



(10) 申请公布号 CN 118973997 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 15

(21) 申请号 202380031405.9

(22) 申请日 2023.04.04

(30) 优先权数据

22382317.0 2022.04.04 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/058848 2023.04.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/194382 EN 2023.10.12

(71) 申请人 塔拉品牌欧洲有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 N·阿哈玛

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 张慧 杨思捷

(51) Int.Cl.

C07C 57/20 (2006.01)

C07C 59/01 (2006.01)

C07C 211/20 (2006.01)

C07C 217/08 (2006.01)

A61K 8/41 (2006.01)

权利要求书3页 说明书18页

(54) 发明名称

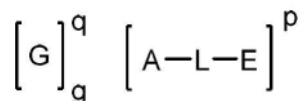
化妆品盐

(57) 摘要

本文公开了式(I)的盐:其中q是+或-;p是2+, +, -或2-;g是1或2;G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$ 和二烯丙基铵基团,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;L是直链 C_{1-15} 烷基,其中一个或多个 CH_2 基团独立被 $-(CH_2-O-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 、 $C=O$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 NR^1- 替代,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基;A选自 NR_3^{2+} 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 和 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;E选自 NR_2^3 、 NR_3^3+ 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$ 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;限制条件为,A和E的总电荷不是0,并且限制条件为,式I的盐的总电荷呈中性。进一步公开了包含式I的盐的化妆品制剂以及此类盐或制剂作为护发产

品的用途。 $[G]_g^q [A-L-E]_p^p$ (III)

1. 一种式I的盐



I

其中

q是+或-；

p是2+、+、-或2-；

g是1或2；

G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$ 和二烯丙基铵基团,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基；

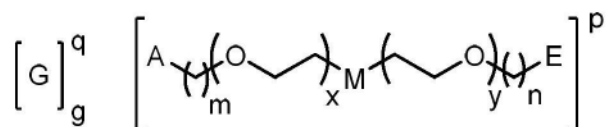
L是直链 C_{1-15} 烷基,其中一个或多个 CH_2 基团独立被 $-(CH_2-O-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 、 $C=O$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^1-$ 替代,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基；

A选自 NR_3^{2+} 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 和 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基；

E选自 NR_3^3 、 NR_3^{3+} 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$ 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基；

限制条件为,A和E的总电荷不是0,并且限制条件为,所述式I的盐的总电荷呈中性。

2. 根据权利要求1所述的盐,其具有式II



II

其中

q是+或-；

p是2+、+、-或2-；

g是1或2；

G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基、和 $(CH_2=CH-CH_2)_i NR_{(4-i)}^4$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基；

A选自 NR_3^{2+} 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基；

E选自 NR_3^3 、 NR_3^{3+} 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$ 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基；

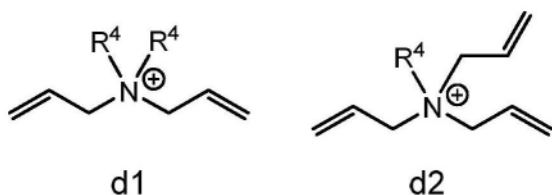
M选自O、S、NH和 NR^1 ,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基；

m和n独立选自1、2和3；

x和y独立选自0、1和2；

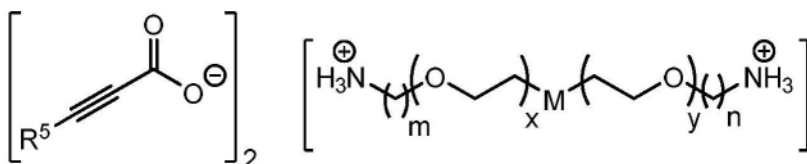
限制条件为,A和E的总电荷不是0,并且限制条件为,所述式I的盐的总电荷呈中性。

3. 根据权利要求1或2所述的盐,其中所述二烯丙基铵基团是式d1或式d2的部分,



其中R⁴每次出现时独立选自H、直链或支链C₁₋₆烷基。

4. 根据权利要求1所述的盐,其具有式III



III

其中

M选自O、S和NR⁶,其中R⁶选自H、直链或支链C₁₋₆烷基;

R⁵每次出现时独立选自H、直链或支链C₁₋₆烷基;

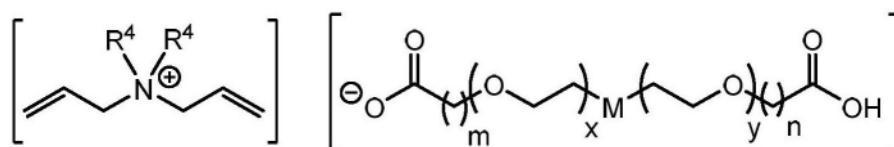
m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2。

5. 根据权利要求4所述的盐,其中R⁵是H,并且M是O。

6. 根据权利要求4或5所述的盐,其中m和n独立选自2或3,其中优选地,m和n均选自2或3。

7. 根据权利要求1所述的盐,其具有式IV



IV

其中

M选自O、S和NR⁶,其中R⁶选自H、直链或支链C₁₋₆烷基;

R⁴每次出现时独立选自H、直链或支链C₁₋₆烷基;

m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2。

8. 根据权利要求7所述的盐,其中R⁴是H,并且M是O。

9. 根据权利要求8或7所述的盐,其中m和n独立选自1和2。

10. 根据权利要求2-9中任一项所述的盐,其中m等于n,并且任选地,x等于y。

11. 化妆品制剂,其包含至少一种根据前述权利要求中任一项所述的盐。

12. 根据权利要求11所述的化妆品制剂,其进一步包含至少一种选自以下的化妆品添加剂:表面活性剂、油组分、乳化剂、珠光蜡、稠度增强剂、增稠剂、富脂剂、稳定剂、聚合物、

硅酮化合物、脂肪、蜡、卵磷脂、磷脂、紫外光防护因子、保湿剂、生物源试剂、抗氧化剂、除臭剂、止汗剂、去头屑剂、成膜剂、溶胀剂、驱虫剂、美黑剂、酪氨酸抑制剂(脱色剂)、水溶助长剂、增溶剂、防腐剂、芳香油和染料、以及其混合物。

13. 根据权利要求11-12中任一项所述的化妆品制剂,其进一步包含载体,优选选自水、C(2-6)-醇、C(1-10)多元醇、以及油组分的载体。

14. 根据权利要求1-10中任一项所述的盐用于生产化妆品制剂、优选护发产品的用途。

15. 用于处理诸如头发之类的角蛋白材料的方法,所述方法包括将根据权利要求1-10中任一项所述的盐或根据权利要求11-13中任一项所述的化妆品制剂施用于所述角蛋白材料。

化妆品盐

[0001] 公开领域

本公开涉及盐及其化妆品制剂、及其作为护发产品的用途。进一步公开的是用于处理角蛋白材料(例如头发)的方法。

[0002] 公开背景

人类头发具有高度有组织但复杂的结构。它由嵌入皮肤中的毛囊和伸出皮肤外的毛干组成。头发通常由两层或三层组成。最外层是角质层,中间层是皮质,并且在一些情况下,存在着由浓集细胞和/或空腔组成的中央髓质区。人类头发的大部分质量由称为巨原纤维的纤维结构组成,每一根巨原纤维由通过基质蛋白结合在一起的微原纤维组成。蛋白质占人类头发65-95重量%,占优势的角蛋白是一种纤维状螺旋蛋白,特别富含氨基酸半胱氨酸,其巯基可以形成二硫键交联,为整体头发结构增加刚性和抗性。

