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (0.96mmol, 1.2eq, 0.12g), 加入间甲酚 (1.6mmol, 2eq, 0.14g), 升温至 80 °C 反应, 通过薄层色谱检测直至反应完成。将反应液过滤, 将反应液过滤, 乙腈 (2c 的 30eq, V/m, 10ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 42 (63.67mg, 产率 9.75%, HPLC>98%)。

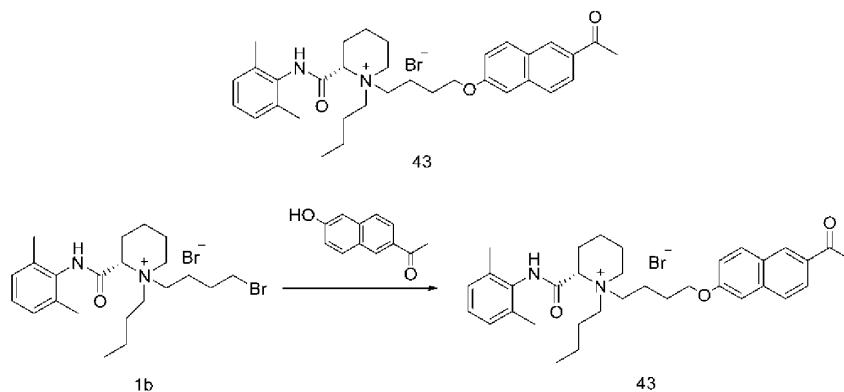
MS m/z=479.15 [M]⁺

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.05(s, 1H), 10.46(s, 1H), 7.22-7.16(m, 2H), 7.11-7.02(m, 3H), 6.99-6.88(m, 3H), 4.58-4.49(t, 1H), 4.11-3.99(t, 1H), 3.46-3.29(m, 6H), 2.26-2.19(m, 6H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.83-1.67(m, 8H), 1.49-1.37(m, 4H), 1.28-1.16(m, 4H), 0.96-0.84(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.6, 17.2, 17.6, 19.4, 19.9, 22.6, 23.6, 23.6, 23.8, 26.4, 28.9, 51.5, 56.8, 56.1, 68.5, 79.3, 113.8, 114.1, 120.1, 126.9, 126.5, 128.9, 130.3, 137.3, 159.6, 161.9, 171.5。

实施例 43

(2S)-1-(4-(6-乙酰基萆-2-基)氧基)丁基)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)哌啶溴化物



称取化合物 1b (0.71mmol, 1eq, 0.30g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 1.2eq, m/m, 0.50g), 加入 6-乙酰基-2-萆酚 (1.42mmol, 2eq, 0.27g), 升温至 80 °C 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 43 (116.9mg, 产率 18.3%, HPLC>98%)。

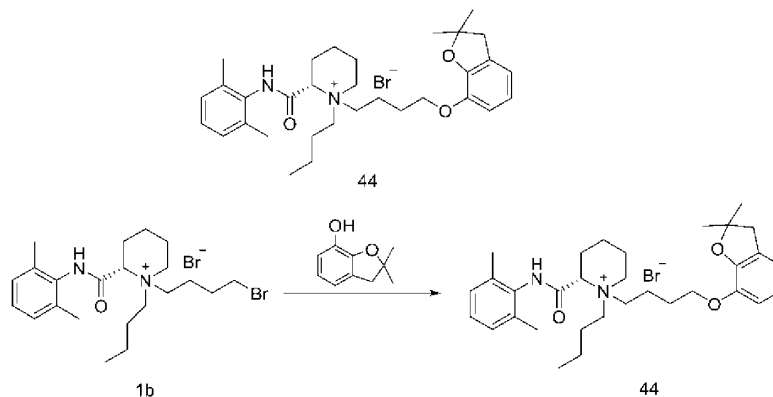
MS m/z=529.43[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ9.70(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.36(s, 1H), 7.14-7.21(m, 3H), 4.16(t, 2H), 3.63(t, 1H), 2.50(s, 3H), 2.34(t, 4H), 1.83-1.55(m, 4H), 1.4-1.3(m, 10H), 0.89(t, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.8, 20.4, 24.5, 26.0, 26.6, 27.3, 30.4, 33.2, 35.0, 51.0, 68.4, 73.0, 108.0, 115.7, 117.7, 120.6, 124.7, 127.1, 129.6, 131.0, 131.3, 132.0, 134.1, 138.2, 157.9, 162.9, 172.0, 197.0.

实施例 44

- 5 (2S)-1-丁基-1-(4-((2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)氧基)丁基)-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)哌啶溴化物



- 10 称取化合物 1b (0.71mmol, 1eq, 0.30g), 加入分析纯的乙腈 (1b 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸钾 (1b 的 1.2eq, m/m, 0.50g), 加入 2,3-二甲基-7-羟基-苯并呋喃 (1.42mmol, 2eq, 0.17g), 升温至 80°C 反应, 通过薄层色谱监测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (1b 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色固体化合物 44 (210.38mg, 产率 42.3%, HPLC>98%)。

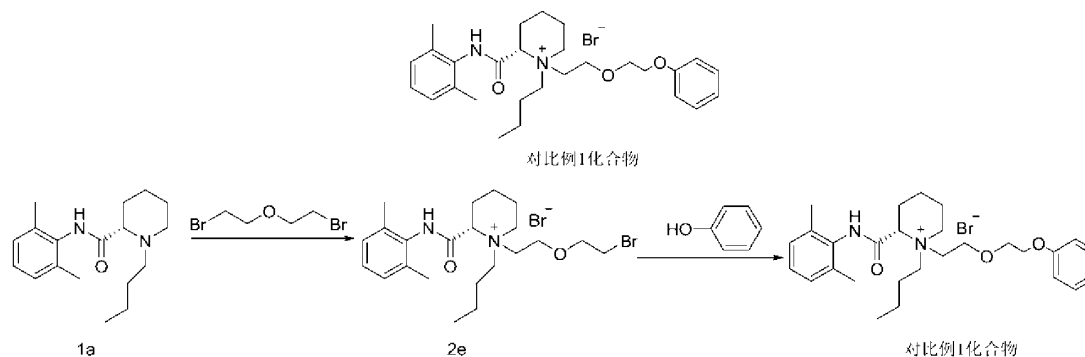
MS m/z =507.46 $[\text{M}]^+$ 。

- 15 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 10.02(s, 1H), 7.05(s, 3H), 6.90-6.84 (m, 3H), 4.58(t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.27-3.17(m, 6H), 2.85(s, 2H), 2.17-1.92(m, 8H), 1.75-1.70(m, 8H), 1.47(s, 6H), 1.30-1.20(m, 4H), 0.89(t, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 13.8, 17.2, 17.6, 19.0, 19.3, 22.2, 23.1, 26.3, 28.1, 28.4, 42.2, 51.8, 56.5, 56.8, 68.7, 79.7, 94.5, 111.8, 120.0, 122.2, 126.8, 127.7, 128.8, 130.7, 137.1, 145.8, 146.6, 172.0。

20 对比例 1

(2S)-1-丁基-2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-1-(2-(2-苯氧基乙氧基)乙基)哌啶溴化物



第一步

称取左布比卡因 1a (3.67mmol, 1.0eq, 1.06g), 加入双-(2-溴乙基)醚(左布比卡因 1a 的 4.25eq, V/m, 3ml), 搅拌升温至 100℃, 采用 TCL 检测直至反应完全。硅胶柱层析, 洗脱剂: CH₂Cl₂: MeOH=20:1, 收集洗脱液, 旋蒸浓缩得到橙黄色油状液体化合物 2e(1.0g, 产率 30%, HPLC>90%)。ESI-MS m/z:439.36[M]⁺, 441.48[M+2H]⁺。

第二步

称取化合物 2e (1mmol, 1eq, 0.51g), 加入分析纯的乙腈 (2e 的 10eq, V/m, 5.0ml) 搅拌溶解, 加入分析纯的碳酸氢钠 (2d 的 1eq, m/m, 0.50g), 加入苯酚 (1.2mmol, 1.2eq, 0.12g), 升温至 80℃ 反应, 通过 HPLC 检测直至反应完成。将反应液过滤, 乙腈 (2e 的 30eq, V/m, 15ml, 分三次) 洗涤滤饼, 收集滤液采用制备分离的方式得到白色粉末状固体对比例 1 化合物 (0.21g, 产率 39.62%, HPLC>98%)。

