



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107428709 B

(45) 授权公告日 2021.10.08

(21) 申请号 201680016758.1

C09B 44/12 (2006.01)

(22) 申请日 2016.03.18

C09B 44/16 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C09B 44/20 (2006.01)

申请公布号 CN 107428709 A

C09B 55/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2017.12.01

C09B 56/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 8/49 (2006.01)

15159861.2 2015.03.19 EP

A61Q 5/06 (2006.01)

A61Q 5/10 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2017.09.19

WO 2004076564 A1, 2004.09.10

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2007144280 A2, 2007.12.21

PCT/EP2016/055958 2016.03.18

WO 2007025889 A2, 2007.03.08

(87) PCT国际申请的公布数据

US 3649162 A, 1972.03.14

W02016/146813 EN 2016.09.22

EP 0714954 A2, 1996.06.05

(73) 专利权人 巴斯夫欧洲公司

FR 2955860 A1, 2011.08.05

地址 德国路德维希港

US 2004168263 A1, 2004.09.02

(72) 发明人 F·巴赫曼 C·克雷梅尔

WO 2006136617 A2, 2006.12.28

B·弗洛林 B·P·墨菲 G·张

CN 103396679 A, 2013.11.20

P·M·托格森

JP H08501322 A, 1996.02.13

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

WO 2008019977 A2, 2008.02.21

11247

WO 2012113725 A2, 2012.08.30

代理人 肖威 刘金辉

FR 2921379 A1, 2009.03.27

(51) Int. Cl.

JP 2003300847 A, 2003.10.21

C07D 277/50 (2006.01)

EP 1025834 A1, 2000.08.09

C07D 233/88 (2006.01)

EP 2018847 A1, 2009.01.28

C07D 213/77 (2006.01)

WO 0010517 A1, 2000.03.02

C07D 213/53 (2006.01)

ACS.RN:53209-71-5.《STN Registry数据库》.1984,

C09B 23/10 (2006.01)

审查员 常彩珠

权利要求书5页 说明书78页

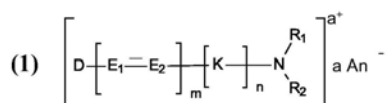
(54) 发明名称

阳离子直接染料

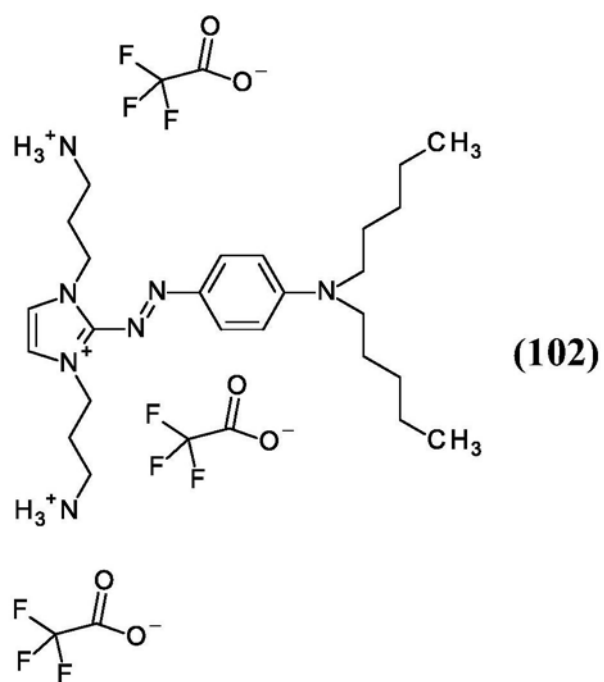
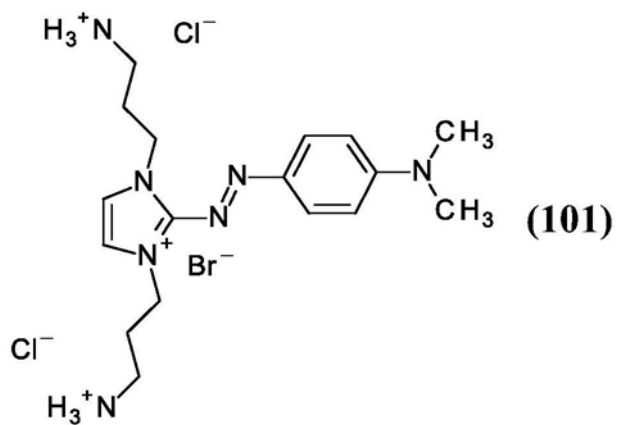
为1-6的数且R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>相互独立地进一步定义。该化合物在染发时显示出耐洗性。

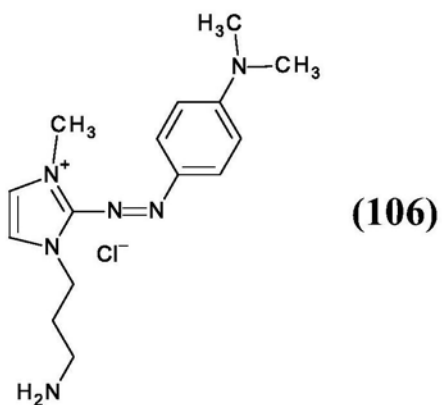
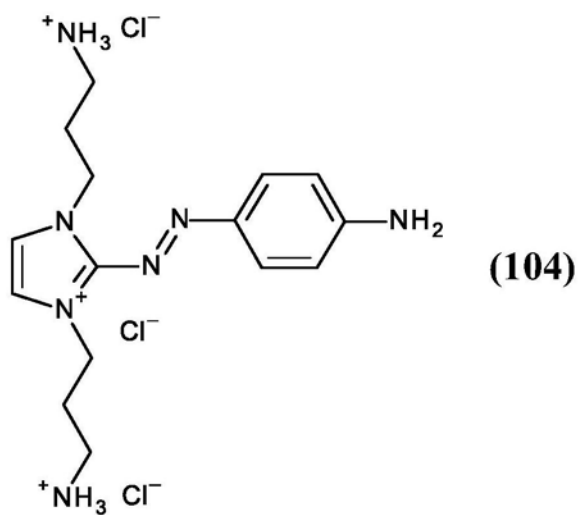
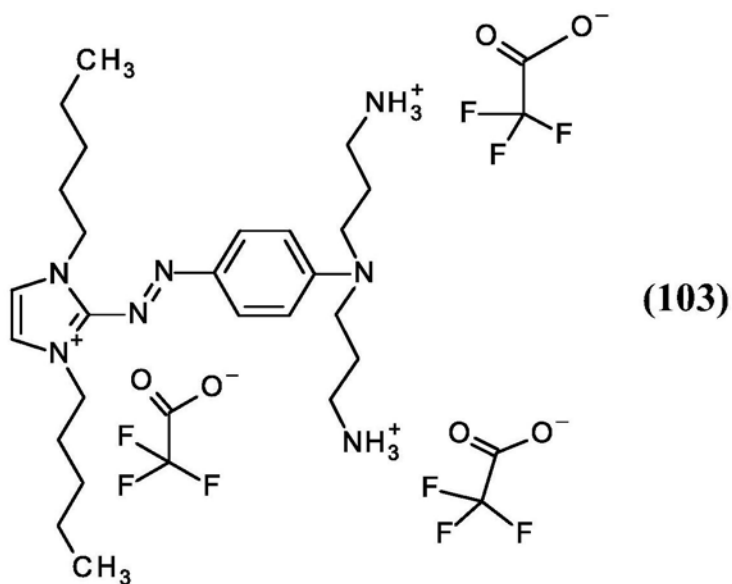
(57) 摘要

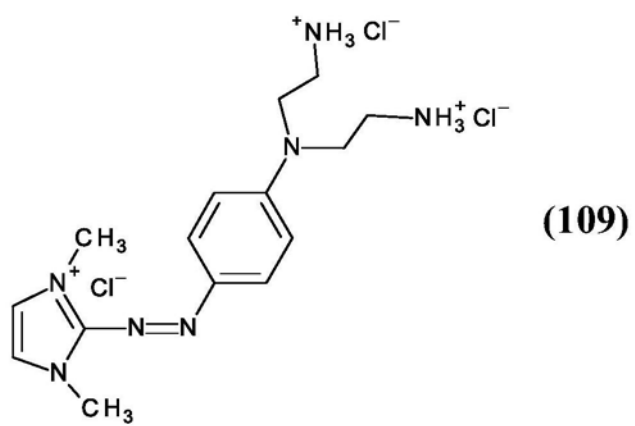
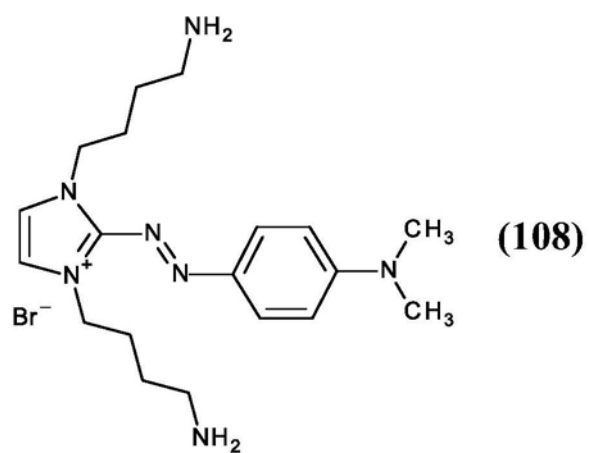
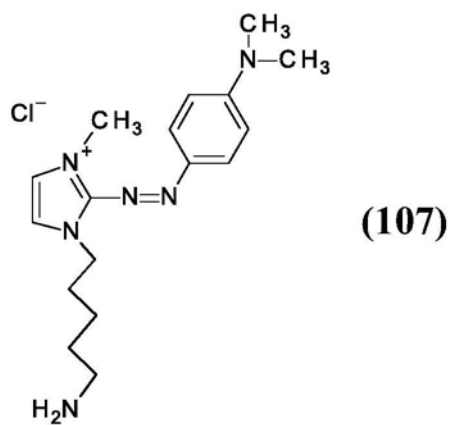
本发明涉及式I (1) 的阳离子直接染料, 其中m和n相互独立地为0或1, D为进一步定义的芳族或阳离子杂芳族基团, K为芳族或杂芳族基团, E<sub>1</sub>和E<sub>2</sub>相互独立地为=CH-或=N-, An为阴离子, a