[0003] 存在着对头发的各种处理,例如漂白、染色、拉直和长效卷发,在此期间,头发可能由于实现所期望的变化所需的化学品而变得受到过度处理或损伤。例如,一些已知的头发拉直过程由使用碱性拉直剂的处理组成。高pH(9.0-14.0)导致头发溶胀,这使得碱性试剂渗透入头发纤维中,碱性试剂在头发纤维中与角蛋白反应,并导致存在于角蛋白中的二硫键断裂并重排,使得头发被拉伸。除了化学品引起的损伤之外,诸如频繁和/或高温(处理)或环境暴露之类的物理处理也可能产生头发质地方面的变化,并导致进一步通常为永久性的损伤。

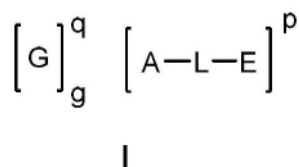
[0004] 公开概述

将高度合意的是,能够避免、最小化、减轻或修复在那些头发处理过程期间发生的任何此类损伤,并且尤其是能够恢复二硫键,以恢复并改善头发质量、强度和质地。

[0005] 本公开的一个目的在于推进头发修复的现有技术。本公开的另一个目的在于提供用作护发产品的盐和制剂,其优选能够交联巯基部分。待交联的巯基部分可以例如通过由物理或化学头发处理产生的二硫键的断裂来形成。本公开的另一个目的在于使用本发明的连接基来增强头发中二硫键的恢复。

[0006] 申请人已经开发了能够交联巯基部分,从而模拟二硫键的巯基反应性交联剂。待交联的巯基部分可以例如产生自二硫键(例如由物理或化学头发处理产生)的在先断裂。通过交联巯基部分,本文公开的巯基反应性交联剂有效地实现了二硫键的恢复。

[0007] 在第一方面,本公开涉及式I的盐



其中

q是+或-;

p是2+、+、-或2-;

g是1或2;

G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$ 和二烯丙基铵基团,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

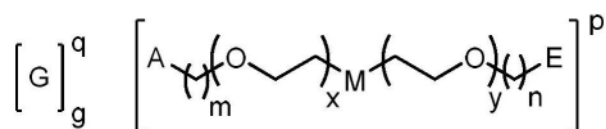
L是直链 C_{1-15} 烷基,其中一个或多个 CH_2 基团独立被 $-(CH_2-O-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 、 $-C=O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^1-$ 替代,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基;

A选自 NR_3^{2+} 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 和 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

E选自 NR_2^3 、 NR_3^{3+} 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$ 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

限制条件为,A和E的总电荷不是0,并且限制条件为,式I的盐的总电荷呈中性。

[0008] 在一些实施方案中,本公开涉及式II的盐



II

其中

q是+或-;

p是2+、+、-或2-;

g是1或2;

G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$ 和 $(CH_2=CH-CH_2)_i NR_{(4-i)}^{4+}$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

A选自 NR_3^{2+} 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

E选自 NR_2^3 、 NR_3^{3+} 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$ 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

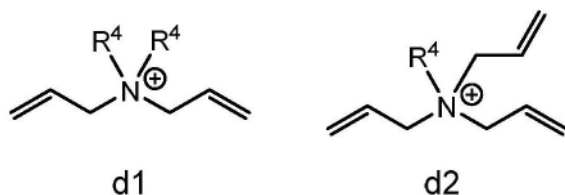
M选自O、S、NH和 NR^1 ,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基;

m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2;

限制条件为,A和E的总电荷不是0,并且限制条件为,式I的盐的总电荷呈中性。

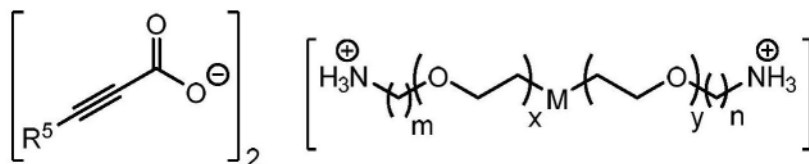
[0009] 在式I或式II的盐的一些实施方案中,二烯丙基铵基团是式d1或式d2的部分



其中 R^4 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。

[0010] 在式I或式II的盐的一些实施方案中,G选自 $R^5C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5C\equiv C-S(=O)_2S^-$ 和 $(CH_2=CH_2CH_2)_iNR^4_r$ ⁺,其中i选自2和3,对r进行选择,以致i和r的和是4, R^5 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基,并且 R^4 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I或式II的盐的一些实施方案中,G选自 $R^5C\equiv C-CO_2^-$ 和 $(CH_2=CH_2CH_2)_iNH_{(4-i)}^+$,其中i选自2和3, R^5 选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I或式II的盐的一些实施方案中,G选自 $HC\equiv C-CO_2^-$ 和 $(CH_2=CH_2CH_2)_2NH_2^+$ 。

[0011] 在一些实施方案中,本公开涉及式III的盐



III

其中

M选自O、S和 NR^6 ,其中 R^6 选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

R^5 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

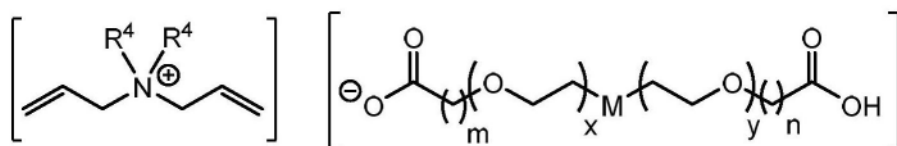
m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2。

[0012] 在式III的盐的一些实施方案中, R^5 是H,并且M是O。

[0013] 在式III的盐的一些实施方案中,m和n独立选自2或3。在式III的盐的优选实施方案中,m和n均选自2或3。

[0014] 在一些实施方案中,本公开涉及式IV的盐



IV

其中

M选自O、S和 NR^6 ,其中 R^6 选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

R^4 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2。

[0015] 在式IV的盐的一些实施方案中, R^4 是H,并且M是O。

[0016] 在式IV的盐的一些实施方案中,m和n独立选自1和2。

[0017] 在式II、式III或式IV的盐的一些实施方案中,m等于n。在式II、式III或式IV的盐的一些实施方案中,m等于n,并且x等于y。在式II、式III或式IV的盐的一些实施方案中,m等于n,并且x与y不同。

[0018] 在第二方面,本公开涉及化妆品制剂,其包含至少一种根据本文描述的实施方案中任意种的盐。

[0019] 在化妆品制剂的一些实施方案中,化妆品制剂进一步包含至少一种选自以下的化妆品添加剂:表面活性剂、油组分、乳化剂、珠光蜡、稠度增强剂、增稠剂、富脂剂、稳定剂、聚合物、硅酮化合物、脂肪、蜡、卵磷脂、磷脂、紫外光防护因子、保湿剂、生物源试剂、抗氧化剂、除臭剂、止汗剂、去头屑剂、成膜剂、溶胀剂、驱虫剂、美黑剂、酪氨酸抑制剂(脱色剂)、水溶助长剂、增溶剂、防腐剂、芳香油和染料、以及其混合物。

[0020] 在化妆品制剂的一些实施方案中,进一步包含载体,优选选自水、C(2-6)-醇、C(1-10)多元醇以及油组分的载体。

[0021] 在第三方面,本公开涉及根据本文描述的实施方案中任意种的盐、组合物或化妆品制剂,其用作护发产品。

[0022] 在第四方面,本公开涉及根据本文描述的实施方案中任意种的盐用于生产化妆品制剂(优选护发产品)的用途。

[0023] 在第五方面,本公开涉及用于处理角蛋白材料(例如头发)的方法,该方法包括将根据本文描述的实施方案中任意种的盐或化妆品制剂施用于角蛋白材料。

[0024] 本文公开的盐和化妆品制剂适用于化妆品用途,尤其适用于保护健康头发或改善受损头发。

[0025] 公开详述

在本公开的上下文中,二硫键的恢复指通过其将两个巯基部分连接在一起的过程(应理解,术语“二硫键”指使用本发明的盐连接的两个巯基部分而非直接连接的-S-S-键)。巯基部分可以是例如角蛋白的一部分。将巯基部分连接在一起的过程可牵涉各巯基与交联剂中的亲电部分的反应。本文公开的巯基反应性交联剂通常与两个巯基部分反应,以形成将两个巯基部分连接在一起的交联单元。