MS m/z=453.38[M]⁺。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ12.09(s, 1H), 10.13(s, 1H), 7.20-7.23(m, 2H), 7.19-7.09(m, 2H), 6.98-6.91(m, 3H), 6.42(s, 1H), 4.51-4.56(t, 1H), 4.08-4.01(t, 1H), 3.49-3.29(m, 6H), 2.26-2.18(m, 6H), 1.93-1.88(m, 2H), 1.73-1.66(m, 8H), 1.44-1.32(m, 4H), 0.98-0.89(t, 3H)。

¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ13.8, 17.8, 17.8, 19.6, 19.8, 22.9, 24.3, 28.2, 29.6, 51.4, 56.7, 57.3, 66.6, 78.5, 113.2, 114.1, 120.7, 126.3, 127.6, 129.5, 130.3, 136.6, 158.8, 160.7, 170.4。

生物测试

下述试验例中的实验方法, 如无特殊说明, 均为常规实验方法。下述试验例中使用的实验动物均为 SD 大鼠, 购买自湖南斯莱克景达实验动物有限公司; 其他所用的试验材料, 如无特殊说明, 均为自常规生化试剂商店购买得到。

试验例 1 本申请化合物局部麻醉效果测试

实验方法:

选取如下表 1 所示实施例化合物、盐酸左布比卡因阳性对照组分别给予 3 组完全适应环境的大鼠, 每组 1 只。

溶液配制: 2 mg/ml 盐酸左布比卡因注射液: 移液枪吸取 2.670 ml 7.5 mg/ml 盐酸左布比卡因注射液 (批号: 92S0702) 加入到 10 ml 容量瓶中, 加入 0.9% NaCl 溶液至凹液面与刻度线齐平, 颠倒混匀, 配置成 2 mg/ml 的盐酸左布比卡因注射液。2 mg/ml 实施例化合物溶液: 准确称取 6.6 mg 本申请实施例化合物加入 3.3 ml 0.9% NaCl 溶液配置成 2 mg/ml 的实施例化合物溶液。

每只大鼠的给药浓度为阳性对照 2mg/ml、本申请实施例化合物 2mg/ml, 给药体积为 5ml/kg, 给药部位及方式单次注射与大鼠的坐骨神经附近。将给药后大鼠放置于预热的 50±0.1 °C 的智能热板仪的热板上, 记录大鼠给药一侧出现明显抬足、舔足等规避热刺激的行为现象时所需的时间记为热潜伏期。热潜伏期允许的最大值控制在 60 s, 若在 60 s 后大鼠仍无舔足现象, 则手动将大鼠的后足抬起, 避免组织损伤或痛觉过敏等现象的发生, 并将 60 s 作为该大鼠的热潜伏期。在每次测量后及时对热板上可能存在的尿液和粪便进

行擦拭并晾干以便后续测试。

热潜伏期的结果用最大比例效应（Maximum proportionality effect， MPE）表示，使用以下方程进行计算：

$$MPE(\%) = (C-B) / (P-B) * 100\%$$

5 其中，B 代表大鼠的基础热潜伏期，P 代表允许的最大热潜伏期，C 代表检测时间点的热潜伏期。

规定测定时间低于 50%最大比例效应判定为无效，连续测定两次均低于 50%最大比例效应后停止测定。具体实验结果见表 1。

测试结果：

10

表 1 本申请化合物局部麻醉效果

待测药物	起效时间/min	持续时间/h
实施例 1 化合物	1	24-48
实施例 2 化合物	1	48~72
实施例 3 化合物	1	48~72
实施例 4 化合物	1	48~72
实施例 5 化合物	1	48~72
实施例 6 化合物	1	24-48
实施例 7 化合物	2	24-48
实施例 8 化合物	1	24-48
实施例 9 化合物	1	24-48
实施例 10 化合物	2	48~72
实施例 11 化合物	1	24-48
实施例 12 化合物	1	24-48
实施例 13 化合物	1	24-48
实施例 14 化合物	2	24-48
实施例 15 化合物	1	24-48
实施例 16 化合物	1	24-48
实施例 18 化合物	2	17
实施例 19 化合物	2	2-18
实施例 20 化合物	1	24-48
实施例 21 化合物	1	19~24
实施例 22 化合物	1	48-72
实施例 23 化合物	1	48-72
实施例 24 化合物	1	48-72
实施例 25 化合物	1	72-96
实施例 26 化合物	1	24-42
实施例 27 化合物	1	24-48

实施例 28 化合物	1	24-48
实施例 29 化合物	1	24-30
实施例 30 化合物	1	72-96
实施例 31 化合物	1	24-30
实施例 34 化合物	未起效	0
实施例 35 化合物	未起效	0
实施例 36 化合物	1	30-48
实施例 37 化合物	2	2-18
实施例 38 化合物	1	48-72
实施例 39 化合物	1	72-96
实施例 40 化合物	1	32-48
实施例 41 化合物	2	2-24
实施例 42 化合物	2	2-24
实施例 43 化合物	1	48-72
实施例 44 化合物	1	48-72
对比例 1 (化合物 34)	2	1 (给药 4 小时后大鼠死亡)
盐酸左布比卡因		3

实验结果表明，本申请实施例化合物在 2 mg/ml (折合摩尔浓度为：3.0 mmol/L-4.0mmol/L) 浓度下，在坐骨神经阻滞模型中基本上都能够产生大于 24 小时 (个别为 17 小时以上) 的局部麻醉作用，并且起效快，且其中部分化合物能产生大于 48 小时的局部麻醉作用，其局麻时长显著长于 2 mg/ml (折合摩尔浓度为 6.9mmol/L) 的布比卡因对照组，并且神经阻滞过程作用能够恢复。而在本申请通式化合物的 L 链上引入杂原子后得到的对比例化合物不具备局部麻醉效果，且对大鼠产生明显的毒性；L 为 C₃ 亚烷基的化合物也不具备局部麻醉作用。

试验例 2、本申请化合物的皮下浸润局部麻醉效果

实验方法：

190-210 克体重的 SD 大鼠(雌雄各半)背部剃毛消毒后，在裸露的背部一侧画出直径约 1.5 厘米圆形，在中心的皮肤处皮下注射含有药物的溶液 0.5mL：以生理盐水为溶剂，2mg/ml 盐酸布比卡因，本申请如下表 2 所示化合物的浓度为 1mg/ml，每组 10 只大鼠。将 Von Frey 纤维丝中 100 克力度的纤维丝与针头绑定进行皮肤局部刺激。药物注射 1min 后，进行大鼠刺痛刺激的反应测定，测试位点为给药部位划圈处 6 个不同点，观察记录刺激后的是否出现皮肤收缩、躲避等行为。分别刺激圈中心 3 个点和圈周边 3 个点，记录出现皮肤收缩、躲避行为的次数，记为 N/6。在判定上，若出现 4 个及以上出现躲避、皮肤收缩行为，则认为药物失效；若出现四周有反应 (≤3)，中间无反应 (≥1)，则认为药物依然有效；当有且仅有出现中间点有反应时认为药物失效。每种化合物使用 10 只大鼠进行实验。具体实验结果见表 2。

实验结果：

表 2 本申请化合物皮肤浸润麻醉效果

待测药物	起效时间/min	持续时间/h
实施例 1 化合物	1	48-72
实施例 2 化合物	1	72~96
实施例 3 化合物	1	72~96
实施例 4 化合物	1	72~96
实施例 5 化合物	1	72~96
实施例 6 化合物	1	48-72
实施例 7 化合物	2	48-72
实施例 8 化合物	1	48-72
实施例 9 化合物	1	48-72
实施例 10 化合物	2	48-72
实施例 11 化合物	1	48-72
实施例 12 化合物	1	48-72
实施例 13 化合物	1	48-72
实施例 14 化合物	2	48-72
实施例 15 化合物	1	48-72
实施例 16 化合物	1	48-72
实施例 18 化合物	2	24-28
实施例 22 化合物	1	48-72
实施例 24 化合物	1	48-72
实施例 25 化合物	1	72-96
实施例 26 化合物	1	48-72
实施例 27 化合物	1	48-72
实施例 28 化合物	1	48-72
实施例 30 化合物	1	72-96
实施例 31 化合物	1	48-72
实施例 36 化合物	1	48-72
实施例 38 化合物	1	48-72
实施例 39 化合物	1	72-96
实施例 40 化合物	1	48-72
实施例 44 化合物	1	48-72
盐酸左布比卡因		3