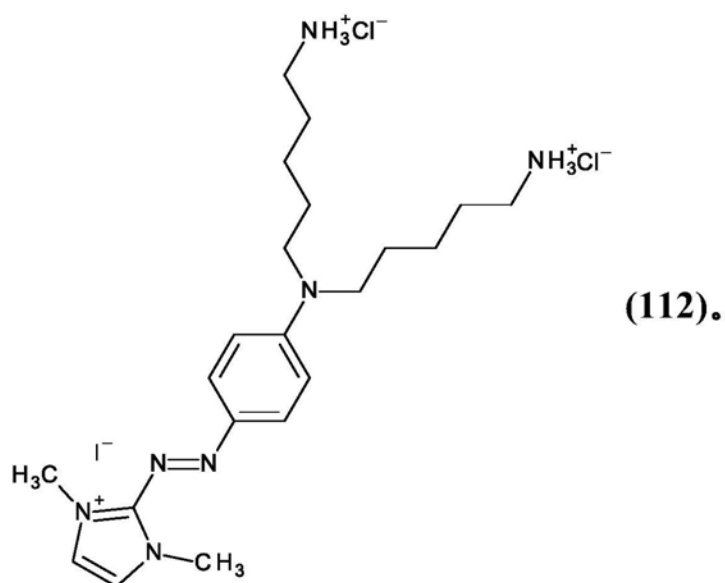
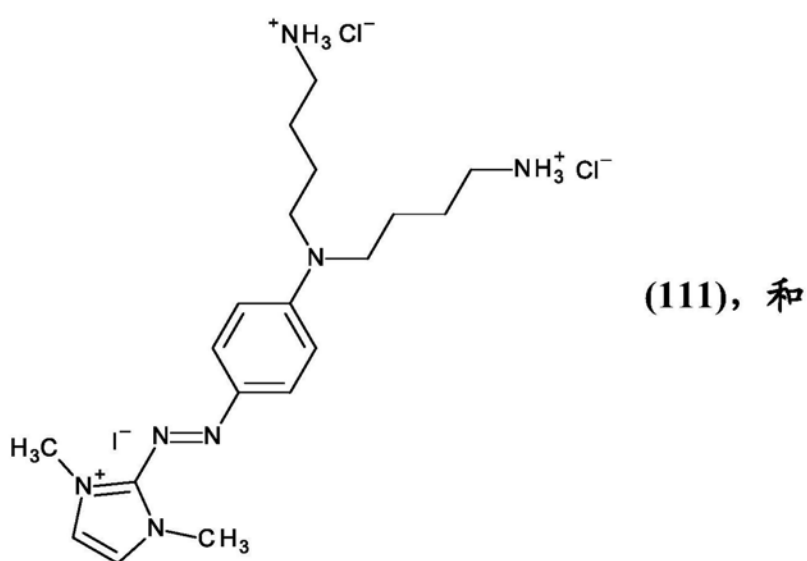
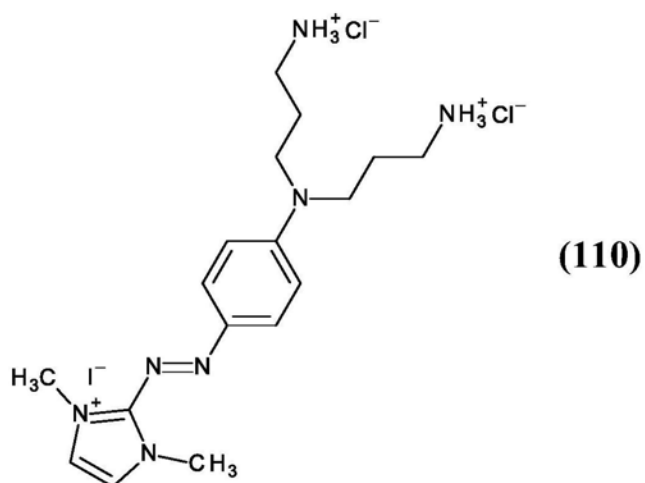


1. 下式的化合物:









2. 根据权利要求1所述的化合物用于染色有机材料的用途。
3. 根据权利要求2所述的用途，用于染色含角蛋白的纤维、皮革、纤维素或聚酰胺。

4. 根据权利要求3所述的用途,用于染色人发。
5. 根据权利要求3所述的用途,用于染色羊毛、丝绸、棉或尼龙。

## 阳离子直接染料

[0001] 本发明涉及耐洗和耐酸汗的直接染料化合物。直接染料化合物各自具有1或2个永久阳离子、1-4个初期阳离子以及任选一个或多个 $C_5-C_9$ 疏水性结构部分。

[0002] 发明背景

[0003] 直接染料产品通常仅持续6-10次洗发且因此称为半永久的。然而,许多消费者希望更持久的结果,因此默认含有过氧化氢或其他氧化剂的氧化染料产品。本文所述直接染料化合物和方法可以用于直接染料或氧化染料产品中。

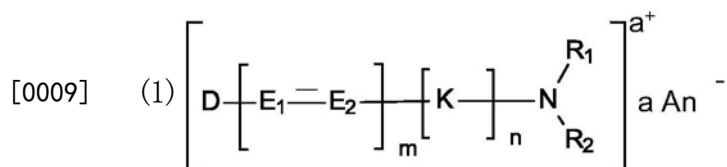
[0004] 众所周知通过施加染发剂而永久改变角蛋白纤维,尤其是人发的颜色。为了给消费者提供所需颜色的色调、长寿命和强度,利用涉及复杂化学反应的氧化着色方法。长效染发配制剂通常包含初级中间体(也称为氧化型染发剂前体或显色剂)和偶合剂(也称为颜色改性剂或次级中间体)。这些染料前体足够小、呈极性且可溶,从而扩散进入发干中,在其中一旦在碱性条件下被氧化剂如过氧化氢活化,则初级中间体与其他染料前体,例如偶合剂反应而在发干中形成更大的着色发色团。在发干中形成的发色团在随后用水和/或洗涤剂洗涤过程中不易从毛发中扩散出来,因为它们比扩散进入的染料前体更大、极性更低且更不可溶。

[0005] 染发产品通常以含有染料组分(例如染料溶液)和氧化性组分(例如过氧化氢溶液)的成套包装形式销售。在使用中将该染料组分与该氧化性组分混合并将所得混合物施用于毛发。当混合这两种组分时,氧化性组分中存在的氧化剂开始氧化染料组分中存在的初级中间体并且氧化的初级中间体开始与偶合剂反应而形成发色团。因为染发是美容途径之一,因此高度希望染发工艺一排除漂白一更确切地是一种物理工艺,这允许它与许多其他美容途径如施用唇彩和面部润色一致。该挑战仍要满足染发的所有其他要求(例如耐洗性,当毛发湿时很少或者没有来自毛发的渗色,无皮肤染色,匀度和耐酸汗性)。

[0006] 染发行业已经进行许多尝试以通过在发色团和毛发内部的蛋白质之间形成共价键或者提高发色团上的结合位点,通常是阳离子中心的数目而提高直接染料的耐洗性。然而,每一种尝试都有其缺点。通过共价链接的方法不能将毛发中的蛋白质与皮肤区分开来。通过染料上多个结合位点(即多个与毛发上的负位点相互作用的正电荷,这通过将几种单阳离子染料结合在一起或者通过在单一发色团上安置多个阳离子中心)的方法遇到如下障碍:由于沿着毛发纤维的长度上的不均匀损害(负电荷)的不均匀颜色以及染料在毛发纤维中的渗透降低,因为染料通常至少为常见氧化性染料前体的两倍大。结合位点数目的提高通过提供更强的毛发-发色团相互作用使得渗色和由漂洗引起的颜色损失最小化。然而,与角质层的相同强结合力也防止了发色团深度渗透到毛发的皮质中,因为具有多个正电荷的染料难以扩散通过角蛋白的带负电网络。额外地,因为聚阳离子染料仍结合于毛发表面而不是渗透进入纤维中,因此由于在毛发表面上的有限结合位点而难以产生深色调。

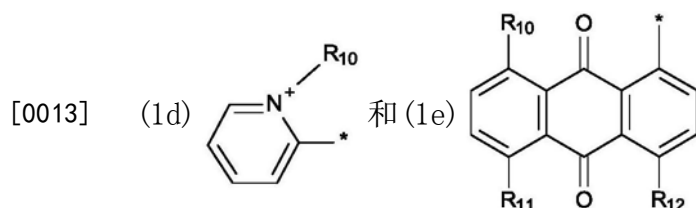
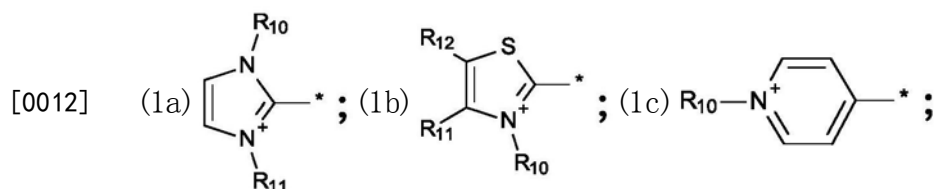
[0007] 常规阳离子直接染料对于酸汗不具有太大的耐受性,因为它们经历自然离子交换过程,其中人汗中的阳离子(主要是质子和钠离子)置换沉积在毛发上的阳离子染料。甚至具有多个阳离子锚固基团的耐洗性阳离子染料对于低pH盐水溶液几乎不具有耐受性。

[0008] 本发明涉及下式的染发化合物:



[0010] 其中：

[0011] D为选自下式基团的芳族或阳离子杂芳族基团：



[0014] K为芳族或杂芳族基团；

[0015]  $R_1$ 和 $R_2$ 相互独立地为氢； $C_1$ - $C_{12}$ 烷基；被羟基取代的 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基； $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基；氨基- $C_6$ - $C_{10}$ 芳基； $N(R_6R_7)$ - $C_1$ - $C_8$ 烷基；被羟基取代或者被-NR<sub>9</sub>-间隔的 $N(R_6R_7)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基； $C_6$ - $C_{10}$ 芳基；或者

[0016]  $R_1$ 和 $R_2$ 与连接氮原子一起形成包含至少两个氮原子的5-7员杂环；

[0017]  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 和 $R_9$ 相互独立地为氢、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基或二- $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基；

[0018]  $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 和 $R_{12}$ 相互独立地为氢； $C_1$ - $C_{12}$ 烷基； $N(R_{13}R_{14})$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基；被亚苯基间隔的 $N(R_{13}R_{14})$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基；被亚苯基间隔的 $N^+(R_{13}R_{14}R_{15})$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基；

[0019]  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 相互独立地为氢、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基或二- $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基；

[0020]  $E_1$ 和 $E_2$ 相互独立地为=CH-或=N-；

[0021] An为阴离子；

[0022] a为1-6的数；

[0023] m和n相互独立地为0或1；

[0024] 若D为式(1a)、(1b)或(1e)的基团，则基团 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 和 $R_{12}$ 中至少一个被包含至少一个氨基的基团取代；

[0025] 若D为式(1c)或(1d)的基团，则基团 $R_1$ 和 $R_2$ 中至少一个被至少一个被氨基取代的基团取代；以及

[0026] 其中式(1)化合物包含1-4个初期阳离子，其中初期阳离子侧挂于核结构，并且其中初期阳离子是中性的且任选包含一个或多个 $C_5$ - $C_9$ 疏水性结构部分。

[0027]  $C_1$ - $C_{14}$ 烷基为直链或支化烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或叔戊基、己基、2-乙基己基、庚基、辛基、异辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基或十四烷基。