[0026] 除非另外指明,否则以下一般性定义适用于根据本说明书的本公开的所有盐。

[0027] 如本文所使用的术语“本公开的盐”指由式I-IV代表的盐和本文公开的任何具体实例。

[0028] 应理解,“彼此独立地”表示当一个基团在任何盐中出现超过一次时,它在每次出现时的定义独立于任何其它次出现。

[0029] 应进一步理解,虚线或没有连接的实线(例如-C₁₋₄烷基)描绘了残基的连接位置(即,部分化学式)。

[0030] 应进一步理解,缩写“C”和“N”代表通常不产生自由基、氮宾或卡宾的所有可能的饱和度,即,N包括-NH-、-N=和 N , C包括-CH₂-、=CH-和 C 。另外,“C”作为在任何合适的位置处具有取代基R_x的芳族环或杂芳族环中的原子包括=CH-以及=CR^x-。另外,“C”作为在任何合适的位置处没有取代基R^x的芳族环或杂芳族环中的原子视情况而定包括=CH-和 C 。本领域技术人员理解并知晓,必须遵守化合价的一般规则。

[0031] 应理解,在任何式中,每当直链或支链烷基链(例如直链或支链C₁₋₁₅烷基)的超过一个CH₂基团被杂原子或含杂原子的基团替代时,两个或更多个CH₂基团以避免杂原子直接相邻(例如-O-O-或-NH-NH-)的方式被替代。尤其,两个或更多个CH₂基团应以烷基链不含过氧基团的方式被替代。对于本文定义的通用基团(例如L)的选择也是如此,以避免杂原子直

接相邻(例如-O-O-或-NH-NH-)的方式选择该基团。

[0032] 术语“二烯丙基铵基团”指与四个取代基共价键合的带正电荷的氮原子,其中该四个取代基中的至少两个是烯丙基取代基。“二烯丙基铵基团”的实例包括 $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{NR}_2^+$ 、 $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_3\text{NR}^+$ 、 $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_4\text{N}^+$ 、 $(\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2\text{NR}_2^+$ 、 $(\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_3\text{NR}^+$ 、 $(\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_4\text{N}^+$ 、 $((\text{CH}_3)\text{HC}=\text{CCH}_2)_2\text{NR}_2^+$ 、 $((\text{CH}_3)\text{HC}=\text{CCH}_2)_3\text{NR}^+$ 、 $((\text{CH}_3)\text{HC}=\text{CCH}_2)_4\text{N}^+$ 、 $((\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CCH}_2)_2\text{NR}_2^+$ 、 $((\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CCH}_2)_3\text{NR}^+$ 、 $((\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CCH}_2)_4\text{N}^+$,其中R可独立选自H和直链或支链 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,“二烯丙基铵基团”指与四个取代基共价键合的带正电荷的氮原子,其中该四个取代基中的两个是烯丙基取代基,并且其它两个取代基不是烯丙基取代基。在一些实施方案中,“二烯丙基铵基团”是 $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{NR}_2^+$,其中R可独立选自H和直链或支链 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,“二烯丙基铵基团”是 $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{NH}_2^+$ 。

[0033] 当存在E异构体和Z异构体时(例如在巴豆基片段 $((\text{CH}_3)\text{HC}=\text{CCH}_2-)$ 中),包括E异构体、Z异构体及其任何混合物。

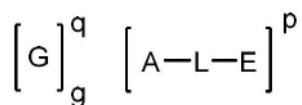
[0034] “烯丙基取代基”或“烯丙基”指 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 单元,其可以任选地被一个或更多个 C_{1-6} 烷基取代。“烯丙基”的实例包括 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 单元、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ (E和Z)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些实施方案中,“烯丙基”是 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

[0035] 术语“ C_{1-14} 烷基”、“ C_{1-12} 烷基”、“ C_{1-11} 烷基”和“ C_{1-6} 烷基”指具有指定数量的碳原子的完全饱和的支链或无支链烃部分。 C_{1-14} 烷基的代表性实例包括但不限于甲基、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、新戊基、正己基、异己基、新己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基等。 C_{1-6} 烷基的代表性实例包括但不限于甲基、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、新戊基、正己基、异己基或新己基。 C_{1-14} 烷基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-11} 烷基和 C_{1-6} 烷基的一个或更多个相邻或不相邻的 CH_2 基团独立被一个或更多个选自以下的基团替代: $-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})-$ 和 $-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}-$,其中R是直链或支链 C_{1-6} 烷基。

[0036] 本文使用的某些参数(例如p和q)指电荷。电荷可以例如是2+、+、-或2-。2+指两个正电荷,即,相应的离子带有两个正电荷。相反,2-指两个负电荷,即,相应的离子带有两个负电荷。电荷通常指离子,其可以是整个化学部分或片段或实体。离子的电荷指该离子的总电荷,其可以通过将离子中包含的所有正电荷和负电荷相加来计算。作为实例,包含一个铵基和两个羧酸根的离子的总电荷将为-。一个离子的电荷可以在超过一个原子上离域。该电荷也可以定域在少量原子(例如一个原子)上。

[0037] 基于本申请通篇给出的定义,本领域技术人员知晓哪些组合在合成上是可行和现实的,例如,通常不考虑导致一些杂原子直接相互连接的基团的组合(例如-O-O-),然而考虑在合成上可行的组合,例如异噻唑中的-S-N=。

[0038] 在第一方面,本公开涉及式I的盐



I

其中

q是+或-;

p是2+、+、-或2-;

g是1或2;

G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$ 和二烯丙基铵基团,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

L是直链 C_{1-15} 烷基,其中一个或多个 CH_2 基团独立被 $-(CH_2-O-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 、 $C=O$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^1-$ 替代,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基;

A选自 NR_3^{2+} 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 和 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

E选自 NR_3^3 、 NR_3^{3+} 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$ 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

限制条件为,A和E的总电荷不是0,且限制条件为,式I的盐的总电荷呈中性。

[0039] 在式I的盐的一些实施方案中,q是+。在式I的盐的一些实施方案中,q是-。

[0040] 在式I的盐的一些实施方案中,p是2+。在式I的盐的一些实施方案中,p是+。在式I的盐的一些实施方案中,p是2-。在式I的盐的一些实施方案中,p是-。

[0041] 在式I的盐的一些实施方案中,g是1。在式I的盐的一些实施方案中,g是2。

[0042] 在式I的盐的一些实施方案中,q是+,p是-,且g是1。在式I的盐的一些实施方案中,q是+,p是2-,且g是2。在式I的盐的一些实施方案中,q是-,p是+,且g是1。在式I的盐的一些实施方案中,q是-,p是2+,且g是2。

[0043] 在式I的盐的一些实施方案中,G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 和二烯丙基铵基团,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 和 $(CH_2=CH-CH_2)_iNR_{(4-i)}^{4+}$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 和二烯丙基铵基团,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 和 $(CH_2=CH-CH_2)_iNR_{(4-i)}^{4+}$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,G选自 $H-C\equiv C-CO_2^-$ 和 $(CH_2=CH-CH_2)_iNH_{(4-i)}^{+}$,其中i独立选自2和3。

[0044] 在式I的盐的一些实施方案中,q是+,且G是二烯丙基铵基团。在式I的盐的一些实施方案中,q是+,且G是 $(CH_2=CH-CH_2)_iNR_{(4-i)}^{4+}$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,q是+,且G是 $(CH_2=CH-CH_2)_iNH_{(4-i)}^{+}$,其中i独立选自2和3。在本段中描述的实施方案中,优选地,p是-,且g是1。

[0045] 在式I的盐的一些实施方案中,q是-,且G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,q是-,且G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,q是-,且G是 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在本段中描述