实验结果表明,本申请上表所述实施例化合物浓度为 1mg/ml (折合摩尔浓度为: 1.5 mmol/L-2.0mmol/L) 时,在大鼠皮下浸润模型中能够产生大于 48 小时的局部麻醉作用,其中部分化合物能产生大于 72 小时的局部麻醉作用,显著长于 2 mg/ml (折合摩尔浓度为 6.9mmol/L) 的布比卡因对照组,并且起效快。

由于局麻时间长于 72 小时有可能导致不可逆的神经损伤，因此后续我们将部分作用时间大于 72 小时的化合物给药浓度降低后进行了活性测试，以确定是否在皮肤浸润模型的局麻效果可以恢复。

表 3 为本申请化合物皮下浸润局部麻醉效果

待测药物	给药浓度	持续时间/h
化合物 3	1 mmol/L	48-72
	0.3 mmol/L	24-48
化合物 5	1 mmol/L	48-72
	0.3 mmol/L	24-48
化合物 25	1 mmol/L	48-72
	0.3 mmol/L	24-48
化合物 30	1 mmol/L	48-72
	0.3 mmol/L	24-48
化合物 39	1 mmol/L	48-72
	0.3 mmol/L	24-48
盐酸左布比卡因	6.9 mmol/L	3

5 实验结果表明,本发明的化合物在大鼠皮下浸润神经阻滞模型中具有明显的量效关系,随着药物剂量的增加麻醉的作用时间逐渐延长,并且本申请化合物在浓度为 0.3 mmol/L 时,在大鼠皮下浸润模型中依然能够产生大于 24 小时的局部麻醉作用,且局麻效果能够恢复。

测试例 3、本申请化合物神经病理损伤评估

10 选取实施例化合物 3、4、5、24、25、26、28、30、36、38、39,盐酸左布比卡因阳性对照组,溶媒对照组分别给予完全适应实验环境的 190~210 克体重的 SD 大鼠(雌雄各半)受试大鼠,每组 8 只。

给药浓度:以生理盐水为溶剂,2mg/mL 盐酸左布比卡因,本申请化合物两种浓度,分别为 0.6mg/mL、0.2mg/mL,溶媒对照组:生理盐水。

15 每只大鼠给药注射的体积为 1.0mL,注射于大鼠坐骨神经附近。在坐骨神经注射后第 7 天和第 14 天,将实验大鼠异氟醚麻醉下心脏注射盐酸左布比卡因安乐死。取注射部位坐骨神经约 1.5cm,保存于 10%甲醛溶液中 48h,HE 染色并切成 5μm 厚度的切片。

20 选取实施例制备的化合物 3、4、5、24、25、26、28、30、36、38、39,盐酸左布比卡因阳性对照组,溶媒对照组分别给予完全适应实验环境的 190~210 克体重的 SD 大鼠(雌雄各半)受试大鼠,每组 8 只。

给药浓度:以生理盐水为溶剂,2mg/mL 盐酸左布比卡因,本申请化合物两种浓度,分别为 0.6 mg/mL、0.2mg/mL,溶媒对照组:生理盐水

25 每只大鼠给药注射的注射体积为 0.5 mL,注射于大鼠背部皮下。在皮下注射后第 7 天和第 14 天,将实验大鼠异氟醚麻醉下心脏注射盐酸左布比卡因安乐死。取注射部位皮肤组织,保存于 10% 甲醛溶液中 48h,HE 染色并切成 5μm 厚度的切片。

神经病理损伤评估结果显示:实施例化合物与盐酸左布比卡因阳性对照组、溶媒对照组相比,在神经损伤、血管增生、脱髓鞘程度、肌肉炎症、结缔组织炎症程度方面都没有

显著差异，具有良好的安全性。

测试例 4、本申请化合物单次给药毒性研究

选取实施例化合物 3、4、5 给予完全适应实验环境的 190-210 克体重的 SD 受试大鼠，每组 4 只。

5 给药剂量：以生理盐水为溶剂，本申请化合物 3、4、5，的给药剂量为 6mg/kg

给药方式：每只大鼠按照 1mL/kg 给药体积进行大鼠尾静脉

选取实施例化合物 3、4、5，盐酸左布比卡因阳性对照组分别给予完全适应实验环境的 190~210 克体重的 SD 受试大鼠，每组 4 只。

给药剂量：以生理盐水为溶剂，本申请化合物 3、4、5 的剂量为 100mg/kg

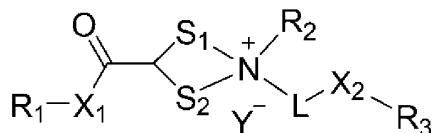
10 给药方式：每只大鼠按照 5mL/kg 给药体积进行大鼠皮下注射

结果显示：按照尾静脉 6 mg/kg、皮下 100mg/kg 的剂量给予本申请化合物后大鼠无明显异常，行为表现活跃，与正常的大鼠无明显差异。

15 虽然本申请所揭露的实施方式如上，但所述的内容仅为便于理解本申请而采用的实施方式，并非用以限定本申请。任何本申请所属领域内的技术人员，在不脱离本申请所揭露的精神和范围的前提下，可以在实施的形式及细节上进行任何的修改与变化，但本申请的保护范围，仍须以所附的权利要求书所界定的范围为准。

权 利 要 求 书

1. 一种环状季铵盐化合物，如式 (I) 所示，或其立体异构体、溶剂化物：



(I)

其中：

- 5 R_1 为芳烃基，杂芳基，或者与 X_1 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基；
 R_2 选自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-12} 环烷基；
 R_3 为芳烃基，杂芳基，杂环烷基，或者与 X_2 一起形成稠合的氮杂环烷基；
 X_1 选自 O、S 和 NR_4^A ，其中 R_4^A 为氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、或 R_4^A 和与其相连的 N 以及 R_1 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基；
10 X_2 选自 O、S 和 NR_4^B ，其中 R_4^B 为氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、或 R_4^B 和与其相连的 N 以及 R_3 一起形成稠合的氮杂环烷基；
L 选自 C_{1-8} 亚烷基；
 S_1 、 S_2 各自独立地选自键和 C_{1-6} 亚烷基，并规定， S_1 和 S_2 不同时为键；
Y 代表药学上可接受的阴离子。
- 15 2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：
- R_1 为芳烃基，杂芳基，或者与 X_1 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基；
这里，所述芳烃基、所述杂芳基、所述未稠合的氮杂环烷基或所述稠合的氮杂环烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、卤素、羟基、氨基、硝基、
20 酯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；和/或
- R_2 选自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-12} 环烷基，其中所述 C_{1-8} 烷基或 C_{3-12} 环烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、
氨基；和/或
- R_3 为芳烃基，杂芳基，杂环烷基，或者与 X_2 一起形成稠合的氮杂环烷基；其中，任
25 选地，所述芳烃基、所述杂芳基、所述杂环烷基、所述稠合的氮杂环烷基被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、磺酰基、巯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、任选取代的芳烃基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基；这里，所述任选取代的芳烃基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环
30 烷基分别是指未被取代的芳烃基、未被取代的杂芳基、未被取代的杂环烷基，或者被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；和/或
- X_1 选自 O、S 和 NR_4^A ，其中 R_4^A 为氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷

基、或者 R_4^A 和与其相连的 N 以及 R_1 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；和/或

5 X_2 选自 O、S 和 NR_4^B ，其中 R_4^B 为氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、或者 R_4^B 和与其相连的 N 以及 R_3 一起形成稠合的氮杂环烷基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；和/或