[0028]  $C_6$ - $C_{10}$ 芳基例如为萘基或苯基,其任选被一个或多个羟基、氨基、卤素或 $C_1$ - $C_5$ 烷基取代。

[0029] 芳族基团为以离域共轭 $\pi$ 体系形式含有许多双键的原子的共面结构环,最常见的是单键和双键的交替排列。最优选的代表是苯及其衍生物、苯醌类、萘和蒽。

[0030] 在杂环芳族基团(杂芳族基团)中,芳族环中的一个或多个碳原子被杂原子氧、氮或硫替代,如吡啶、吡嗪、咪唑、吡唑、**噁唑**、噻吩及其苯并稠合类似物如苯并咪唑。最优选的杂环基团包含1、2或3个,优选1或2个相同或不同的杂原子。杂环基团可以是单-或多环的,例如单-、二-或三环的。优选它们是单-或双环的,最优选单环的。所述环优选包含5、6或7个环成员。单环和双环杂环体系的实例例如为吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡喃、噻喃、1,4-二**噁**烷,1,2-**噁**嗪、1,3-**噁**嗪、1,4-**噁**嗪、吡啶、苯并噻吩、苯并呋喃、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉和硫代吗啉。

[0031] 本发明的优选化合物是如下那些代表,其中式(1)中的D选自式(1a)

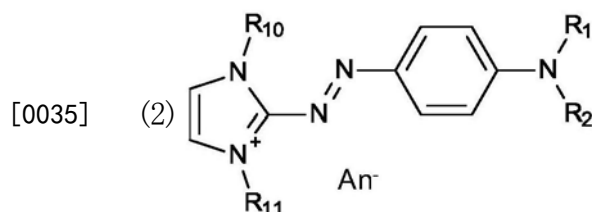


基团,其中:

[0032]  $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 相互独立地为 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、氨基- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、二- $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或 $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基;以及

[0033]  $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 如式(1)中所定义。

[0034] 本发明的更优选化合物对应于下式:



[0036] 其中:

[0037]  $R_1$ 和 $R_2$ 相互独立地为氢; $C_1$ - $C_{12}$ 烷基;被羟基取代的 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基; $N^+(R_6R_7R_8)$ - $C_1$ - $C_8$ 烷基;氨基- $C_6$ - $C_{10}$ 芳基; $N(R_6R_7)$ - $C_1$ - $C_8$ 烷基;被- $NR_9$ -间隔的 $N(R_6R_7)$ - $C_1$ - $C_8$ 烷基;

[0038]  $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 相互独立地为 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基;被羟基取代或者被亚苯基间隔的 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基;氨基- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基;二- $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或 $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基;

[0039]  $An$ 为阴离子;以及

[0040]  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 相互独立地为氢、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基或二- $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基。

[0041] 最优选式(2)化合物,其中:

[0042]  $R_1$ 和 $R_2$ 相互独立地为 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或 $N^+(R_6R_7R_8)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基;

[0043]  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 相互独立地为氢或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0044]  $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 相互独立地为 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或 $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基;以及

[0045]  $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 相互独立地为氢或 $C_1$ - $C_5$ 烷基。

[0046] 甚至更优选式 (2) 化合物, 其中:

[0047]  $R_1$  和  $R_2$  为氢或任选被  $N^+(R_6R_7R_8)$  取代的  $C_1-C_5$  烷基;

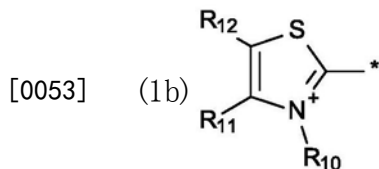
[0048]  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  相互独立地为氢或  $C_1-C_5$  烷基; 以及

[0049]  $R_{10}$  和  $R_{11}$  为  $C_1-C_5$  烷基、 $N^+(R_3R_4R_5)-C_1-C_5$  烷基或  $N(R_3R_4)-C_1-C_5$  烷基;

[0050] 以及

[0051]  $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  相互独立地为氢或  $C_1-C_5$  烷基。

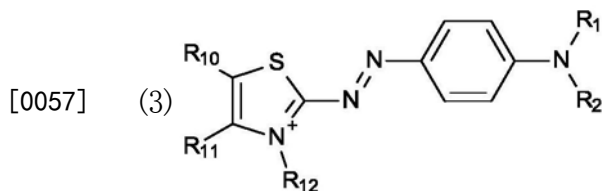
[0052] 进一步优选的本发明化合物是如下那些代表, 其中式 (1) 中的 D 对应于下式:



[0054] 其中:

[0055]  $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  相互独立地为氢、 $C_1-C_5$  烷基或氨基- $C_1-C_5$  烷基。

[0056] 更优选的本发明代表性化合物对应于下式:



[0058] 其中:

[0059]  $R_1$  和  $R_2$  相互独立地为  $C_1-C_{12}$  烷基、 $N^+(R_6R_7R_8)-C_1-C_8$  烷基、氨基- $C_6-C_{10}$  芳基或  $N(R_6R_7)-C_1-C_8$  烷基;

[0060]  $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  相互独立地为氢或  $C_1-C_5$  烷基; 以及

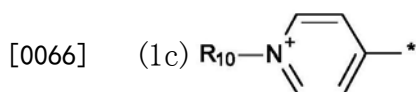
[0061]  $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  相互独立地为氢、 $C_1-C_5$  烷基或氨基- $C_1-C_5$  烷基。

[0062] 甚至更优选式 (3) 化合物, 其中:

[0063]  $R_1$  和  $R_2$  相互独立地为  $C_1-C_{12}$  烷基; 以及

[0064]  $R_{10}$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  相互独立地为  $C_1-C_5$  烷基或氨基- $C_1-C_5$  烷基。

[0065] 进一步优选的本发明化合物是如下那些代表, 其中式 (1) 中的 D 对应于下式:

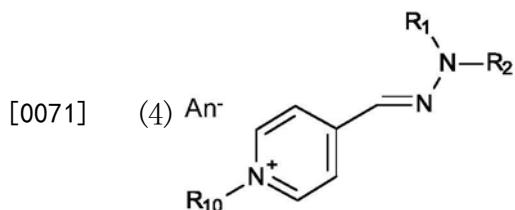


[0067] 其中:

[0068]  $R_{10}$  为氢、 $C_1-C_{12}$  烷基或氨基- $C_1-C_5$  烷基或  $N^+(R_3R_4R_5)-C_1-C_{12}$  烷基; 其中:

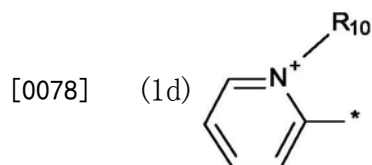
[0069]  $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  相互独立地为氢或  $C_1-C_5$  烷基。

[0070] 本发明的更优选代表对应于下式:

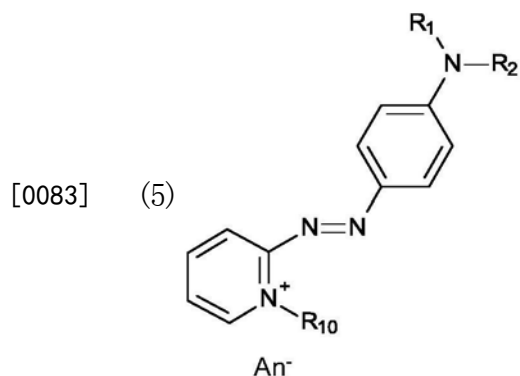


[0072] 其中:

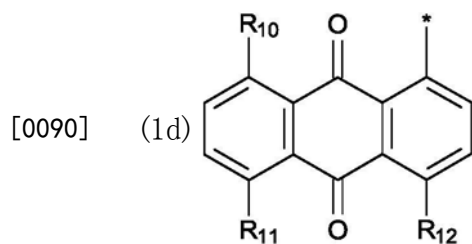
- [0073]  $R_1$ 和 $R_2$ 相互独立地为氢、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、 $N(R_6R_7)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、苯基或氨基苯基；  
 [0074]  $R_{10}$ 为 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或 $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基；其中  
 [0075]  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_7$ 相互独立地为氢或 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及  
 [0076]  $An$ 为阴离子。  
 [0077] 进一步优选的本发明化合物是如下那些代表，其中式(1)中的D对应于下式：



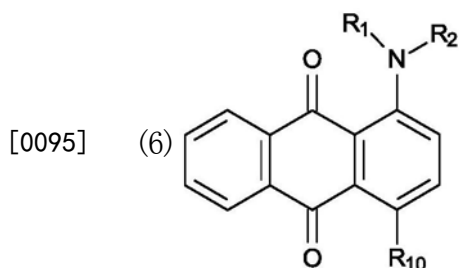
- 其中：  
 [0080]  $R_{10}$ 为 $C_1$ - $C_5$ 烷基或 $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_8$ 烷基；以及  
 [0081]  $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 相互独立地为氢或 $C_1$ - $C_5$ 烷基。  
 [0082] 本发明的更优选代表对应于下式：



- 其中：  
 [0084]  $R_1$ 和 $R_2$ 相互独立地为氢或氨基苯基；  
 [0085]  $R_{10}$ 为 $C_1$ - $C_5$ 烷基或 $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_8$ 烷基；  
 [0086]  $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 相互独立地为氢或 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及  
 [0087]  $An$ 为阴离子。  
 [0088] 进一步优选的本发明化合物是如下那些代表，其中式(1)中的D对应于下式：



- 其中：  
 [0091]  $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 和 $R_{12}$ 相互独立地为氢、卤素、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或 $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基氨基、 $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基氨基；以及  
 [0092]  $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 相互独立地为氢、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基。  
 [0093] 本发明的更优选代表对应于下式：



[0096] 其中：

[0097]  $R_1$ 和 $R_2$ 相互独立地为氢、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $N(R_3R_4)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或 $N^+(R_3R_4R_5)$ - $C_1$ - $C_{12}$ 烷基；

[0098]  $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 相互独立地为氢、 $C_1$ - $C_5$ 烷基或氨基- $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及

[0099]  $R_{10}$ 为卤素、 $C_1$ - $C_{12}$ 烷基或氨基- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基。

[0100] 尽管说明书以具体指出和清楚要求保护本发明的权利要求书结束，但据信由下列描述更好地理解本发明。

[0101] 所有百分数、份数和比例基于本发明组合物的总重量，除非另有指明。所有该类重量在涉及所列成分时基于活性物浓度且因此不包括可以包括在市售材料中的溶剂或副产物，除非另有指明。当在处理过程中使用不止一种组合物时，正如在典型氧化染料产品的各组分混合中一样，要考虑的总重量是所有同时施加在毛发上的组合物的总重量（即“在头上”发现的重量），除非另有指明。术语“重量%”在本文中可以为“wt.%”。

[0102] 本文所用术语待处理“毛发”可以是“活的”，即在活体上，或者可以是“非活体的”，即在非活体角蛋白纤维的假发、假眉毛或其他聚集体中。优选哺乳动物毛发，特别是人发。然而，羊毛、毛皮和其他含角蛋白的纤维是适合本发明组合物的底物。