的实施方案中,优选地,p是2+,且g是2。

[0046] 在式I的盐的一些实施方案中,L是直链 C_{1-10} 烷基,其中一个或更多个 CH_2 基团独立被 $-(CH_2-O-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 、 $C=O$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^1-$ 替代,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,L是直链 C_{1-10} 烷基,其中一个或更多个 CH_2 基团独立被 $-(CH_2-O-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 、 $C=O$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 替代。在式I的盐的一些实施方案中,L是直链 C_{1-10} 烷基,其中一个或更多个 CH_2 基团独立被 $-(CH_2-O-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 或 $-O-$ 替代。

[0047] 在式I的盐的一些实施方案中,A选自 NR_3^{2+} 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- ,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,p是+或2+,且A是 NR_3^{2+} ,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,p是-或2-,且A是 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 和 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,p是-或2-,且A选自 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 。在式I的盐的一些实施方案中,p是-或2-,且A是 CO_2^- 。

[0048] 在式I的盐的一些实施方案中,E选自 NR_3^2 、 NR_3^3+ 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- ,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式I的盐的一些实施方案中,E选自 NR_3^2 、 NR_3^3+ 、 CO_2H 、 CO_2^- ,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。

[0049] 在式I的盐的一些实施方案中,

q是+;

p是-或2-;

g是1或2;

G是二烯丙基铵基团;

L是直链 C_{1-15} 烷基,其中一个或更多个 CH_2 基团独立被 $-(CH_2-O-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 、 $C=O$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^1-$ 替代,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基;

A选自 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 和 $S(=O)_2S^-$;

E选自 NR_3^2 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$ 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;限制条件为,A和E的总电荷不是0,并且限制条件为,式I的盐的总电荷呈中性。

[0050] 在式I的盐的一些实施方案中,

q是-;

p是2+或+;

g是1或2;

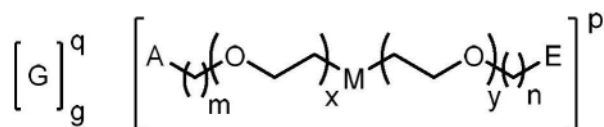
G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;L是直链 C_{1-15} 烷基,其中一个或更多个 CH_2 基团独立被 $-(CH_2-O-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 、 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 、 $C=O$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-NR^1-$ 替代,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基;

A是 NR_3^{2+} ,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

E选自 NR_3^2 、 NR_3^3+ 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

限制条件为,A和E的总电荷不是0,并且限制条件为,式I的盐的总电荷呈中性。

[0051] 在一些实施方案中,本发明盐具有式II



II

其中

q是+或-;

p是2+、+、-或2-;

g是1或2;

G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$ 和 $(CH_2=CH-CH_2)_iNR^4_{(4-i)}^+$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

A选自 $NR^2_3^+$ 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

E选自 NR^3_2 、 $NR^3_3^+$ 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$ 、 CO_2 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

M选自O、S、NH和 NR^1 ,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基;

m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2;

限制条件为,A和E的总电荷不是0,并且限制条件为,式II的盐的总电荷呈中性。

[0052] 在式II的盐的一些实施方案中,q是+。在式II的盐的一些实施方案中,q是-。

[0053] 在式II的盐的一些实施方案中,p是2+。在式II的盐的一些实施方案中,p是+。在式II的盐的一些实施方案中,p是2-。在式II的盐的一些实施方案中,p是-。

[0054] 在式II的盐的一些实施方案中,g是1。在式II的盐的一些实施方案中,g是2。

[0055] 在式II的盐的一些实施方案中,q是+,p是-,且g是1。在式II的盐的一些实施方案中,q是+,p是2-,且g是2。在式II的盐的一些实施方案中,q是-,p是+,且g是1。在式II的盐的一些实施方案中,q是-,p是2+,且g是2。

[0056] 在式II的盐的一些实施方案中,G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 和 $(CH_2=CH-CH_2)_iNR^4_{(4-i)}^+$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式II的盐的一些实施方案中,G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 和 $(CH_2=CH-CH_2)_iNR^4_{(4-i)}^+$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式II的盐的一些实施方案中,G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 和 $(CH_2=CH-CH_2)_iNH_{(4-i)}^+$,其中i独立选自2和3,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。

[0057] 在式II的盐的一些实施方案中,q是+,且G是 $(CH_2=CH-CH_2)_iNR^4_{(4-i)}^+$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式II的盐的一些实施方案中,q是+,且G是 $(CH_2=CH-CH_2)_iNH_{(4-i)}^+$,其中i独立选自2和3。在本段中描述的实施方案中,优选地,p是-,且g是1。

[0058] 在式II的盐的一些实施方案中,q是-,且G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式II的盐的一些实施方案中,q是-,且G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式II的盐的一些实施方案中,q是-,且G是 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$,其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在本段中描述的实施方案中,优选地,p是2+,且g是2。

[0059] 在式II的盐的一些实施方案中,m和n均选自1、2和3。在式II的盐的一些实施方案中,m和n是1。在式II的盐的一些实施方案中,m和n是2。在式II的盐的一些实施方案中,m和n是3。

[0060] 在式II的盐的一些实施方案中,x和y均选自0、1和2。在式II的盐的一些实施方案中,x和y均为0。在式II的盐的一些实施方案中,x和y均为1。在式II的盐的一些实施方案中,x和y均为2。在式II的盐的一些实施方案中,x是0,并且y是1。

[0061] 在式II的盐的一些实施方案中,A选自 NR_3^{2+} 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- ,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式II的盐的一些实施方案中,p是+或2+,且A是 NR_3^{2+} ,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式II的盐的一些实施方案中,p是-或2-,且A是 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 和 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式II的盐的一些实施方案中,p是-或2-,且A选自 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 。在式II的盐的一些实施方案中,p是-或2-,且A是 CO_2^- 。

[0062] 在式II的盐的一些实施方案中,E选自 NR_2^3 、 NR_3^{3+} 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- ,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。在式II的盐的一些实施方案中,E选自 NR_2^3 、 NR_3^{3+} 、 CO_2H 、 CO_2^- ,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。

[0063] 在式II的盐的一些实施方案中,

q是+;

p是-或2-;

g是1或2;

G是 $(CH_2=CH-CH_2)_iNR_{(4-i)}^4$,其中i独立选自2和3,其中 R^4 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

A选自 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

E选自 NR_2^3 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$ 、 CO_2^- 、 $C(=O)S^-$ 、 CS_2^- 、 SO_2^- 、 $S(=O)S^-$ 、 SO_3^- 、 $S(=O)_2S^-$,其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

M选自O、S、NH和 NR^1 ,其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基;

m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2;

限制条件为,A和E的总电荷不是0,并且限制条件为,式II的盐的总电荷呈中性。

[0064] 在式II的盐的一些实施方案中,

q是-;

p是2+或+;

g是1或2;

G选自 $R^5-C\equiv C-CO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-C(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-CS_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_2^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)S^-$ 、 $R^5-C\equiv C-SO_3^-$ 、 $R^5-C\equiv C-S(=O)_2S^-$, 其中 R^5 独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基; A是 NR_3^{2+} , 其中 R^2 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

E选自 NR_2^3 、 NR_3^{3+} 、 CO_2H 、 $C(=O)SH$ 、 CS_2H 、 SO_2H 、 $S(=O)SH$ 、 SO_3H 、 $S(=O)_2SH$, 其中 R^3 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

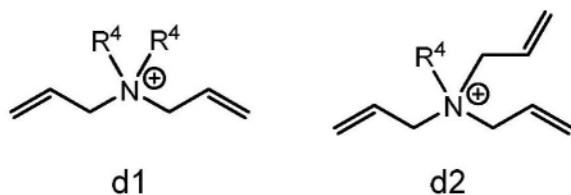
M选自O、S、NH和 NR^1 , 其中 R^1 是直链或支链 C_{1-6} 烷基;

m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2;