L 选自 C_{1-8} 亚烷基，其中，所述 C_{1-8} 亚烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、单 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基；和/或

10 S_1 、 S_2 各自独立地选自键和 C_{1-6} 亚烷基，其中，所述 C_{1-6} 亚烷基主链上任选地含有 1 个杂原子，所述杂原子选自 O、S 和 NR_5 ，其中 R_5 为氢或氘；并规定， S_1 和 S_2 不同时为键。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中， R_1 为苯基或萘基；所述苯基或萘基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、卤素、羟基、氨基、硝基、酯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

或者， R_1 为苯基，所述苯基任选地被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基；

20 或者， R_1 为苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-羟基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3-硝基苯基、2,6-二氟苯基、3-氯-2-甲基苯基、2,3-二氯苯基、4-羟基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、或 2,4,6-三氟苯基，优先地为 2,6-二甲基苯基。

25 4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中， R_2 为 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 环烷基；所述 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 环烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基；

30 或者， R_2 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、环丙基、环丁基、环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基、正辛基、或正庚基，优选地，为乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正辛基、或正庚基；更优选地，为正丁基。

35 5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中， R_3 为芳烃基、杂芳基、三元至八元杂环烷基、或者与 X_2 一起形成稠合的氮杂环烷基，其中所述芳烃基、杂芳基、三元至八元杂环烷基、所述稠合的氮杂环烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、磺酰基、巯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、任选取代的苯基；这里，所述任选取代的苯基是指未被取代的苯基，或者被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基；所述稠合的氮杂环烷基是被苯基或杂芳基稠合的；

40 或者， R_3 为苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-羟基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、3-羟基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-羟基苯基、4-

三氟甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二羟基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二羟基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三氟苯基、2-氨基-5-氟苯基、2-异丙基-5-甲基苯基、4-氟基苯基、4-乙氧基苯基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-磺酸基苯基,或者 R_3 与 X_2 一起形成稠合的吡啶基、稠合的咪唑基或稠合的吡咯烷基,这里,所述稠合的吡啶基、稠合的咪唑基或稠合的吡咯烷基被如下基团稠合:苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基;而且,所述稠合的吡啶基、稠合的咪唑基或稠合的吡咯烷基任选地被以下一个或多个基团所取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基、取代的苯基;

或者, R_3 为苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、2-氨基-5-氟苯基、2-异丙基-5-甲基苯基、4-氟基苯基、4-乙氧基苯基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-磺酸基苯基、4-羟基苯基;或 R_3 与 X_2 一起形成咪唑并咪唑基、噻吩并咪唑基、或吡咯并咪唑基,任选地,所述咪唑并咪唑基、噻吩并咪唑基、或吡咯并咪唑基被以下一个或多个基团所取代:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中, L 选自 C_{3-6} 亚烷基;其中,所述 C_{3-6} 亚烷基任选地被以下一个或多个基团取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氟基、氨基、酯基、硝基、单 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基;

或者, L 选自: $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_2CHCH_3(CH_2)_2-$,优先地,为 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中: L 不为 C_3 亚烷基。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R_1 为芳烃基,杂芳基,或者与 X_1 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基;这里,所述芳烃基、所述杂芳基、所述未稠合的氮杂环烷基或所述稠合的氮杂环烷基任选地被以下一个或多个基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氟基、卤素、羟基、氨基、硝基、酯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基;所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的;和/或

R_2 选自 C_{1-8} 烷基或 C_{3-12} 环烷基,其中所述 C_{1-8} 烷基或 C_{3-12} 环烷基任选地被以下一个或多个基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氟基、氨基;和/或

R_3 为芳烃基,杂芳基,杂环烷基,或者与 X_2 一起形成稠合的氮杂环烷基;其中,任选地,所述芳烃基、所述杂芳基、所述杂环烷基、所述稠合的氮杂环烷基被以下一个或多个基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氟基、氨基、 C_{1-6} 烷基酯基、酯基、硝基、磺酰基、巯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、任选取代的芳烃基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基,任选地,相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环;这里,所述任选取代的芳烃基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基分别是指未被取代的芳烃基、未被取代的杂芳基、未被取代的杂环烷基,或者被以下一个或多个基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氟基、氨基、 C_{1-6} 烷基酯基、酯基、硝基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔

基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；和/或

X_1 选自 O、S 和 NR_1^A ，其中 R_1^A 为氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、或者 R_1^A 和与其相连的 N 以及 R_1 一起形成未稠合的氮杂环烷基或稠合的氮杂环烷基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；和/或

- 5 X_2 选自 O、S 和 NR_1^B ，其中 R_1^B 为氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、或者 R_1^B 和与其相连的 N 以及 R_3 一起形成稠合的氮杂环烷基；所述稠合的氮杂环烷基是被芳烃基或杂芳基稠合的；和/或

- 10 L 选自 C_{1-8} 亚烷基，其中，所述 C_{1-8} 亚烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、酯基、硝基、单 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基；并规定 L 不为 C_3 亚烷基；和/或

S_1 、 S_2 各自独立地选自键和 C_{1-6} 亚烷基，其中，所述 C_{1-6} 亚烷基主链上任选地含有 1 个杂原子，所述杂原子选自 O、S 和 NR_5 ，其中 R_5 为氢或氘，并规定， S_1 和 S_2 不同时为键。

- 15 9. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中， R_1 为苯基或萘基；所述苯基或萘基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、卤素、羟基、氨基、硝基、酯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

- 20 或者， R_1 为苯基，所述苯基任选地被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基；

- 25 或者， R_1 为苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-羟基苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二乙基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3-硝基苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二溴苯基、3-氯-2-甲基苯基、2,3-二氯苯基、4-羟基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、或 2,4,6-三氟苯基，优先地为 2-甲基苯基、4-氟苯基、2,6-二溴苯基、2,6-二乙基苯基、或 2,6-二甲基苯基，更优选地为 2,6-二甲基苯基。

- 30 10. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中， R_2 为 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 环烷基；所述 C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 环烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基；

- 35 或者， R_2 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、4-甲基戊基、正己基、环丙基、环丁基、环丙甲基、环丁甲基、环戊甲基、正辛基、或正庚基，优选地，为乙基、正丙基、正丁基、异丁基、正戊基、4-甲基戊基、正己基、正辛基、或正庚基；更优选地，为正丁基、异丁基、或 4-甲基戊基，特别优选地为正丁基。

- 40 11. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中， R_3 为芳烃基、杂芳基、三元至八元杂环烷基、或者与 X_2 一起形成稠合的氮杂环烷基，其中所述芳烃基、杂芳基、三元至八元杂环烷基、所述稠合的氮杂环烷基任选地被以下一个或多个基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、酯基、硝基、磺酰基、巯基、单 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、任选取代的苯基，任选地，相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环；这里，所述任选取代的苯基是指未被取代的苯基，或者被以下一个或多个基团取代：

C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、羟基、氨基、氨基、酯基、硝基、单 C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基；所述稠合的氮杂环烷基是被苯基或杂芳基稠合的；

或者，R₃ 为苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-羟基苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、3-羟基苯基、3-氨基苯基、3-三氟甲基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-羟基苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二羟基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氟苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二羟基苯基、2,4,6-三甲苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三氟苯基、2-氨基-5-氟苯基、2-异丙基-5-甲基苯基、4-氨基苯基、4-乙氧基苯基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-磺酸基苯基、2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基、萘基、或 6-乙酰基萘-2-基，或者 R₃ 与 X₂ 一起形成稠合的吡啶基、稠合的哌嗪基或稠合的吡咯烷基，这里，所述稠合的吡啶基、稠合的哌嗪基或稠合的吡咯烷基被如下基团稠合：苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基；而且，所述稠合的吡啶基、稠合的哌嗪基或稠合的吡咯烷基任选地被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基、取代的苯基；