[0103] 本文所用术语“侧挂基团”是指连接于核结构或发色团的一组原子。如本文所述，侧挂基团本身不是有色的，但它可以影响发色团的颜色。侧挂基团可以进一步分类为锚固基团或疏水性基团。疏水性基团（疏水物）通常为碳链。锚固基团为连接于永久阳离子或初期阳离子的基团，偶尔同时连接于永久阳离子和一个或多个初期阳离子。

[0104] 本文所用术语“发色团”是指该直接染料化合物的对其颜色负责的部分。

[0105] 本文所用术语“直接染料化合物”是指用于其中染料分子因物理力而在分子水平被吸引到纺织品或底物如毛发的方法中的染料。与氧化染料相对的是，形成发色团不要求化学反应。额外地，与反应性染料相对的是，在直接染料和底物之间没有共价键形成。该直接染料化合物在染色工艺之前和之后不经历化学转变。

[0106] 本文所用术语“耐酸汗的”是指耐受pH为酸性的人汗。

[0107] 本文所用术语“核结构”是指包括一个或两个侧挂于发色团或一部分发色团的永久阳离子的发色团。在一个实施方案中，该发色团带电。在一个实施方案中，该发色团不带电，因为该永久阳离子侧挂于该发色团。

[0108] 本文所用术语“侧挂”是指官能基团经由共价键连接于核结构。

[0109] 本文所用术语“初期阳离子”是指由于pH变化过程中的质子化而由中性变为带正电荷的官能基团。

[0110] 本文所用术语“非阴离子发泡剂”是促进形成泡沫的材料。该术语通常是指表面活性剂，后者以少量存在时降低液体的表面张力或者通过抑制气泡的聚结而提高其胶态稳定性。

[0111] 本文所用术语“疏水性结构部分”是指疏水性分子或疏水性官能基团。

[0112] 染发组合物包含一种或多种耐洗直接染料,任选也包含氧化染料。

[0113] 本发明式(1)化合物适合染色有机材料,如含角蛋白的纤维、羊毛、皮革、丝绸、纤维素或聚酰胺、棉或尼龙,以及优选人发。染色毛发的方法包括(a)对毛发施用包含一种或多种式(1)的直接染料化合物的染发组合物,其中该一种或多种直接染料化合物在对毛发施用该染发组合物之后进入发干;并且其中该染发组合物具有约7-11的pH;(b)用水漂洗毛发;其中在漂洗之后毛发的pH为约3.5-6;并且其中毛发的漂洗使得1-4个初期阳离子中的一个或多个在发干内部由中性变为带正电荷。

[0114] 除了存在的永久阳离子外,1-4个初期阳离子,通常是一个或多个氨基,连接于发色团,以克服以前在使阳离子直接染料更耐洗的尝试中遇到的问题。该发色团通常仅带有一个或两个永久正电荷,如季铵盐、吡啶𬝓、咪唑𬝓、噻唑𬝓、𫔿唑𬝓、三唑𬝓、嘧啶𬝓、三嗪𬝓、四唑𬝓、吩𫔿𬝓、吩𬝓或在典型染发应用的碱性条件下的类似阳离子。氨基在染发条件(pH 10~11)下大多数保持中性,因为脂族胺的典型pKa落入9~10.5之间。染料在染色条件下仅带有一个或两个阳离子电荷,这对于优化的吸收提供了需要的亲和性(库仑引力),不会因与聚阳离子染料相比相对低的电荷密度而防止渗透。然而,一旦染色应用完成且漂洗毛发,则毛发内部的pH回落到其中性pH,这是酸性的,连接于发色团的氨基被质子化而变为铵阳离子,这为该发色团添加了一个或多个结合位点。pH变化用作便利开关,打开额外的结合基团而使得发色团更耐洗。伯胺与仲胺和叔胺相比因下面两个原因而表现最好:1. 伯胺耐得住过氧化氢的氧化,而仲胺和叔胺在与漂白剂一起使用时可以被氧化且失去其锚固能力;2. 质子化的伯铵阳离子在尺寸上最小,这与具有更大空间位阻的仲胺和叔胺相比允许与毛发上阴离子的更强相互作用。

[0115] pH变化用作便利开关,打开额外的结合基团而使得发色团更耐洗。总之,伯胺与仲胺和叔胺相比因下面两个原因而是更合乎需要的:(1) 质子化的伯铵阳离子在尺寸上最小,这与具有更大空间位阻的仲胺和叔胺相比允许与毛发上阴离子的更强相互作用;以及(2) 在当毛发黑素的漂白同时也是希望的时使用的氧化剂如过氧化氢存在下,伯胺耐得住过氧化氢的氧化,而仲胺和叔胺可以被氧化且失去其锚固能力。

[0116] 惊人的是,具有疏水性结构部分的染料比没有疏水性结构部分的染料更好地耐得住酸汗。

[0117] 线性烷基以及该一个或多个疏水性结构部分也可以用作该染料的整体疏水性的调节剂。仅使用阳离子直接染料调色的常见缺点之一是色泽渐浅式褪色,因为不同的染料以不同速率从毛发上洗掉,随着时间引起不希望的颜色逐渐偏移。我们的技术方法通过以具有类似的总体疏水性的相同电荷方式设计具有不同颜色的染料而使色泽渐浅式褪色最小化,同时,这些本发明染料比典型阳离子染料远远更耐洗这一事实也有助于最小的颜色损失和调色褪色。

[0118] 所公开化合物的合成程序如下:在第一步中制备合适的发色团。

[0119] 适合本发明的发色团是带电的咪唑偶氮芳基或噻唑偶氮芳基残基、1-烷基吡啶𬝓偶氮芳基染料、1-烷基吡啶𬝓-4-偶氮芳基化合物或4-甲基(苯基)亚胍基)甲基吡啶吡𬝓化合物或带电的氨烷基化蒽醌染料。存在至少一个永久阳离子对所有化合物而言是

强制的。

[0120] 这些发色团可以根据已知程序,优选重氮化和偶联程序制备。例如,咪唑的重氮化用对茴香胺或对氟苯胺进行;噻唑残基通常通过噻唑-2-胺的重氮化和与相应芳族化合物的偶联而制备。该1-烷基吡啶~~𬝰~~偶氮发色团可以通过吡啶-2-胺与4-硝基茴香醚在钠存在下的还原偶联程序得到。最终的蓝色发色团通过与对苯二胺反应而得到。1-吡啶~~𬝰~~-4-偶氮芳基发色团容易通过4-氨基吡啶类的重氮化以及随后与合适的二烷基苯胺衍生物偶联而构建。4-甲基(苯基)亚胍基甲基吡啶~~𬝰~~发色团通过苯基胍衍生物与4-吡啶甲醛的缩合制备。

[0121] 发色团结构的所有所述合成已经描述于现有技术中且为本领域技术人员所知。对于合适的色调,该发色团必须包含给电子基团—例如二烷基氨基-或烷基—或氨基。这些基团可以通过例如由在对位被氯、溴、氟或甲氧基取代的相应咪唑-偶氮芳基衍生物开始的亲核取代反应引入。初期阳离子也可以通过使用合适的二烷基三胺,即二亚丙基三胺在该步骤中引入。优选该类三胺的伯基团被保护基团保护。适合氨基官能团的保护基团例如为叔丁氧羰基(BOC)、苯邻二甲酰亚胺基团、乙酰基或三氟乙酰基以及不同的席夫碱。

[0122] 该发色团的永久阳离子电荷通过咪唑、噻唑、吡啶或胍发色团的烷基化步骤引入。对于烷基化,使用合适的烷基卤化物(烷基氯化物、溴化物、碘化物)或烷基甲磺酸酯、烷基三氟甲磺酸酯或烷基硫酸酯。作为烷基化剂,例如使用溴丙基胺氢溴酸盐来额外引入具有端伯氨基的烷基。至少一个该类初期阳离子的存在根据本发明对所有化合物而言是强制的。

[0123] 使用疏水性烷基卤化物引入疏水性脂族链。被保护的溴丙基氨基衍生物例如适合引入初期阳离子。作为保护基团,使用上面对氨基所述的相同保护基团。

[0124] 任选地,通过合适的烷基化方法,即用戊基溴化物烷基化咪唑偶氮芳基衍生物,或者通过咪唑偶氮芳基氟化物与疏水性烷基衍生物,即二戊基胺的取代反应将额外的疏水性基团引入发色团。

[0125] 当使用被保护的氨基化合物时,阳离子染料必须在最后步骤中被解保护。Boc以及乙酰基和三氟乙酰基容易用酸如盐酸解保护。

[0126] 本发明化合物的合成在试验部分详细公开。

[0127] 本文所述染发组合物可以作为粘稠液体、霜、凝胶、乳液、泡沫、气溶胶摩丝或者作为向其中加入水以产生氧化剂并形成适合染发的增稠赋形剂的固体形式形成。它们除了上面所示成分外可以包含其他成分以进一步提高该组合物的性能,这包括但不限于溶剂;氧化染料,直接染料;氧化剂;自由基清除剂;增稠剂和/或流变改性剂;螯合剂;pH改性剂和缓冲剂;碳酸根离子源;过氧单碳酸根离子源;阴离子、阳离子、非离子、两性或两性离子表面活性剂或其混合物;阴离子、阳离子、非离子、两性或两性离子聚合物或其混合物;香料;酶;分散剂;过氧化物稳定剂;抗氧化剂;天然成分,例如蛋白质和蛋白质化合物,以及植物提取物;包括聚硅氧烷和阳离子聚合物在内的调节剂,神经酰胺类,防腐剂;以及不透明剂和珠光剂(如二氧化钛和云母)。合适的一些上面提及但下面未具体描述的助剂列于International Cosmetics Ingredient Dictionary and Handbook(第8版;The Cosmetics,Toiletry,and Fragrance Association)中。具体而言,第2卷第3(Chemical



Classes) 和4 (Functions) 部分可以用于确定实现特定目的或多种目的的具体助剂。这些成分中的几种在下文讨论,其公开内容当然并非穷举。

[0128] 任选的成分

[0129] 除了上面所示成分外,本文所述染发组合物可以包含任选的成分以进一步提高该组合物的性能。

[0130] 合适的任选成分包括但不限于溶剂;氧化剂;碱化剂;氧化染料前体,直接染料;螯合剂;自由基清除剂;pH改性剂和缓冲剂;增稠剂和/或流变改性剂;碳酸根离子源;过氧单碳酸根离子源;阴离子、阳离子、非离子、两性或两性离子表面活性剂及其混合物;阴离子、阳离子、非离子、两性或两性离子聚合物及其混合物;香料;酶;分散剂;过氧化物稳定剂;抗氧化剂;天然成分(如蛋白质、蛋白质化合物和植物提取物);调节剂(如聚硅氧烷和阳离子聚合物);神经酰胺类;防腐剂;不透明剂和珠光剂(如二氧化钛和云母);及其混合物。