限制条件为, A和E的总电荷不是0, 并且限制条件为, 式II的盐的总电荷呈中性。

[0065] 在本文公开的盐中任意种的一些实施方案中, 二烯丙基铵基团是式d1或式d2的部分



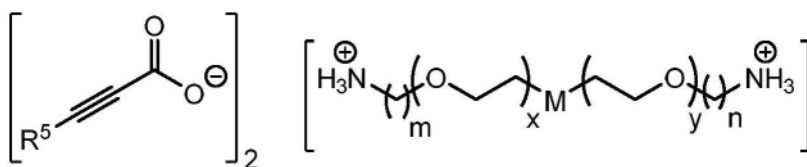
其中 R^4 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。

[0066] 在本文公开的盐中任意种的一些实施方案中, 二烯丙基铵基团具有式d1或式d2, 其中 R^4 是H。

[0067] 在本文公开的盐中任意种的一些实施方案中, 二烯丙基铵基团是式d1的部分。在本文公开的盐中任意种的一些实施方案中, 二烯丙基铵基团是式d2的部分。

[0068] 在本文公开的盐的一些实施方案中, 含有二烯丙基铵基团的离子是 $(CH_2=CHCH_2)_2NH_2^+$ 。

[0069] 在一些实施方案中, 本发明盐具有式III



III

其中

M选自O、S和 NR^6 , 其中 R^6 选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

R^5 每次出现时独立选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基;

m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2。

[0070] 在式III的盐的一些实施方案中, M是O。在式III的盐的一些实施方案中, M是S。在式III的盐的一些实施方案中, M是 NR^6 , 其中 R^6 选自H、直链或支链 C_{1-6} 烷基。

[0071] 在式III的盐的一些实施方案中, R^5 是H。在式III的盐的一些实施方案中, R^5 是直链或支链 C_{1-6} 烷基。

[0072] 在式III的盐的一些实施方案中, x和y独立选自0和1。在式III的盐的一些实施方

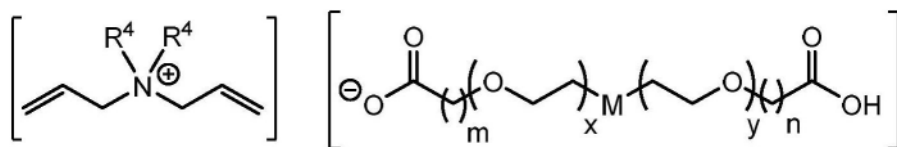
案中,x和y选自0、1和2。在式III的盐的一些实施方案中,x和y选自0和1。在式III的盐的一些实施方案中,x和y是0。在式III的盐的一些实施方案中,x和y是1。在式III的盐的一些实施方案中,x是0,并且y是1。

[0073] 在式III的盐的一些实施方案中,m和n独立选自2和3。在式III的盐的一些实施方案中,m和n选自1、2和3。在式III的盐的一些实施方案中,m和n选自2和3。在式III的盐的一些实施方案中,m和n是2。在式III的盐的一些实施方案中,m和n是3。

[0074] 在式III的盐的一些实施方案中,m和n是2,且x和y是0。在式III的盐的一些实施方案中,m和n是3,且x和y是1。在式III的盐的一些实施方案中,m和n是2,x是0,并且y是1。在式III的盐的一些实施方案中,m和n是3,x是0,并且y是1。

[0075] 在式III的盐的一些实施方案中,M是0,m和n是2,并且x和y是0。在式III的盐的一些实施方案中,M是0,m和n是3,并且x和y是1。在式III的盐的一些实施方案中,M是0,m和n是2,x是0,并且y是1。在式III的盐的一些实施方案中,M是0,m和n是3,x是0,并且y是1。

[0076] 在一些实施方案中,本发明盐具有式IV



IV

其中

M选自0、S和NR⁶,其中R⁶选自H、直链或支链C₁₋₆烷基;

R⁴每次出现时独立选自H、直链或支链C₁₋₆烷基;

m和n独立选自1、2和3;

x和y独立选自0、1和2。

[0077] 在式III的盐的一些实施方案中,M是0。在式III的盐的一些实施方案中,M是S。在式III的盐的一些实施方案中,M是NR⁶,其中R⁶选自H、直链或支链C₁₋₆烷基。

[0078] 在式III的盐的一些实施方案中,R⁴每次出现时是H。在式III的盐的一些实施方案中,R⁴每次出现时是直链或支链C₁₋₆烷基,例如甲基、乙基或正丙基,尤其甲基。

[0079] 在式IV的盐的一些实施方案中,m和n独立选自1和2。在式IV的盐的一些实施方案中,m和n选自1、2和3。在式IV的盐的一些实施方案中,m和n选自1和2。在式IV的盐的一些实施方案中,m和n是1。在式IV的盐的一些实施方案中,m和n是2。

[0080] 在式IV的盐的一些实施方案中,x和y独立选自0和1。在式IV的盐的一些实施方案中,x和y选自0、1和2。在式IV的盐的一些实施方案中,x和y选自0和1。在式IV的盐的一些实施方案中,x和y是0。在式IV的盐的一些实施方案中,x和y是1。在式IV的盐的一些实施方案中,x是0,并且y是1。

[0081] 在式IV的盐的一些实施方案中,m和n是1,并且x和y是1。在式IV的盐的一些实施方案中,m和n是1,并且x和y是0。在式IV的盐的一些实施方案中,m和n是2,并且x和y是1。

[0082] 在式IV的盐的一些实施方案中,M是0,m和n是1,并且x和y是1。在式IV的盐的一些实施方案中,M是0,m和n是1,并且x和y是0。在式IV的盐的一些实施方案中,M是0,m和n是2,并且x和y是1。