或者，R₃ 为苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、3-氨基苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氟苯基、2-氨基-5-氟苯基、2-异丙基-5-甲基苯基、4-氨基苯基、4-乙氧基苯基、2,6-二叔丁基-4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-磺酸基苯基、4-羟基苯基、2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基、或 6-乙酰基萘-2-基；或 R₃ 与 X₂ 一起形成咪唑并哌嗪基、噻吩并哌嗪基、或吡咯并哌嗪基，任选地，所述咪唑并哌嗪基、噻吩并哌嗪基、或吡咯并哌嗪基被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，L 选自 C₃₋₆ 亚烷基；其中，所述 C₃₋₆ 亚烷基任选地被以下一个或多个基团取代：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、羟基、氨基、氨基、酯基、硝基、单 C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基；并规定 L 不为 C₃ 亚烷基；

或者，L 选自：-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₂CHCH₃(CH₂)₂-，优先地，为-(CH₂)₄-或-(CH₂)₅-。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，X₁ 为 O、NH、NCH₃、NCH₂CH₃、或 N(CH₂)₂CH₃，优选地，X₁ 为 NH。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，X₂ 为 O、NH、NCH₃、NCH₂CH₃ 或 N(CH₂)₂CH₃，或者 X₂ 与 R₃ 一起形成稠合的吡啶基、稠合的哌嗪基或稠合的吡咯烷基，这里，所述稠合的吡啶基、稠合的哌嗪基或稠合的吡咯烷基被如下基团稠合：苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基；而且，所述稠合的吡啶基、稠合的哌嗪基或稠合的吡咯烷基任选地被以下一个或多个基团所取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基、取代的苯基；

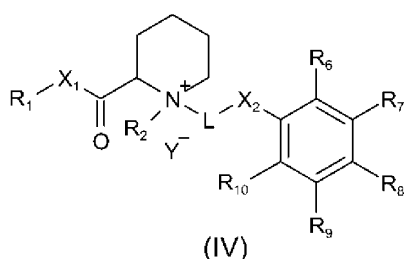
优选地，X₂ 为 O 或 NH，或者 X₂ 与 R₃ 一起形成咪唑并哌嗪基、噻吩并哌嗪基、或

吡咯并哌嗪基, 任选地, 所述咪唑并哌嗪基、噻吩并哌嗪基、或吡咯并哌嗪基被以下一个或多个基团所取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、氟、氯、溴、碘、羟基、氨基、硝基、甲酯基、乙酯基、苯基。

15. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, S_1 、 S_2 之一为键时, 另外一个为 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 或 $-(CH_2)_6-$ 。

16. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, Y^- 为卤素阴离子、硫酸根、醋酸根、酒石酸根、对甲苯磺酸根、甲磺酸根、或枸橼酸根, 优选地, 为 Cl^- 、 Br^- 、 CH_3COO^- ; 更优选为 Br^- 。

17. 根据权利要求 1 至 6、13 至 16 中任一项所述的化合物, 其中, 所述式(I)的化合物为式(IV)化合物:



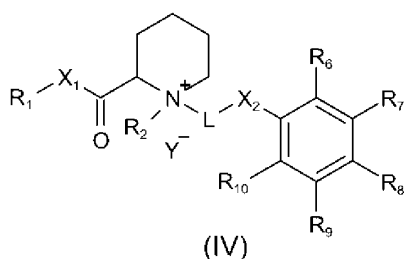
其中, X_1 选自 NR_4^A , 其中 R_4^A 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_1 为 NH ;

15. X_2 选自 O 、 S 和 NR_4^B , 其中 R_4^B 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基; 优选 X_2 为 O 、 NH 、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 、或 $N(CH_2)_2CH_3$, 更优选 X_2 为 O 或 NH ;

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

R_1 、 R_2 、 L 和 Y^- 如权利要求 1 至 6、13 至 16 中任一项中式 (I) 所定义的。

18. 根据权利要求 7 至 12 中任一项所述的化合物, 其中, 所述式(I)的化合物为式(IV)化合物:



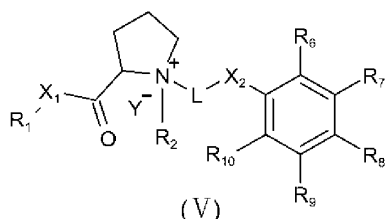
其中, X_1 选自 NR_4^A , 其中 R_4^A 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_1 为 NH ;

25. X_2 选自 O 、 S 和 NR_4^B , 其中 R_4^B 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基; 优选 X_2 为 O 、 NH 、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 、或 $N(CH_2)_2CH_3$, 更优选 X_2 为 O 或 NH ;

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 任选地, 相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环;

R_1 、 R_2 、 L 和 Y^- 如权利要求7至12中任一项中式(I)所定义的。

19. 根据权利要求1至6、13至16中任一项所述的化合物, 其中, 所述式(I)的化合物为式(V)化合物:



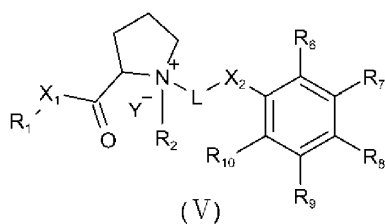
5 其中, X_1 选自 NR_1^A , 其中 R_1^A 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_1 为NH;

X_2 选自O、S和 NR_2^B , 其中 R_2^B 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_2 为O、NH、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 、或 $N(CH_2)_2CH_3$, 更优选 X_2 为O、NH;

10 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

R_1 、 R_2 、 L 和 Y^- 如权利要求1至6、13至16中任一项中式(I)所定义的。

20. 根据权利要求7至12中任一项所述的化合物, 其中, 所述式(I)的化合物为式(V)化合物:



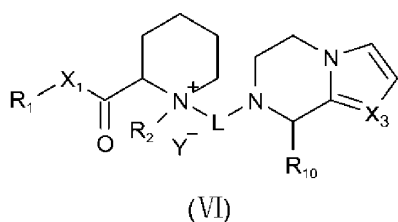
15 其中, X_1 选自 NR_1^A , 其中 R_1^A 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_1 为NH;

X_2 选自O、S和 NR_2^B , 其中 R_2^B 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_2 为O、NH、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 、或 $N(CH_2)_2CH_3$, 更优选 X_2 为O、NH;

20 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 任选地, 相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环;

R_1 、 R_2 、 L 和 Y^- 如权利要求7至12中任一项中式(I)所定义的。

21. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物, 其中, 所述式(I)的化合物为式(VI)化合物:



25

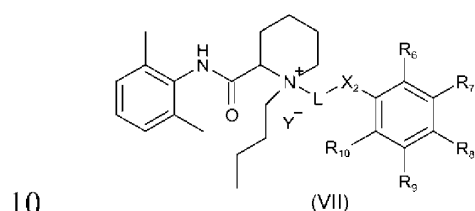
其中, X_1 选自 NR_1^A , 其中 R_1^A 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_1 为 NH ;

X_3 选自 C 或 N ;

- 5 R_{10} 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、芳烃基, 其中所述芳烃基可任选地被以下一个或多个基团取代: 氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

R_1 、 R_2 、 L 和 Y^- 如权利要求 1 至 16 中任一项中式 (I) 所定义的。

22. 根据权利要求 1 至 6、13 至 16 中任一项所述的化合物, 其中, 所述式(I)的化合物为式(VII)化合物:

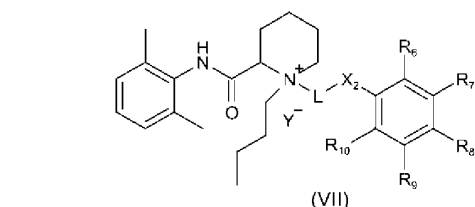


其中, X_2 选自 O 、 S 和 NR_1^B , 其中 R_1^B 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_2 为 O 、 NH 、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 或 $N(CH_2)_2CH_3$, 更优选 X_2 为 O 或 NH ;

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基;

- 15 L 和 Y^- 如权利要求 1 至 6、13 至 16 中任一项中式 (I) 所定义的。

23. 根据权利要求 7 至 12 中任一项所述的化合物, 其中, 所述式(I)的化合物为式(VII)化合物:

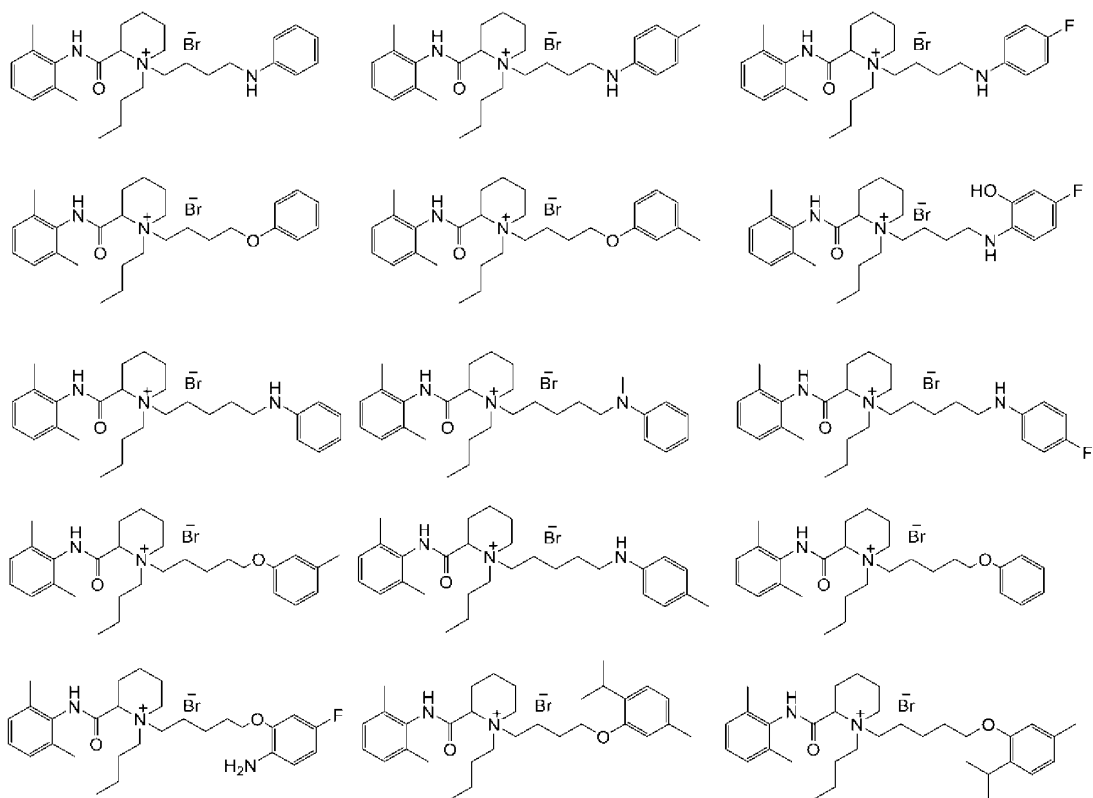


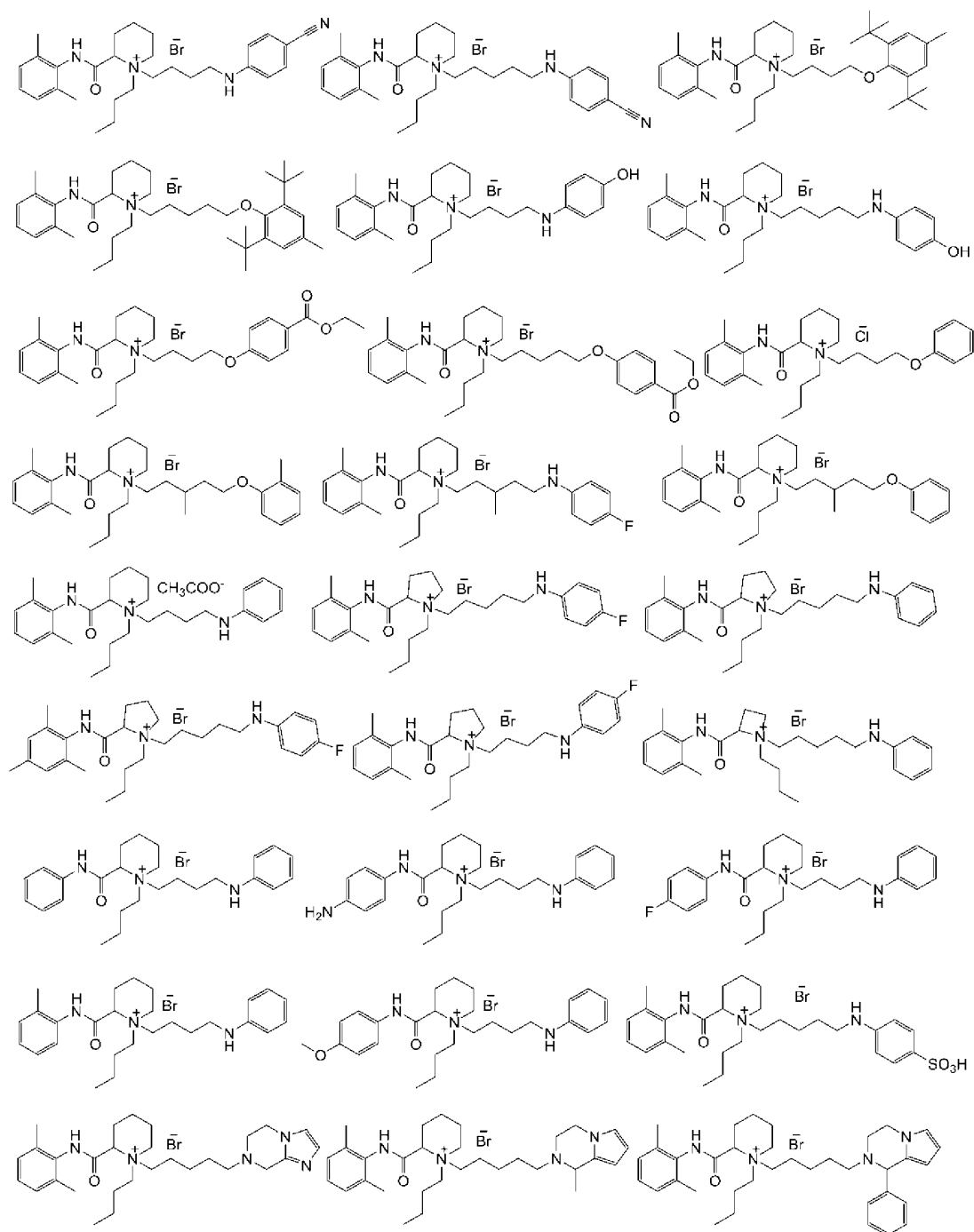
其中, X_2 选自 O 、 S 和 NR_1^B , 其中 R_1^B 为氢、氟、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 优选 X_2 为 O 、 NH 、 NCH_3 、 NCH_2CH_3 或 $N(CH_2)_2CH_3$, 更优选 X_2 为 O 或 NH ;