[0131] 合适的上面上面提及但下面未具体描述的其他成分列于International Cosmetics Ingredient Dictionary and Handbook(第8版;The Cosmetics,Toiletry,and Fragrance Association)中。具体而言,第2卷第3 (Chemical Classes) 和4 (Functions) 部分可以用于确定实现特定目的或多种目的的具体助剂。这些成分中的几种在下文讨论,其公开内容当然并非穷举。

[0132] 溶剂

[0133] 本文所述染发组合物可以进一步包含溶剂。该溶剂可以选自水或水和至少一种溶解通常在水中不充分可溶的化合物的有机溶剂的混合物。

[0134] 合适的有机溶剂包括但不限于C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>低级链烷醇(如乙醇、丙醇、异丙醇);芳族醇(如苄醇和苯氧基乙醇);多元醇和多元醇醚(如卡必醇、2-丁氧基乙醇、丙二醇、丙二醇单甲基醚、二甘醇单乙基醚、单甲基醚、己二醇、甘油、乙氧基乙二醇、丁氧基二甘醇、乙氧基双甘油、二丙二醇、聚甘油);碳酸亚丙酯及其混合物。

[0135] 在一个实施方案中,该溶剂可以选自水、乙醇、丙醇、异丙醇、甘油、1,2-丙二醇、己二醇、乙氧基二甘醇及其混合物。

[0136] 该组合物可以包含水作为主要成分,特别是总量为整个组合物重量的至少约50%,或者至少约60%,或者至少约70%。在一个实施方案中,该组合物可以包含总量为整个染发组合物重量的约1-30%的有机溶剂。

[0137] 氧化剂

[0138] 本文所述染发组合物可以包含至少一种氧化剂源。优选用于本文中的氧化剂是水溶性过氧化物。水溶性过氧化物在本领域中是众所周知的且包括但不限于过氧化氢,无机碱金属过氧化物如高碘酸钠和过氧化钠以及有机过氧化物如过氧化脲、过氧化蜜胺,以及无机过水合物盐漂白化合物,如过硼酸、过碳酸、过磷酸、过硅酸、过硫酸等的碱金属盐。这些无机过水合物盐可以作为一水合物、四水合物等掺入。还可以使用烷基和芳基过氧化物和/或过氧化物酶、氧化酶和尿酸酶及其底物。需要的话还可以使用两种或更多种该类氧化剂的混合物。氧化剂可以以水溶液或者作为在使用前溶解的粉末提供。在一个实施方案中,氧化剂可以选自过氧化氢、过碳酸盐、过硫酸盐及其组合。

[0139] 在一个实施方案中,该染发组合物可以包含0.1-20重量%或1-15重量%或2-10重量%的氧化剂。

[0140] 用于本文中的潜在氧化剂是由过氧化氢源和碳酸氢根离子源就地形成的过氧单碳酸根离子源。此外,该体系与氨或铵离子源组合也特别有效。因此,可以使用这些过氧单碳酸根离子的任何来源。适合用于本文中的来源包括碳酸根、氨基甲酸根和碳酸氢根离子的钠、钾、胍、精氨酸、锂、钙、镁、钡、铵盐及其混合物,如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸胍、碳酸氢胍、碳酸锂、碳酸钙、碳酸镁、碳酸钡、碳酸铵、碳酸氢铵及其混合物。过碳酸盐既可以用作氧化剂也可以用作碳酸根离子源。碳酸根离子、氨基甲酸根和碳酸氢根离子的优选来源是碳酸氢钠、碳酸氢钾、氨基甲酸铵及其混合物。

[0141] 氧化剂可以基于该氧化剂包含0.1-15重量%或1-10重量%或1-8重量%碳酸氢根离子;和0.1-10重量%或1-7重量%或2-5重量%过氧化氢源。

#### [0142] 碱化剂

[0143] 本文所述染发组合物可以进一步包含本领域已知的碱化剂。可以使用本领域已知的任何碱化剂,如氨,链烷醇胺,例如单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、单丙醇胺、二丙醇胺、三丙醇胺、2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇、2-氨基-2-甲基-1-丙醇和2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇,胍盐,碱金属和铵氢氧化物,如氢氧化钠,碱金属和铵碳酸盐,及其混合物。在一个实施方案中,碱化剂可以是氨和/或单乙醇胺。

[0144] 本文所述染发组合物可以包含相对于该组合物的总重量为约0.1-10重量%,优选约0.5-6重量%,更优选约1-4重量%的碱化剂。

[0145] 上面所述染发组合物可以具有7-12,或8-11的pH。对于包含过氧单碳酸根离子的实施方案,pH可以至多为并包括pH 9.5,或者7.5-9.5,或者8.4-9.5,或者8.5-9.4,或者9.0,或者9.3。

[0146] 染发组合物的任何子组分,如着色组合物或氧化组合物,可以具有不同于该染发组合物的pH。例如,若该着色组合物包含碱化剂,则该着色组合物具有碱性pH,如高于7。该氧化组合物可以具有小于7的酸性pH。

[0147] 当本文所述染发组合物通过在使用之前混合显色剂和着色组合物而得到时,该碱化剂通常存在于着色组合物中。

#### [0148] 氧化染料前体

[0149] 除了本文所述的直接染料化合物外,该染发组合物可以进一步包含一种或多种氧化染料前体,后者通常被分类为初级中间体(也称为显色剂)或偶合剂(也称为次级中间体)。各种偶合剂可以与初级中间体使用以获得不同色调。氧化染料前体可以是游离碱或其化妆品可接受的盐。

[0150] 在一个实施方案中,该染发组合物可以包含总量为整个组合物重量的至多约12%,或者约0.1-10%,或者约0.3-8%,或者约0.5-6%的氧化染料前体。

[0151] 合适的初级中间体包括但不限于甲苯-2,5-二胺、对苯二胺、N-苯基对苯二胺、N,N-二(2-羟基乙基)对苯二胺、2-羟基乙基对苯二胺、羟基丙基二(N-羟基乙基对苯二胺)、2-甲氧基甲基对苯二胺、2-(1,2-二羟基乙基)对苯二胺、2,2'-(2-(4-氨基苯基氨基)乙基氮烷二基)二乙醇、2-(2,5-二氨基-4-甲氧基苯基)丙烷-1,3-二醇、2-(7-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)乙醇、2-氯对苯二胺、对氨基苯酚、对-(甲基氨基)苯酚、4-氨基间甲酚、6-氨基间甲酚、5-乙基邻氨基苯酚、2-甲氧基对苯二胺、2,2'-亚甲基二-4-氨基苯酚、2,4,5,6-四氨基嘧啶、2,5,6-三氨基-4-嘧啶醇、1-羟基乙基-4,5-二氨基吡唑硫酸盐、4,5-二



氨基-1-甲基吡唑、4,5-二氨基-1-乙基吡唑、4,5-二氨基-1-异丙基吡唑、4,5-二氨基-1-丁基吡唑、4,5-二氨基-1-戊基吡唑、4,5-二氨基-1-苄基吡唑、(2,3-二氨基-6,7-二氢-1H,5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮二甲磺酸盐)、4,5-二氨基-1-己基吡唑、4,5-二氨基-1-庚基吡唑、甲氧基甲基甲基-1,4-二氨基苯、N,N-二(2-羟基乙基)-N-(4-氨基苯基)-1,2-二氨基乙烷、2-[(3-氨基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氧基]乙醇盐酸盐、其盐及其混合物。

[0152] 合适的偶合剂包括但不限于间苯二酚、4-氯间苯二酚、2-氯间苯二酚、2-甲基间苯二酚、4,6-二氯苯-1,3-二酚、2,4-二甲基苯-1,3-二酚、间氨基苯酚、4-氨基-2-羟基甲苯、2-甲基-5-羟基乙基氨基苯酚、3-氨基-2,6-二甲基苯酚、3-氨基-2,4-二氯苯酚、5-氨基-6-氯邻甲酚、5-氨基-4-氯邻甲酚、6-羟基苯并吗啉、2-氨基-5-乙基苯酚、2-氨基-5-苯基苯酚、2-氨基-5-甲基苯酚、2-氨基-6-甲基苯酚、2-氨基-5-乙氧基苯酚、5-甲基-2-(甲基氨基)苯酚、2,4-二氨基苯氧基乙醇、2-氨基-4-羟基乙基氨基茴香醚、1,3-二(2,4-二氨基苯氧基)丙烷、2,2'-(2-甲基-1,3-亚苯基)二(氮烷二基)二乙醇、苯-1,3-二胺、2,2'-(4,6-二氨基-1,3-亚苯基)二(氧基)二乙醇、3-(吡咯烷-1-基)苯酚、1-(3-(二甲基氨基)苯基)脲、1-(3-氨基苯基)脲、1-萘酚、2-甲基-1-萘酚、1,5-萘二酚、2,7-萘二酚或1-乙酰氧基-2-甲基萘、4-氯-2-甲基萘-1-酚、4-甲氧基-2-甲基萘-1-酚、2,6-二羟基-3,4-二甲基吡啶、2,6-二甲氧基-3,5-吡啶二胺、3-氨基-2-甲基氨基-6-甲氧基吡啶、2-氨基-3-羟基吡啶、2,6-二氨基吡啶、吡啶-2,6-二酚、5,6-二羟基吡啶、6-羟基吡啶、5,6-二羟基二氢吡啶、3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5(4H)-酮、1,2,4-三羟基苯、2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氨基)乙醇(也称为羟基乙基-3,4-亚甲二氧基苯胺)及其混合物。

[0153] 当本文所述染发组合物通过混合着色组合物和显色剂组合物而得到时,该初级中间体和偶合剂可以掺入该着色组合物中。

#### [0154] 额外的直接染料

[0155] 该染发组合物可以进一步包含额外的相容性直接染料,其量足以提供额外的着色,特别是就强度而言。在一个实施方案中,该组合物可以包含总量为整个组合物重量的约0.05-4%的直接染料。

[0156] 合适的直接染料包括但不限于酸性染料如酸性黄1,酸性橙3,酸性黑1,酸性黑52,酸性橙7,酸性红33,酸性黄23,酸性蓝9,酸性紫43,HC蓝16,酸性蓝62,酸性蓝25,酸性红4;碱性染料如碱性棕17,碱性红118,碱性橙69,碱性红76,碱性棕16,碱性黄57,碱性紫14,碱性蓝7,碱性蓝26,碱性红2,碱性蓝99,碱性黄29,碱性红51,碱性橙31,碱性黄87,碱性蓝124,4-(3-(4-氨基-9,10-二氧化-9,10-二氢蒽-1-基氨基)丙基)-4-甲基吗啉-4-**鎓**甲基硫酸盐,(E)-1-(2-(4-(4,5-二甲基噻唑-2-基)二氮烯基)苯基)(乙基)氨基)乙基)-3-甲基-1H-咪唑-3-**鎓**氯化物,(E)-4-(2-(4-(二甲基氨基)苯基)二氮烯基)-1-甲基-1H-咪唑-3-**鎓**-3-基)丁烷-1-磺酸盐,(E)-4-(4-(2-甲基-2-苯基亚胍基)甲基)吡啶**鎓**-1-基)丁烷-1-磺酸盐,N,N-二甲基-3-(4-(甲基氨基)-9,10-二氧化-4a,9,9a,10-四氢蒽-1-基氨基)-N-丙基丙-1-胺溴化物;分散染料如分散红17,分散紫1,分散红15,分散黑9,分散蓝3,分散蓝23,分散蓝377;硝基染料如1-(2-(4-硝基苯基氨基)乙基)脲,2-(4-甲基-2-硝基苯基氨基)乙醇,4-硝基苯-1,2-二胺,2-硝基苯-1,4-二胺,苦氨酸,HC红13,2,2'-(2-硝基-1,4-亚苯基)二(氮烷二基)二乙醇、HC黄5,HC红7,HC蓝2,HC黄4,HC黄2,HC橙1,HC红1,2-(4-氨基-