[0083] 在进一步的具体实施方案中,本公开涉及表1中公开的具体实施例。

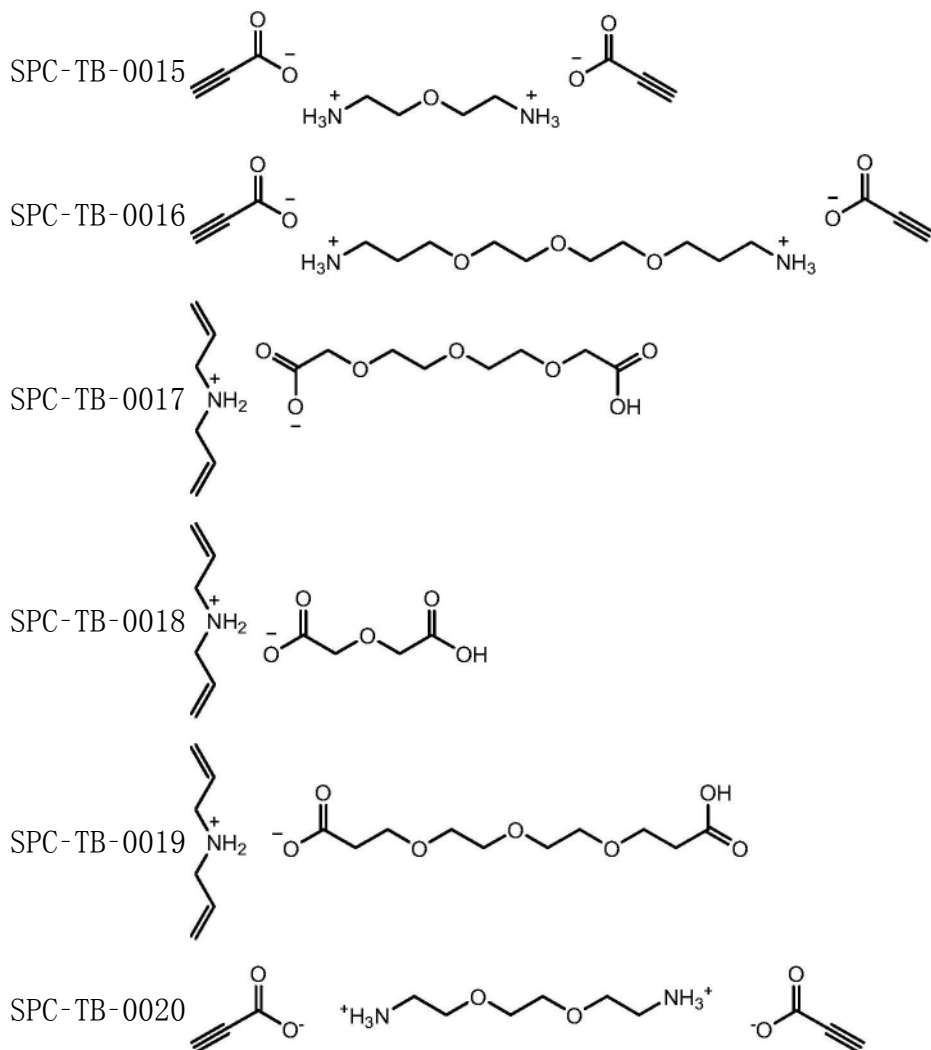


表1

[0084] 本公开的盐可在分子中含有一个或更多个不对称中心。应将未指定立体化学的盐理解为包括纯净形式或基本上纯净形式的所有光学异构体(例如非对映异构体、对映异构体等)、以及其混合物(例如外消旋混合物或富含对映异构体的混合物)。本领域众所周知如何制备此类光学活性形式(例如通过经由重结晶技术拆分外消旋形式、通过从光学活性原材料合成、通过手性合成、通过使用手性固定相的色谱分离,以及其它方法)。

[0085] 该盐可以是同位素标记的化合物,例如包括氢、碳、氮、氧的各种同位素的化合物。所公开的盐的存在形式可以是互变异构体,并且考虑混合物和单独的单个互变异构体。另外,一些盐可展现同质多晶现象。

[0086] 本公开的盐的存在形式可以是固体,即,结晶(例如多晶型物,即,具有相同化学组成但在堆积、几何排列方面不同的不同结晶结构)或非结晶形式(任选作为溶剂合物)、或液体。在固态下,它可以存在于混合物中或作为其混合物存在。在结晶溶剂合物中,溶剂分子在结晶期间被并入晶格中。溶剂合物的形成可以包括非水性溶剂,例如但不限于乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺或乙酸乙酯;或水性溶剂,例如水(也称为“水合物”)。可以例如通过改变或调节反应条件或试剂来生产不同的多晶型物。

[0087] 在另一方面,本公开还提供制备本公开的式I-IV的盐的方法。

[0088] 在又一方面,本公开进一步提供化妆品制剂,其包含有效量的一种或更多种本公开的盐和一种或更多种药学上可接受的载体和/或赋形剂(也称为稀释剂)。赋形剂在与制剂的其它成分相容且对其接受者无害的意义上是可接受的。如本文使用的术语“有效量”指有效用于产生头发修复的所需效果的本公开的盐(其本身或呈化妆品制剂的形式)的量。

[0089] 通常,在20℃下,化妆品制剂的pH是3.5-6,尤其4-5。可例如使用乳酸、柠檬酸等等来调节pH。

[0090] 通常,本文公开的盐的浓度将介于化妆品制剂的0.01重量%和5重量%之间,例如2重量%-4重量%。在一些实施方案中,本文公开的盐的浓度为50-130mmol/L化妆品制剂,尤其80-100mmol/L。

[0091] 在一些实施方案中,化妆品制剂包含增溶剂。增溶剂的浓度可以是例如化妆品制剂的5重量%-20重量%,尤其10%-20%,例如15%-20%。

[0092] 在一些实施方案中,化妆品制剂包含以下浓度的苯氧乙醇:化妆品制剂的0.1重量%-1.7重量%,尤其0.7%-1.1%,例如0.9%。

[0093] 在一些实施方案中,化妆品制剂包含以下浓度的乙基己基甘油:化妆品制剂的0.01重量%-0.2重量%,尤其0.08%-0.12%,例如0.1%。

[0094] 如本文使用的短语“药学上可接受的载体”表示药学上可接受的材料、组合物或载体,例如液体或固体填料、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌、或硬脂酸);或溶剂包封材料,其牵涉将主题盐或化合物从一个器官或身体部位携带或运输到另一个器官或身体部位。各载体在与制剂的其它成分相容且对受处理的人无损伤的意义上必须是“可接受的”。可充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)黄蓍粉末;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二元醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及(22)化妆品制剂中采用的其它无毒相容性物质。

[0095] 此类组合物可含有化妆品制剂中常规的其它成分,例如润湿剂、乳化剂和润滑剂,例如月桂醇硫酸酯钠和硬脂酸镁;以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂、pH调节剂、填充剂和其它活性剂。药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等等;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等等;和(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等等。

[0096] 此类组合物可以通过本领域已知的任何方法,例如通过使活性成分与一种或更多种载体和/或赋形剂结合来制备。载体和/或赋形剂的不同组合物和实例是本领域技术人员众所周知的,并且详细描述于例如以下文献中:Remington:The Science and Practice of

Pharmacy. Pharmaceutical Press, 2013; Rowe, Sheskey, Quinn: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, 2009. 可在化妆品制剂的制备中使用的赋形剂可以包括以下中的一种或更多种, 以提供适用于所选择施用的组合物或制剂: 缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂、稀释剂和其它已知添加剂。

[0097] 本公开的化妆品制剂可以呈任何合适的形式。在一些实施方案中, 此类合适的形式包括但不限于液体, 例如低粘度至中等粘度的液体, 例如化妆水、乳、摩丝、喷雾、凝胶、膏霜、软膏、糊剂等等。取决于制剂的使用形式 (例如化妆水、凝胶、软膏或膏霜), 在皮肤制剂中包括或从其中排除合适的赋形剂 (例如上文列举的那些)。

[0098] 本公开的盐的液体形式包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、混悬液、糖浆和酞剂。除了活性成分之外, 液体形式还可以含有本领域常用的惰性稀释剂, 例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂, 例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油 (尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇的脂肪酸酯、及其混合物。在混悬液的形式中, 盐可以含有悬浮剂, 例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶、及其混合物。

[0099] 在喷雾、软膏、糊剂、膏霜、化妆水、凝胶、溶液的形式中, 盐或化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。除了本公开的盐之外, 此类软膏、糊剂、膏霜和凝胶还可以含有赋形剂, 例如动物脂肪和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌、或其混合物。

[0100] 在粉末和喷雾的形式中, 本公开的盐可以含有赋形剂, 例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾可额外含有惯常推进剂, 例如氯氟烃和挥发性未取代烃 (例如丁烷和丙烷)。

[0101] 在一些实施方案中, 化妆品制剂是护发产品, 其包括呈以下形式的产品: 洗发剂、护发素、发膜、头发冲洗剂、喷发剂、发用泡沫、发用摩丝、发用凝胶、头发滋补剂等等。

[0102] 应理解, 所有考虑的组合物和制剂在制造和储存的条件下必须是稳定的, 并且必须免受诸如细菌和真菌之类的微生物的污染作用。

[0103] 可以调节本公开的盐在本公开的化妆品制剂中的量, 以便于获得有效实现针对特定的人、组合物和施用方式的所需美容反应而不会对人有害的本公开的盐的量。所选择的量将取决于各种各样的因素, 包括所使用的本公开的特定盐的性质、施用途径、施用时间、处理的持续时间、与特定盐组合使用的其它化合物、盐和/或材料、受处理的人的年龄、性别、体重、状况、一般健康和既往病史、以及医药领域众所周知的类似因素。