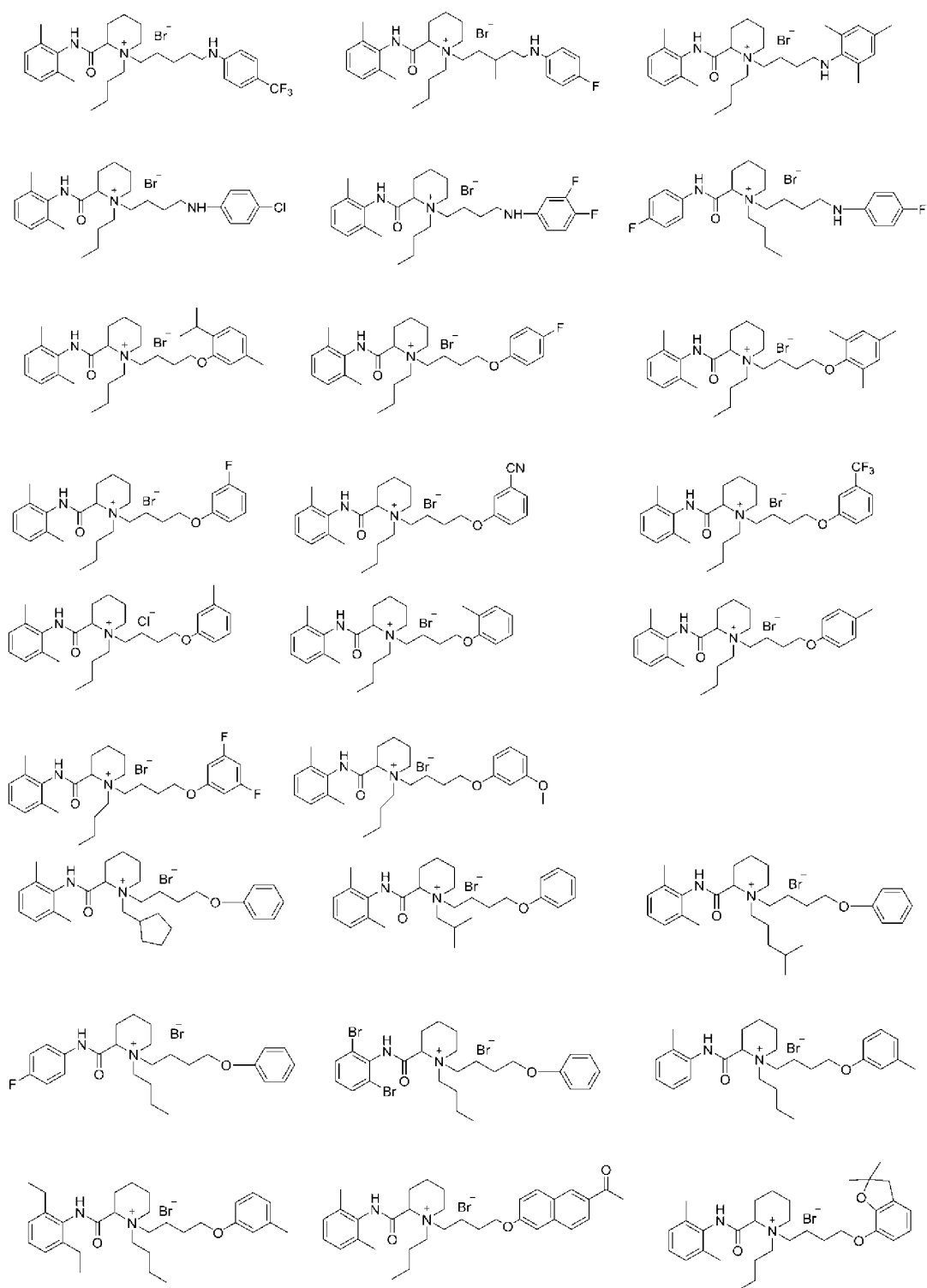
R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立的选自氢、氟、氯、溴、碘、羟基、氰基、硝基、氨基、酯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 任选地, 相邻两个取代基及其所附接的原子一起形成环;

L 和 Y^- 如权利要求 7 至 12 中任一项中式 (I) 所定义的。

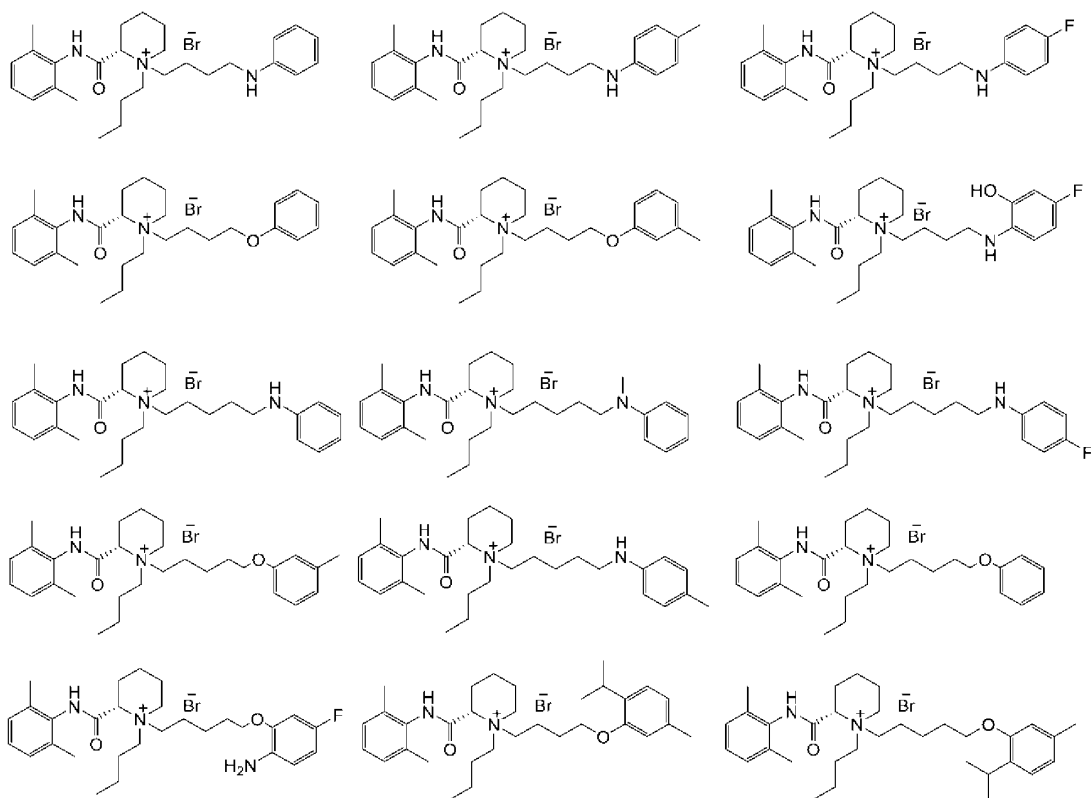
- 25 24. 根据权利要求 1 所述的化合物选自下列化合物中一种:

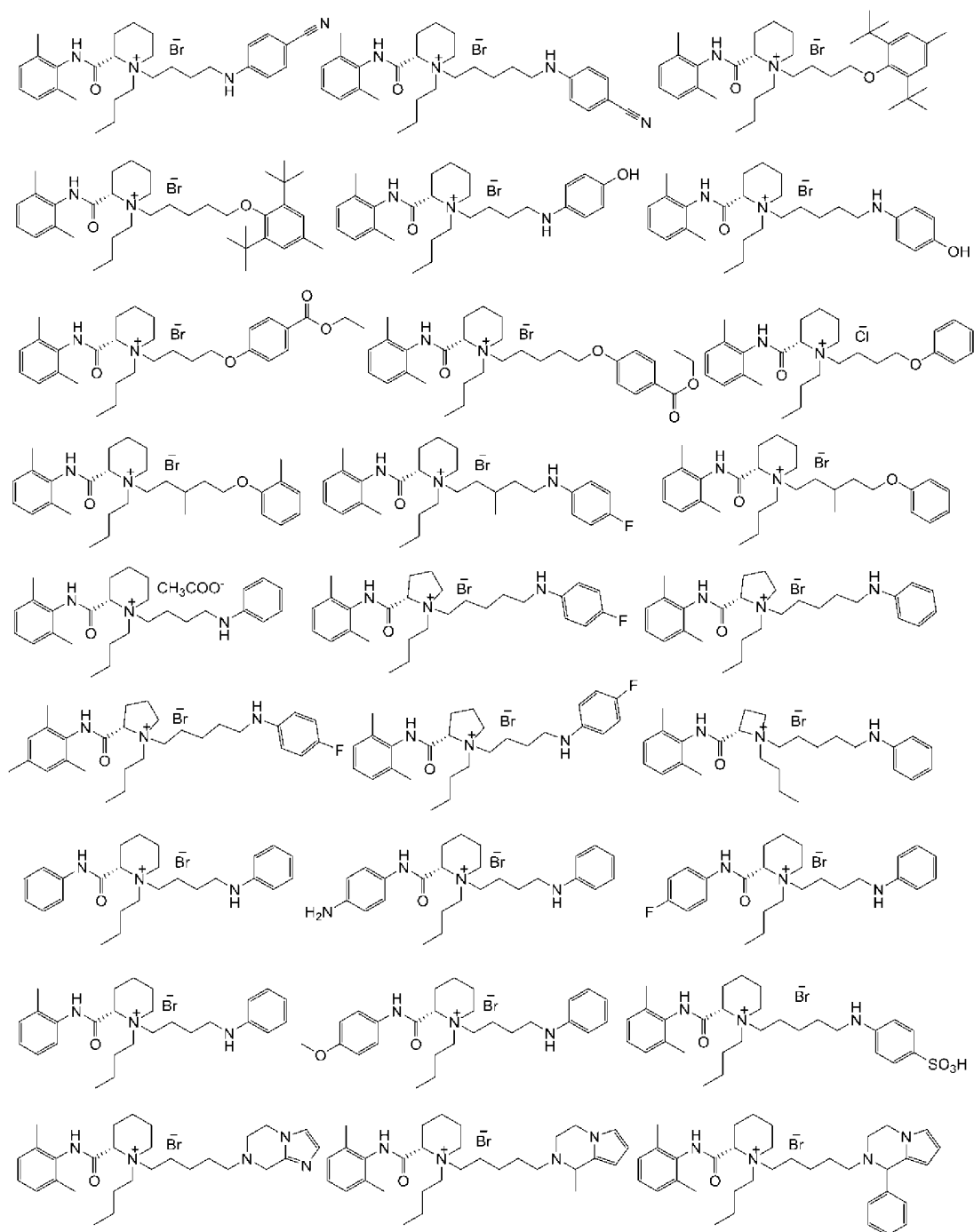


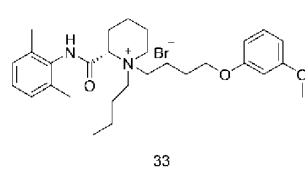
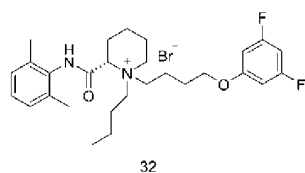
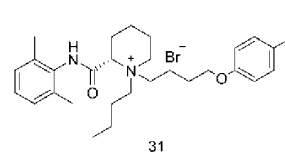
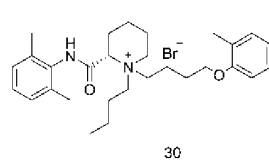
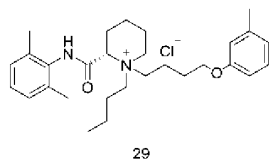
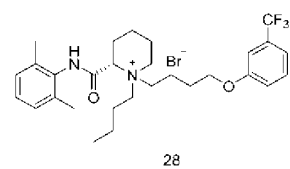
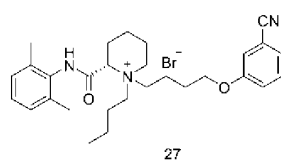
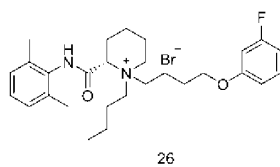
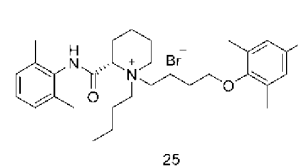
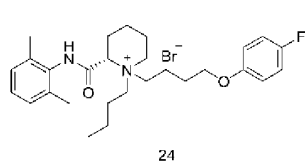
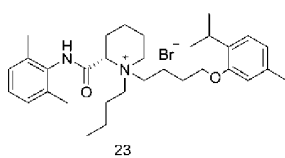
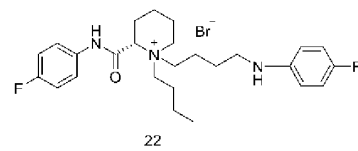
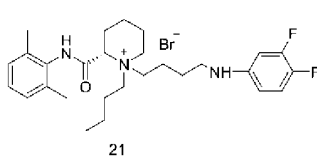
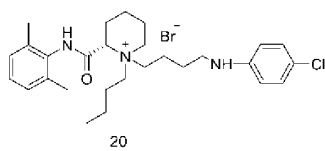
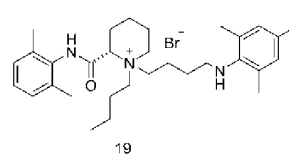
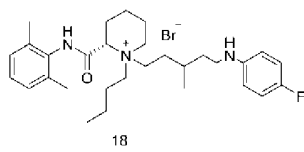
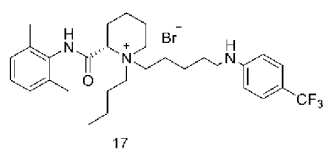


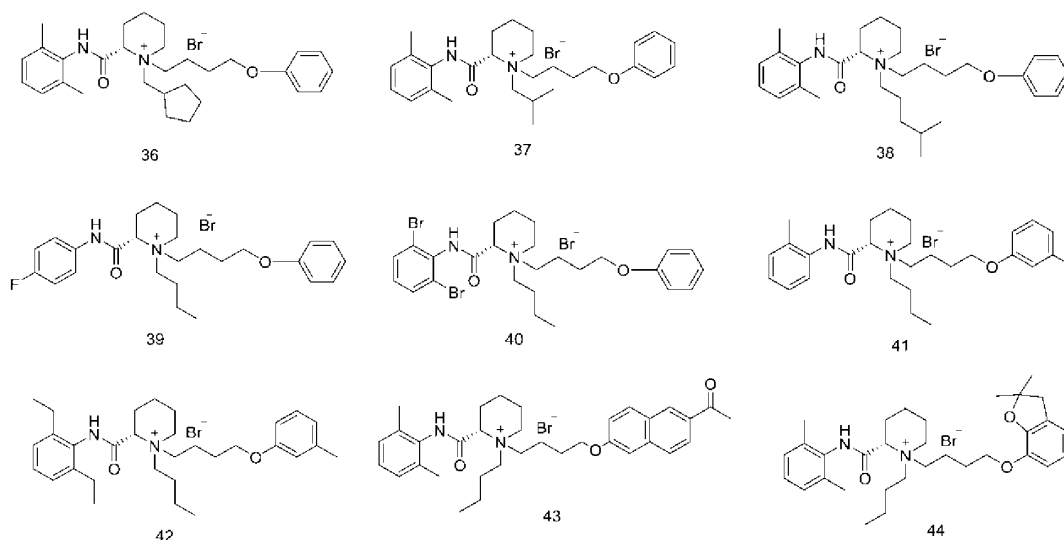


25. 根据权利要求 24 所述的化合物选自下列化合物中一种:

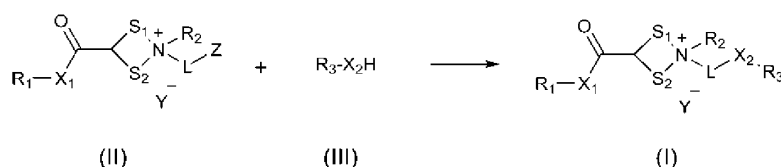








26. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或溶剂化物的制备方法, 所述的制备方法包括如下步骤:



5 式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应, 得到化合物 (I);

这里, 式 (II) 中 Z 为吸电子的离去基团, 式 (II) 和式 (III) 中基团定义同式 (I)。

27. 一种药物组合物, 包含权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其溶剂化物以及药学上可接受的载体赋形剂或稀释剂。

28. 权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其溶剂化物, 或权利要求 10 要求 27 所述的药物组合物, 用于制备局部麻醉或镇痛的药物中的用途。

29. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中所述的局部麻醉为传导麻醉、表面麻醉或浸润麻醉; 所述镇痛适用的疼痛为慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛或特发性疼痛。

30. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中, 所述药物的施用方式为经皮、皮下、皮内、15 肌肉内、神经附近、骨髓内、脊髓内、硬膜外腔、静脉内、或滴眼等经粘膜途径局部的给药。

31. 一种局部麻醉或镇痛的方法, 对此有需要的个体施用治疗有效量的权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物或其立体异构体或其溶剂化物, 或权利要求 27 所述的药物组合物。

32. 根据权利要求 31 所述的方法, 所述施用的方式为经皮、皮下、皮内、肌肉内、20 神经附近、骨髓内、脊髓内、硬膜外腔、静脉内、或滴眼等经粘膜途径局部的给药。