2-氯-5-硝基苯基氨基)乙醇,HC红3,4-氨基-3-硝基苯酚,4-(2-羟基乙基氨基)-3-硝基苯酚,2-氨基-3-硝基苯酚,2-(3-(甲基氨基)-4-硝基苯氧基)乙醇,3-(3-氨基-4-硝基苯基)丙烷-1,2-二醇,HC黄11,HC紫1,HC橙2,HC橙3,HC黄9,HC红10,HC红11,2-(2-羟基乙基氨基)-4,6-二硝基苯酚,HC蓝12,HC黄6,HC黄12,HC蓝10,HC黄7,HC黄10,HC蓝9,2-氯-6-(乙基氨基)-4-硝基苯酚,6-硝基吡啶-2,5-二胺,HC紫2,2-氨基-6-氯-4-硝基苯酚,4-(3-羟基丙基氨基)-3-硝基苯酚,HC黄13,6-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉,HC红14,HC黄15,HC黄14,N2-甲基-6-硝基吡啶-2,5-二胺,N1-烯丙基-2-硝基苯-1,4-二胺,HC红8,HC绿1,HC蓝14;天然染料如Annato,花青素,甜菜根,胡萝卜素,辣椒黄素,番茄红素,叶绿素,Henna,靛蓝,胭脂虫红;以及它们的混合物。

[0157] 当该染发组合物通过混合着色组合物和显色剂组合物而得到时,可以将额外的直接染料掺入该着色组合物中。

#### [0158] 螯合剂

[0159] 本文所述染发组合物可以进一步包含螯合剂(也称为“螯合试剂”、“多价螯合试剂”或“多价螯合剂”),其量足以降低可以与配制组分,特别是氧化剂,更特别是过氧化物相互作用的金属的量。螯合剂在本领域是众所周知的且其非穷举列表可以在AE Martell&RM Smith,Critical Stability Constants,第1卷,Plenum Press,New York&London(1974)和AE Martell&RD Hancock,Metal Complexes in Aqueous Solution,Plenum Press,New York&London(1996)中找到,这二者均作为参考引入本文中。

[0160] 在一个实施方案中,该染发组合物可以包含总量为整个组合物重量的至少约0.01%,或者约0.01-5%,或者约0.25-3%,或者约0.5-1%的螯合剂。

[0161] 合适的螯合剂包括但不限于羧酸(如氨基酸),膦酸(如氨基膦酸),聚膦酸(如线性聚膦酸),其盐及其混合物。“其盐”在螯合剂上下文中是指所有包含与它们所涉及的螯合剂相同的官能结构的盐,包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、取代铵盐及其混合物;或者钠盐、钾盐、铵盐及其混合物;或者单乙醇铵盐、二乙醇铵盐、三乙醇铵盐及其混合物。

[0162] 合适的氨基酸螯合剂包含至少一个羧酸结构部分(-COOH)和至少一个氮原子。合适的氨基酸螯合剂包括但不限于二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、乙二胺二琥珀酸(EDDS)、乙二胺二戊二酸(EDGA)、2-羟基丙二胺二琥珀酸(HPDS)、甘氨酸-N,N'-二琥珀酸(GADS)、乙二胺-N,N'-二戊二酸(EDDG)、2-羟基丙二胺-N,N'-二琥珀酸(HPDDS)、乙二胺四乙酸(EDTA)、亚乙基二磺丙氨酸(EDC)、乙二胺-N,N'-二(邻羟基苯基乙酸)(EDDHA)、二氨基烷基二(磺基琥珀酸)(DDS)、5N,N'-二(2-羟基苄基)乙二胺-N,N'-二乙酸(HBED),其盐及其混合物。其他合适的氨基酸类螯合剂包括但不限于亚氨基二乙酸衍生物如N-2-羟基乙基-N,N'-二乙酸或甘油基亚氨基二乙酸、亚氨基二乙酸-N-2-羟丙基磺酸和天冬氨酸N-羧甲基-N-2-羟丙基-3-磺酸、β-丙氨酸-N,N'-二乙酸、天冬氨酸-N,N'-二乙酸、天冬氨酸-N-单乙酸和亚氨基二琥珀酸螯合剂、乙醇二甘氨酸、其盐、其衍生物及其混合物。其他合适的氨基酸类型螯合剂包括但不限于二皮考林酸、2-膦酰基丁烷-1,2,4-三甲酸、其盐、其衍生物及其混合物。

[0163] 合适的氨基膦酸螯合剂包含氨基膦酸结构部分(-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)或其衍生物-PO<sub>3</sub>R<sub>2</sub>,其中R<sub>2</sub>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或芳基,及其盐。合适的氨基膦酸螯合剂包括但不限于氨基三(1-乙基膦酸)、乙二胺四(1-乙基膦酸)、氨基三(1-丙基膦酸)、氨基三(异丙基膦酸)、其盐及其混合物;或者

氨基三(亚甲基膦酸)、乙二胺四(亚甲基膦酸) (EDTMP) 以及二亚乙基三胺五(亚甲基膦酸) (DTPMP)、其盐、其衍生物及其混合物。

[0164] 合适的替换螯合剂包括但不限于聚乙烯亚胺、聚磷酸螯合剂、羟乙磷酸、甲基甘氨酸二乙酸、N-(2-羟基乙基) 亚氨基二乙酸、亚氨基二琥珀酸、N,N'-二羧甲基-L-谷氨酸、N-月桂酰基-N,N',N''-乙二胺二乙酸、其盐、其衍生物及其混合物。

[0165] 在具体实施方案中,该组合物包含选自如下的螯合剂:二亚乙基三胺-N,N',N''-聚酸、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、二亚乙基三胺五(亚甲基膦酸)(DTPMP)、二胺-N,N'-二聚酸、单胺单酰胺-N,N'-二聚酸、乙二胺二琥珀酸(EDDS)、其盐、其衍生物及其混合物;或者乙二胺二琥珀酸(EDDS)。

[0166] 当该染发组合物通过混合着色组合物和显影剂组合物而得到时,可以将螯合剂掺入该着色组合物和/或该显影剂组合物中。螯合剂可以存在于该显影剂组合物以获得稳定性。

#### [0167] 自由基清除剂

[0168] 本文所述染发组合物可以包含自由基清除剂。本文所用术语自由基清除剂是指可以与自由基反应而通过一系列快速反应将自由基物种转化为非反应性或较差反应性物种的物种。也优选选择该自由基清除剂以使得它不是与碱化剂相同的物种并且足以降低着色/漂白工艺过程中对毛发的损害的量存在。本发明组合物相对于该组合物的总重量包含约0.1-10重量%,优选约1-7重量%的自由基清除剂。

[0169] 适合用于本文中的自由基清除剂可以选自如下类别:链烷醇胺类,氨基糖类,氨基酸,氨基酸酯及其混合物。合适的化合物包括3-取代的吡唑-5-酮类、3-羧基-1H-吡唑-5-酮、3-甲基-1-苯基吡唑-5-酮、3-甲基-1-对甲苯基吡唑-5-酮、3-甲基-1-(4-磺基苯基)吡唑-5-酮、3-甲基-1-(4-磺酰胺基苯基)吡唑-5-酮、3-甲基-1-(3-磺基苯基)吡唑-5-酮、3-甲基-1-(3-磺酰胺基苯基)吡唑-5-酮、3-甲基-1-(2-氯-5-磺基苯基)吡唑-5-酮、3-甲基-1-(2,5-二氯-4-磺基苯基)吡唑-5-酮、3-甲基-1-(4-氯苯基)吡唑-5-酮、3-甲基-1-(4-羧基苯基)吡唑-5-酮、3-羧基-1-苯基吡唑-5-酮、3-羧基-1-(4-磺基苯基)吡唑-5-酮、1,3-二苯基-吡唑-5-酮、吡唑-5-酮-3-甲酸甲酯、3-氨基-1-丙醇、4-氨基-1-丁醇、5-氨基-1-戊醇、1-氨基-2-丙醇、1-氨基-2-丁醇、1-氨基-2-戊醇、1-氨基-3-戊醇、1-氨基-4-戊醇、3-氨基-2-甲基丙-1-醇、1-氨基-2-甲基丙-2-醇、3-氨基丙烷-1,2-二醇、氨基葡萄糖、N-乙酰基氨基葡萄糖、甘氨酸、精氨酸、赖氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、肌氨酸、丝氨酸、谷氨酸、色氨酸或其混合物,或其盐,如其钾、钠或铵盐,或其混合物。在一些实施方案中,本发明组合物可以包含甘氨酸、肌氨酸、赖氨酸、丝氨酸、2-甲氧基乙基胺、氨基葡萄糖、谷氨酸、吗啉、哌啶、乙胺、3-氨基-1-丙醇或其混合物。

#### [0170] pH改性剂和缓冲剂

[0171] 除了上面所讨论的碱化剂外,本文所述染发组合物可以进一步包含pH改性剂和/或缓冲剂,其量对于将该组合物的pH调节至落入约3-13,或者约8-12,或者约9-11的范围充分有效。

[0172] 合适的pH改性剂和/或缓冲剂包括但不限于氨;链烷醇酰胺(如单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、单丙醇胺、二丙醇胺、三丙醇胺、2-氨基-2-甲基-5-丙醇、2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇);胍盐;碱金属和铵氢氧化物和碳酸盐;及其混合物。

[0173] 其他pH改性剂和/或缓冲剂包括但不限于氢氧化钠;碳酸铵;酸化剂(如无机和无机酸,包括例如磷酸、乙酸、抗坏血酸、柠檬酸或酒石酸、盐酸);以及它们的混合物。