[0104] 通常, 本公开的盐的合适量将是以下盐的量: 其是有效产生所需效果的最低量。此类有效剂量通常将取决于上文描述的因素。在洗发剂的形式中, 每次处理所施用的化妆品制剂的量可以是例如 1g-10g。在护发素和/或发膜的形式中, 每次处理所施用的化妆品制剂的量可以是例如 1g-10g。在留置型护发素或留置型发膜的形式中, 每次处理所施用的化妆品制剂的量可以是例如 0.1g-7g。

[0105] 根据本公开, 可以在无需过度实验的情况下制备和实施本文公开和要求保护的所

有盐、组合物、制剂和/或方法。对本领域技术人员将明显的是,在不背离本公开范围的情况下,可以对本公开进行变化。本文提供的实施例意欲是例示性的,并且是非穷举的;因此,不应将所例示的实施例视为以任何方式限制本公开。

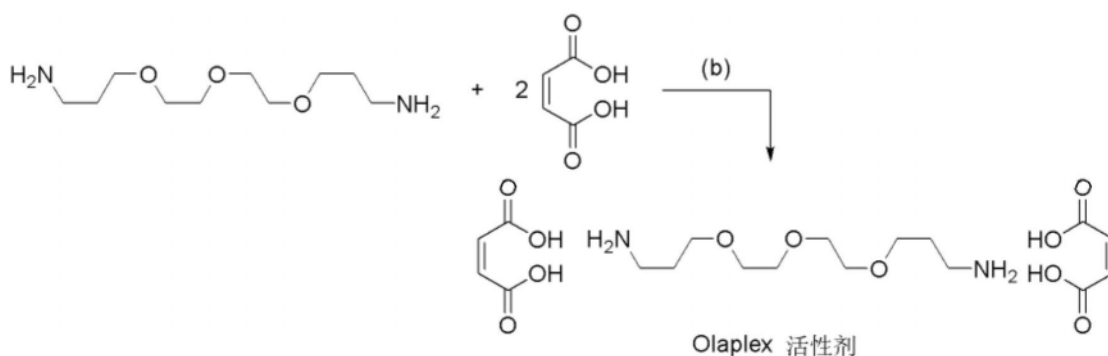
实施例

材料:

N-Cbz-半胱氨酸经由文献已知方法 (Adv.Syn.Catal.,2020,362,5093-5104.DOI:10.1002/adsc.202000716) 通过还原其半胱氨酸对应物来获得。“OLAPLEX® N° 0IntensiveBond Building Hair Treatment”是市售产品,其包含活性剂、水、苯氧乙醇和苯甲酸钠。在下文中将该活性剂标记为“Olaplex活性剂”。

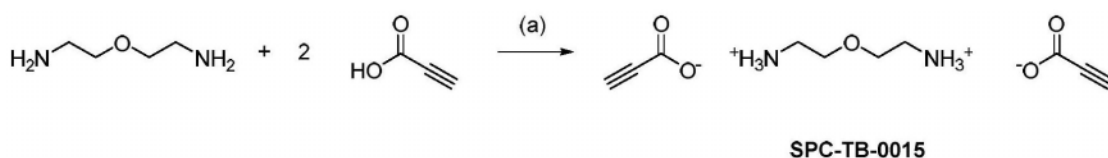
[0107] 实施例1:Olaplex活性剂的合成

在实施例8中用作参考化合物的活性剂“Olaplex活性剂”具有以下结构:



其通过使2当量相应的酸与1当量相应的二胺反应而合成。

[0108] 实施例2:盐15 (SPC-TB-0015) 的合成

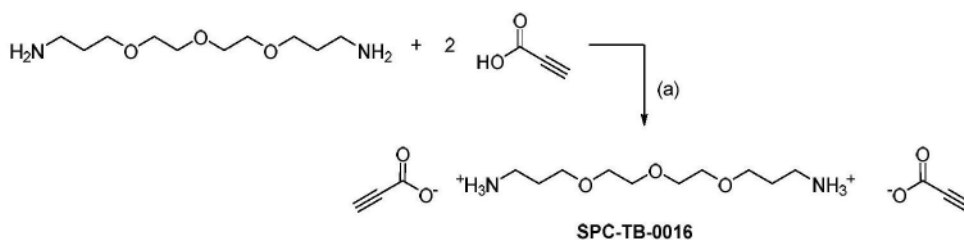


(a) SPC-TB-0015

向2,2'-氧基双(乙-1-胺) (100mg,1.0eq,0.96mmol) 在DCM(1.92mL) 中的溶液中添加丙炔酸(134mg,2.0eq.,1.92mmol)。2h反应时间之后,浓缩溶剂,得到橙色油状所得盐(235mg,定量(quant.))。

[0109] ^1H NMR (400MHz,DMSO) 68.29 (m,6H),3.59 (dd,J=5.6Hz,4.4Hz,4H),3.16 (m,2H),2.97 (dd,J=5.6Hz,4.4Hz,4H)。

[0110] 实施例3:盐16 (SPC-TB-0016) 的合成

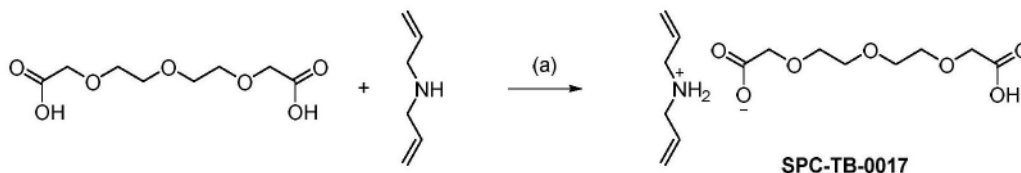


(a) SPC-TB-0016

向3,3'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(丙-1-胺) (500mg, 1.0eq, 2.27mmol) 在DCM(4.54mL)中的溶液中添加丙炔酸(318mg, 2.0eq., 4.53mmol)。2h反应时间之后, 浓缩溶剂, 得到橙色油状所得盐(818mg, 定量)。

[0111] ^1H NMR (400MHz, DMSO) 68.08 (s, 6H), 3.55-3.42 (m, 12H), 2.99 (s, 2H), 2.87-2.76 (m, 4H), 1.78 (p, $J=8.0, 6.2\text{Hz}$, 4H)。

[0112] 实施例4: 盐17 (SPC-TB-0017) 的合成

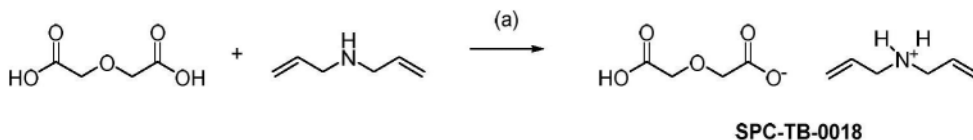


(a) SPC-TB-0017

在室温下, 向2,2'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))二乙酸 (5.000g, 1Eq, 22.50mmol) 溶于MeCN (24.46mL) 中的溶液中缓慢添加二烯丙基胺 (2.186g, 2.78mL, 1Eq, 22.50mmol)。在室温下搅拌溶液2h。减压去除溶剂, 得到黄色油状所得盐 (7.179g, 22.48mmol, 99.90%)。

[0113] ^1H NMR (400MHz, DMSO) 89.03 (s, 2H), 5.87 (ddt, $J=16.8, 10.4, 6.3\text{Hz}$, 2H), 5.35-5.17 (m, 4H), 3.88 (s, $J=1.5\text{Hz}$, 4H), 3.54 (dddt, $J=7.8, 5.8, 4.2, 2.1\text{Hz}$, 8H), 3.30 (d, $J=20.1\text{Hz}$, 5H)。