[0174] 增稠剂和/或流变改性剂

[0175] 本文所述染发组合物可以进一步包含增稠剂,其量足以对该组合物提供粘度,从而使得它可以容易地施用于毛发而不在毛发上过度滴流冰引起混乱。

[0176] 在一个实施方案中,染发组合物可以包含总量为整个组合物重量的至少约0.1%,或者至少约1%,或者至少约10%,或者至少约20%的增稠剂。

[0177] 合适的增稠剂包括但不限于缔合型聚合物、多糖、非缔合型聚羧酸聚合物及其混合物。

[0178] 本文所用表述“缔合型聚合物”是指包含亲水单元和疏水单元二者,例如至少一个C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>脂肪链和至少一个亲水单元的两亲性聚合物。缔合型聚合物能够可逆地相互结合或者与其他分子结合。合适的缔合型增稠剂包括但不限于包含至少一个亲水单元和至少一个脂肪链单元的非离子两亲性聚合物;包含至少一个亲水单元和至少一个脂肪链单元的阴离子两亲性聚合物;包含至少一个亲水单元和至少一个脂肪链单元的阳离子两亲性聚合物;以及包含至少一个亲水单元和至少一个脂肪链单元的两性两亲性聚合物,及其混合物。

[0179] 合适的包含至少一个脂肪链和至少一个亲水单元的非离子两亲性聚合物包括但不限于用包含至少一个脂肪链的基团改性的纤维素(如用选自烷基、链烯基和烷基芳基的包含至少一个脂肪链的基团改性的羟基乙基纤维素);用包含至少一个脂肪链的基团改性的羟丙基瓜尔胶;包含至少一个脂肪链(如C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>烷基或链烯基)的聚醚尿烷;乙烯基吡咯烷酮和脂肪链疏水性单体的共聚物;丙烯酸C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯或甲基丙烯酸C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯和包含至少一个脂肪链的两亲性单体的共聚物;亲水性丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯和包含至少一个脂肪链的疏水性单体的共聚物及其混合物。市售阴离子材料包括以Sepigel 305由Seppic销售的那些。

[0180] 合适的包含至少一个亲水单元和至少一个脂肪链单元的非离子两亲性聚合物包括但不限于包含至少一个脂肪链烯丙基醚单元和至少一个包含烯属不饱和阴离子单体单元(如乙烯基羧酸单元,特别是选自衍生于丙烯酸、甲基丙烯酸及其混合物的单元的单元)的亲水单元的那些聚合物,其中脂肪链烯丙基醚单元对应于下式 (XXIII) 的单体:

[0181] (XXIII)  $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{R}_1) \text{CH}_2 \text{OB}_n \text{R}$

[0182] 其中R<sub>1</sub>选自H和CH<sub>3</sub>,B为亚乙基氧基,n选自0和1-100的整数,R选自烃基基团,后者选自包含8-30个碳原子,进一步例如10-24个碳原子,甚至进一步例如12-18个碳原子的烷基、链烯基、芳基烷基、芳基、烷基芳基和环烷基。

[0183] 合适的阴离子两亲性聚合物包括但不限于包含至少一个不饱和烯属羧酸类亲水单元和至少一个诸如不饱和羧酸的(C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>)烷基酯或(C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>)氧乙基化烷基酯类型的疏水单元的那些聚合物,其中不饱和烯属羧酸类亲水单元例如对应于下式 (XXIV) 的单体:

[0184] (XXIV)  $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{R}_1) \text{COOH}$

[0185] 其中R<sub>1</sub>选自H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>和CH<sub>2</sub>COOH(即丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸和衣康酸单元);并且其中诸如不饱和羧酸的(C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>)烷基酯或(C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>)氧乙基化烷基酯类型的疏水单元例如对应于下式 (XXV) 的单体:

[0186] (XXV)  $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{R}_1) \text{COOB}_n \text{R}_2$

[0187] 其中 $R_1$ 选自H、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 和 $CH_2COOH$ (即丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、乙基丙烯酸酯和衣康酸酯单元),B为亚乙基氧基,n选自0和1-100的整数, $R_2$ 选自 $C_8$ - $C_{30}$ 烷基,例如 $C_{12}$ - $C_{22}$ 烷基。阴离子两亲性聚合物可以进一步被交联。交联剂可以是包含如下基团(XXVI)的单体:

[0188] (XXVI)  $CH_2=C<$

[0189] 该单体具有至少一个其不饱和键相互不共轭的其他可聚合基团。例如可以提到聚烯丙基醚如聚烯丙基蔗糖和聚烯丙基季戊四醇。

[0190] 合适的阳离子两亲性聚合物包括但不限于季化纤维素衍生物和包含氨基酸基团的聚丙烯酸酯。季化纤维素衍生物例如选自用包含至少一个脂肪链的基团如包含至少8个碳原子的烷基、芳基烷基和烷基芳基及其混合物改性的季化纤维素,用包含至少一个脂肪链的基团如包含至少8个碳原子的烷基、芳基烷基和烷基芳基及其混合物改性的季化羟乙基纤维素。上述季化纤维素和羟乙基纤维素所带烷基例如含有8-30个碳原子。芳基例如选自苯基、苄基、萘基和蒽基。

[0191] 合适的包含至少一个亲水单元和至少一个脂肪链单元的两性两亲性聚合物例如可以由甲基丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵/丙烯酸/甲基丙烯酸 $C_8$ - $C_{30}$ 烷基酯共聚物制备,其中烷基例如为硬脂基。

[0192] 在一个实施方案中,缔合型聚合物可以包含至少一个为不饱和羧酸或其衍生物的亲水单元和至少一个为不饱和羧酸的 $C_8$ - $C_{30}$ 烷基酯或氧乙基化 $C_8$ - $C_{30}$ 烷基酯的疏水单元。不饱和羧酸优选为丙烯酸、甲基丙烯酸或衣康酸。市售材料包括以Aculyn-22由Rohm&Haas销售的那些;以Permulen TR1,Carbopol 20,Carbopol Ultrez-21/-30由Noveon销售的那些,以Structure 2001/3001由National Starch销售的那些。其他优选的缔合型聚合物包括聚醚聚氨酯,以Aculyn-44/-46由Rohm and Haas市购。其他优选的缔合型聚合物包括用包含至少一个 $C_8$ - $C_{30}$ 脂肪链的基团改性的纤维素,以商标名Natrosol Plus Grade 330CS由Aqualon市购。

[0193] 合适的非缔合型交联聚羧酸聚合物包括但不限于交联的丙烯酸均聚物、丙烯酸或(甲基)丙烯酸和丙烯酸 $C_1$ - $C_6$ 烷基酯或(甲基)丙烯酸 $C_1$ - $C_6$ 烷基酯的共聚物,及其混合物。市售材料包括以Carbopol 980/981/954/1382/2984/5984由Noveon销售的那些,以Synthalen M/Synthalen L/Synthalen K/Synthalen CR由3V销售的那些,以Aculyn-33由Rohm and Haas销售的那些。

[0194] 合适的多糖包括但不限于葡聚糖,改性和未改性淀粉(如例如衍生于禾谷类,例如小麦、玉米或稻,蔬菜,例如黄豌豆,以及块茎,例如土豆或木薯的那些),直链淀粉,支链淀粉,糖原,右旋糖苷,纤维素及其衍生物(甲基纤维素、羟烷基纤维素、乙基羟乙基纤维素和羧甲基纤维素),甘露聚糖,木聚糖,木素,阿聚糖,半乳聚糖,半乳醛聚糖,几丁质,壳聚糖,葡糖醛酸木聚糖,阿糖基木聚糖,木葡聚糖,葡甘露聚糖,果胶酸和果胶,藻酸和藻酸盐,阿拉伯半乳聚糖,角叉藻聚糖,琼脂,葡糖氨基葡聚糖,阿拉伯胶,黄蓍胶,印度树胶,刺梧桐树胶,角豆树胶,半乳甘露聚糖,如瓜尔胶,及其非离子衍生物(羟丙基瓜尔胶)和生物多糖,如黄原胶,结兰胶,威兰胶,硬葡聚糖,琥珀酰聚糖及其混合物。合适的多糖描述于“Encyclopedia of Chemical Technology”,Kirk-Othmer,第三版,1982,第3卷,第896-900页和第15卷第439-458页,E.A.MacGregor和C.T.Greenwood的“Polymers in Nature”,由John Wiley&Sons出版,第6章第240-328,1980页以及“Industrial Gums-Polysaccharides

and their Derivatives”, Roy L. Whistler 编辑, 第二版, 由 Academic Press Inc. 出版, 所有者三篇文献作为参考引入本文。优选的多糖是生物多糖, 特别是选自黄原胶, 结兰胶, 威兰胶, 硬葡聚糖或琥珀酰聚糖的生物多糖; 以 **Keltrol®** T 由 Kelco 市售和以 **Rheozan®** 由 Rhodia Chimie 市售。另一优选的多糖是羟丙基淀粉衍生物, 特别是羟丙基淀粉磷酸酯, 以 **Structure XL®** 由 National Starch 市售, 疏水改性的纤维素衍生物, 以 **Structure®** Cel 500HM 由 AkzoNobel 市售。

[0195] 市售的耐受盐的增稠剂包括但不限于黄原胶, 瓜尔胶, 羟丙基瓜尔胶, 硬葡聚糖, 甲基纤维素, 乙基纤维素 (以 Aquacote 市售), 羟乙基纤维素 (Natrosol), 羧甲基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 微晶纤维素, 羟丁基甲基纤维素, 羟丙基纤维素 (Klucel), 羟乙基乙基纤维素, 鲸蜡基羟基乙基纤维素 (Natrosol Plus 330), 聚乙烯基吡咯烷酮 (Povidone, FlexiThix™), 丙烯酸酯/鲸蜡醇聚醚-20 衣康酸酯共聚物 (Structure 3001), 羟丙基淀粉磷酸酯 (Structure ZEA), 聚乙氧基化尿烷或聚氨基甲酰基聚乙二醇酯如 PEG-150/癸基/SMDI 共聚物 (Aculyn 44), PEG-150/硬脂基/SMDI 共聚物 (Aculyn 46), 三羟基硬脂精 (Thixcin), 丙烯酸酯共聚物 (Aculyn 33) 或疏水改性的丙烯酸酯共聚物 (如丙烯酸酯/硬脂醇聚醚-20 甲基丙烯酸酯共聚物, 以 Aculyn 22), 丙烯酸酯/硬脂醇聚醚-20 甲基丙烯酸酯交联聚合物 (Aculyn 88), 丙烯酸酯/新癸酸乙烯基酯交联聚合物 (Aculyn 38), 丙烯酸酯/二十二烷醇聚醚-25 甲基丙烯酸酯共聚物 (Aculyn 28), 丙烯酸酯/丙烯酸 C<sub>10-30</sub> 烷基酯交联聚合物 (Carbopol ETD 2020), 包含至少一个脂肪链和至少一个选自的亲水单元的非离子两性性聚合物, 选自包含至少一个脂肪链的聚醚尿烷, 鲸蜡醇聚醚-10 磷酸酯、磷酸二鲸蜡基酯和鲸蜡硬脂醇的共混物 (以 Croda fos CES 得到), 及其混合物。