[0114] 实施例5: 盐18 (SPC-TB-0018) 的合成



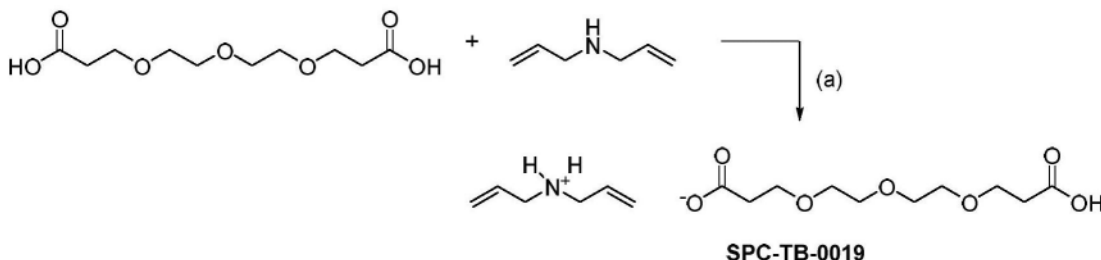
(a) SPC-TB-0018

按15g规模, 修改步骤:

在室温下, 将2,2'-氧基二乙酸 (15.0g, 1Eq, 112mmol) 悬浮于MeCN (122mL) 中。滴加二烯丙基胺 (10.9g, 13.8mL, 1Eq, 112mmol) (在该时间点, 所有物质都溶解), 并且在室温下搅拌溶液1h。浓缩溶剂, 获得灰白色固体状所得盐 (25.9g, 定量)。

[0115] ^1H NMR (400MHz, DMSO) 65.35 (m, 2H), 5.40 (m, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.53 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 4H)。

[0116] 实施例6: 盐19 (SPC-TB-0019) 的合成



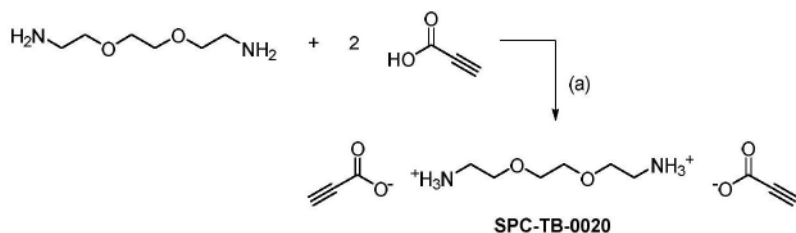
(a) SPC-TB-0019

向3,3'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))二丙酸 (400mg, 1.0eq, 1.60mmol) 在DCM (16.0mL) 中的溶液中添加二烯丙基胺 (311mg, 2.0eq., 3.20mmol)。2h反应时间之后,

浓缩溶剂,得到无色油状所得盐(580mg,定量)。

[0117] ^1H NMR (400MHz, DMSO) 65.82 (m, 2H), 5.12 (m, 4H), 3.59 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.42 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 4H)。

[0118] 实施例7:盐20 (SPC-TB-0020) 的合成



(a) SPC-TB-0020

在0℃下,向2,2'-(乙烷-1,2-二基双(氧基)双(乙-1-胺))(5.00g, 1.00Eq, 34.0mmol)在DCM(14.0mL)中的溶液中添加预冷至0℃的DCM(14.0mL)中的丙炔酸(4.20mL, 2.00Eq, 67.0mmol)。注意:高度放热反应,非常缓慢添加。在0℃下搅拌反应混合物15min,并允许升温至室温持续1h。将其减压浓缩,产生橙色油(定量产率)。

[0119] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 3.63-3.56 (m, 8H), 3.04 (s, 2H), 2.95 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 4H)。

[0120] 实施例8:巯基再结合

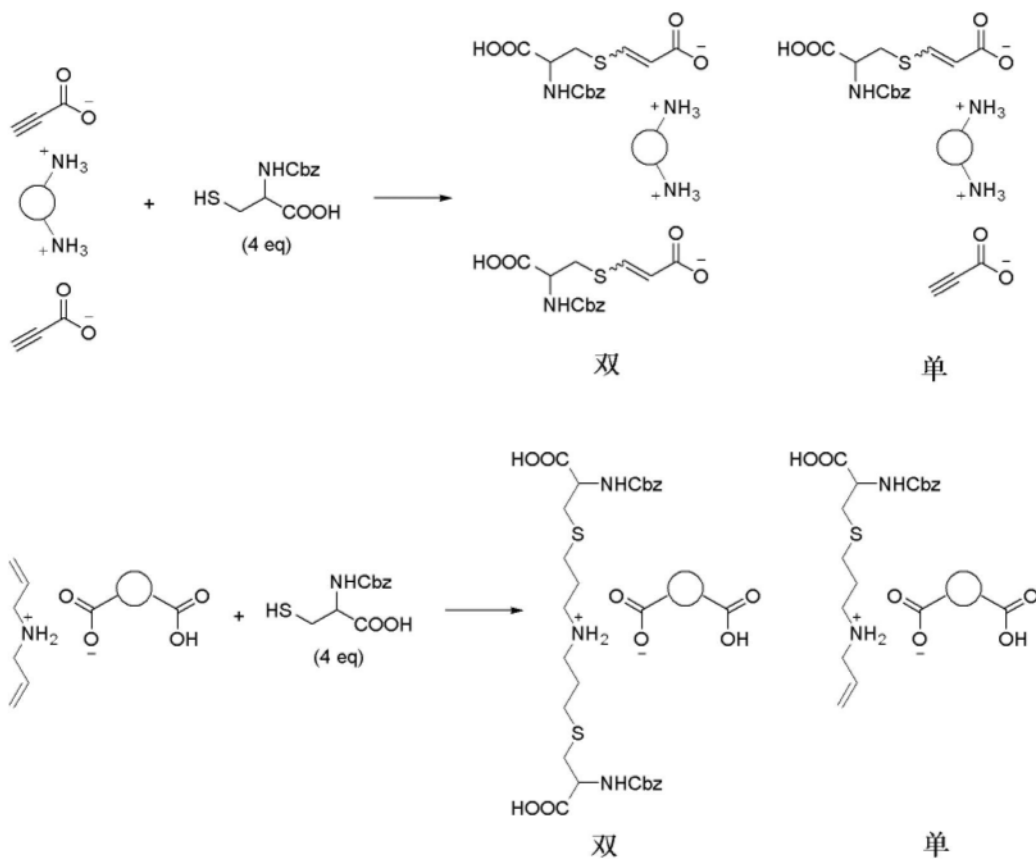
一般步骤

将待测试化合物(1eq.)溶于水性介质(0.02M)中,并添加4eq.半胱氨酸试剂(N-Cbz-半胱氨酸)。使用磷酸盐缓冲液(pH=5.4)作为水性介质。

[0121] 为了制备磷酸盐缓冲液,制备0.1M柠檬酸溶液(使用柠檬酸一水合物)和0.2M Na_2HPO_4 溶液(使用 Na_2HPO_4 或 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$),并按以下比率混合:44.25mL/55.75mL=mL 0.1M柠檬酸/mL 0.2M Na_2HPO_4 ,得到pH=5.4的缓冲溶液。

[0122] 在LC-MS小瓶或小玻璃瓶中,在用小型磁力搅拌器搅拌下,于30℃的环境温度实施测试。在标准大气压下实施反应。通过LC-MS监控反应。反应规模为介于4mg和10mg之间的受测试化合物。为了计算转化成产物的转化率,比较了如以下方案中所示的半胱氨酸试剂、相应的单加合物(单)和双加合物(双)之间的比率。

[0123] 相比于Olaplex活性剂,受测试化合物显示改善的与半胱氨酸衍生物的反应性。



[0124] 结果

测试化合物	30min转化率	60min转化率	5h转化率
Olaplex活性剂	4% 双	7% 双	18% 双
SPC-TB-0015*		12% 双	
SPC-TB-0018*		15% 双	

*在用MeCN稀释反应混合物之后评价转化率。