#### [0196] 盐

[0197] 在一个实施方案中, 可以将市售盐, 如具有合适抗衡离子的铵、钠或钾盐加入本文所述染发组合物中用作匀染剂以使斑状着色结果最小化。

#### [0198] 碳酸根离子源

[0199] 本文所述染发组合物可以进一步包含碳酸根离子源, 氨基甲酸根离子源, 碳酸氢根离子源及其混合物, 其量足以降低染发工艺过程中对毛发的损害。

[0200] 在一个实施方案中, 染发组合物可以包含总量为整个组合物重量的约 0.1-15%, 或者约 0.1-10%, 或者约 1-7% 的碳酸根离子源。

[0201] 合适的碳酸根离子源包括但不限于碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸胍、碳酸氢胍、碳酸锂、碳酸钙、碳酸镁、碳酸钡、碳酸铵、碳酸氢铵及其混合物; 或者碳酸氢钠、碳酸氢钾及其混合物; 或者碳酸铵、碳酸氢铵及其混合物。

#### [0202] 调节剂

[0203] 本文所述染发组合物可以进一步包含调节剂和/或与包含调节剂的组合物结合使用。

[0204] 在一个实施方案中, 染发组合物可以包含总量为整个组合物重量的约 0.05-20%, 或者约 0.1-15%, 或者约 0.2-10%, 或者约 0.2-2%, 或者约 0.5-2% 的调节剂。该调节剂可以包括在分开的预处理和/或后处理组合物中。

[0205] 合适的调节剂包括但不限于聚硅氧烷, 氨基聚硅氧烷, 脂肪醇, 聚合物树脂, 多元醇羧酸酯, 阳离子聚合物, 阳离子表面活性剂, 不溶性油和油衍生材料及其混合物。额外的

调节剂包括矿物油和其他油如甘油和山梨醇。

[0206] 特别有用的调节剂可以是阳离子聚合物。阳离子聚合物类型的调节剂可以选自包含至少一个选自伯、仲、叔和季胺基团的胺基的单元的那些,该单元可以形成聚合物主链的一部分或者可以由直接连接于聚合物主链的侧取代基产生,这在下文描述。

[0207] 合适的聚硅氧烷包括但不限于聚烷基硅氧烷油,含有三甲基甲硅烷基或羟基二甲基硅氧烷端基的线性聚二甲基硅氧烷油,聚甲基苯基硅氧烷硅氧烷,聚二甲基苯基硅氧烷或聚二甲基二苯基硅氧烷油,硅树脂,在其通用结构中具有一个或多个直接连接于硅氧烷链的相同或不同有机官能基团的有机官能硅氧烷及其混合物。所述有机官能基团可以选自聚亚乙氧基和/或聚亚丙氧基、(全)氟化基团、硫醇基团、取代或未取代的氨基、羧酸酯基团、羟基化基团、烷氧基化基团、季铵基团、两性性和甜菜碱基团。该聚硅氧烷可以作为纯净流体或者以预先形成的乳液形式使用。合适的聚硅氧烷还包括含有可以离子化成阳离子基团的基团的聚硅氧烷,例如在聚合物链中含有至少10个重复硅氧烷( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-O}$ )单元的氨基聚硅氧烷,具有末端氨基官能基团、接枝氨基官能基团或末端和接枝氨基官能基团的混合物。官能基团的实例不限于氨基乙基氨基丙基、氨基乙基氨基异丁基、氨基丙基。在接枝聚合物的情况下,末端硅氧烷单元可以是 $(\text{CH}_3)_3\text{Si-O}$ 、 $\text{R}_{12}(\text{CH}_3)_2\text{Si-O}$ ,其中 $\text{R}_{12}$ 可以是OH或 $\text{OR}_{13}$ ,其中 $\text{R}_{13}$ 为 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基,或者这两种末端基团的混合物。这些聚硅氧烷还可以作为预先形成的乳液得到。市售氨基聚硅氧烷包括以DC-2-8566,DC 7224,DC-2-8220由Dow Corning 销售;以30SF1708,SM2125由GE Silicones销售;以Wacker Belsil ADM 653/ADM 1100/ADM 1600/ADM 652/ADM 6057E/ADM 8020由Wacker Silicones销售;以DC929,DC939,DC949由Dow Corning销售;以SM2059由GE Silicones销售的那些。合适的氨基聚硅氧烷还可以含有额外的官能基团,特别是包括聚氧亚烷基、胺类和甲醇类的反应产物以及烷基链在内的额外官能基团。市售材料以甲氧基PEG/PPG-7/3氨基丙基聚二甲基硅氧烷(例如Abil Soft AF100, Degussa)或二( $\text{C}_{13-15}$ 烷氧基)PG氨端聚二甲基硅氧烷(例如DC 8500, Dow Corning)已知。

[0208] 合适的阳离子聚合物包括但不限于包含至少一个选自伯、仲、叔和季胺基团的胺基的单元的聚合物,该单元可以形成聚合物主链的一部分或者可以由直接连接于聚合物主链的侧取代基产生。该类阳离子聚合物通常具有约500- $5 \times 10^6$ ,或者约1000- $3 \times 10^6$ 的数均分子量。优选阳离子聚合物选自聚胺、聚氨基酰胺和聚季铵类型的聚合物。

[0209] 聚胺、聚氨基酰胺和聚季铵类型的合适聚合物包括但不限于:

[0210] 1) 衍生于丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯或酰胺的均聚物和共聚物。这些聚合物的共聚物还可以包含至少一个衍生于可以选自如下组的共聚单体的单元:丙烯酰胺,甲基丙烯酰胺,双丙酮丙烯酰胺,在氮上被至少一个选自低级 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基的基团取代的丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺,丙烯酸和甲基丙烯酸及其酯,乙烯基内酰胺如乙烯基吡咯烷酮和乙烯基己内酰胺,以及乙烯基酯。合适的实例包括丙烯酰胺和甲基丙烯酰氧乙基三甲基铵甲基硫酸盐的共聚物,包括称为聚季铵盐-5的聚合物(例如以商标名Reten 210/220/230/240/1104/1105/1006由Hercules市购;以商标名Merquat 5/5SF由Nalco市购);乙烯基吡咯烷酮和二甲基氨基丙基甲基丙烯酰胺的共聚物,包括称为聚季铵盐-28的聚合物(例如ISP的Gafquat HS-100);乙烯基吡咯烷酮和丙烯酸二烷基氨基烷基酯或甲基丙烯酸二烷基氨基烷基酯的共聚物,包括称为聚季铵盐-11的聚合物(见ISP的Gafquat 440/734/755/755N;BASF的



Luviquat PQ11PM;Sino 25Lion的Polyquat-11SL);乙烯基吡咯烷酮、二甲基氨基丙基甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯基氨基丙基月桂基二甲基氯化铵的共聚物,包括称为聚季铵盐-55的聚合物(例如ISP的Styleze W-20);丙烯酸、丙烯酰胺和甲基丙烯酸酯基丙基三甲基氯化铵的共聚物,包括称为聚季铵盐-53的聚合物(例如Nalco的Merquat 2003);丙烯酸二甲基氨基丙基酯(DMAPA)、丙烯酸和丙烯腈的共聚物的硫酸二乙酯,包括称为聚季铵盐-31的聚合物(例如Lipo的Hypan QT100);丙烯酰胺、丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵、2-酰胺基丙基丙烯酸酯磺酸盐和丙烯酸二甲氨基丙基酯(DMAPA)的共聚物,包括称为聚季铵盐-43的聚合物(例如Clairant的Bozequat 4000);丙烯酸、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸酯基丙基三甲基氯化铵的共聚物,包括称为聚季铵盐-47的聚合物(例如Nalco的Merquat 2001/2001N);甲基丙烯酸酯基乙基甜菜碱、甲基丙烯酸2-羟基乙基酯和甲基丙烯酸酯基乙基三甲基氯化铵的共聚物,包括称为聚季铵盐-48的聚合物(例如Goo Chemical的Plascize L-450);丙烯酸二烯丙基二甲基氯化铵和丙烯酰胺的共聚物,包括称为聚季铵盐-39的聚合物(例如Nalco的Merquat 3330/3331)。其他合适的实例包括甲基丙烯酸酯基丙基三甲基氯化铵和甲基丙烯酸酯基乙基三甲基氯化铵的共聚物及其衍生物,均聚或者与其他单体共聚,包括称为聚季铵盐-8,聚季铵盐-9,聚季铵盐-12,聚季铵盐-13,聚季铵盐-14,聚季铵盐-10(例如Rohm的Rohagit KF720F),聚季铵盐-30(例如Chimex的Mexomere PX),聚季铵盐-33,聚季铵盐-35,聚季铵盐-36(例如Rhon的Plex 3074L),聚季铵盐45(例如Rohn的Plex 3073L),聚季铵盐49(例如Goo Chemicals的PlascizeL-440),聚季铵盐50(例如Goo Chemicals的Plascize L-441),聚季铵盐-52的聚合物。

[0211] 2) 阳离子多糖,如阳离子纤维素和阳离子半乳甘露聚糖胶。在阳离子多糖中,例如可以提到包含季铵基团的纤维素醚衍生物和接枝有水溶性季铵单体的阳离子纤维素共聚物或纤维素衍生物以及阳离子半乳甘露聚糖胶。合适的实例包括羟基乙基纤维素和二烯丙基二甲基氯化铵的共聚物,包括称为聚季铵盐-4的聚合物(例如National Starch的Celquat L 200和Celquat H 100);羟基乙基纤维素和三甲基胺取代的环氧化物的共聚物,包括称为聚季铵盐-10的聚合物(例如A&E Connock的AEC聚季铵盐-10;Toho的Catinal C-100/HC-35/HC-100/HC-200/LC-100/LC-200;National Starch的Celquat SC-240C/SC-230M;Dekker的Dekaquat 400/3000;Akzo Nobel的Leogard GP;RITA的RITA Polyquat 400/3000;Amerchol的UCARE Polymer JR-25 125/JR-400/JR-30M/LK/LR 400/LR 30M);羟基乙基纤维素和月桂基二甲基胺取代的环氧化物的共聚物,包括称为聚季铵盐-24的聚合物(例如Amerchol的Quatrisoft polymer LM-200);羟丙基瓜尔胶的衍生物,包括作为瓜尔胶羟丙基三甲基氯化铵的聚合物(例如Toho的Catinal CG-100,Catinal CG-200;Cognis的Cosmedia Guar C-261N,Cosmedia Guar C-261N,Cosmedia 30Guar C-261N;Freedom Chemical Diamalt的DiaGum P 5070;Hercules/Aqualon的N-Hance Cationic Guar;Rhodia的Hi-Care 1000,Jaguar C-17,Jaguar C-2000,Jaguar C-13S,Jaguar C-14S,Jaguar Excel;Nippon Starch的Kiproglum CW,Kiproglum NGK);瓜尔胶羟基丙基三甲基氯化铵的羟丙基衍生物,包括称为羟丙基瓜尔胶羟基丙基三甲基氯化铵的聚合物(例如Rhodia的Jaguar C-162)。

[0212] 3) 由聚亚烷基多胺与多羧酸缩合并随后用二官能试剂烷基化而得到的聚氨基酰胺衍生物。在该衍生物中,例如可以提到己二酸/二甲基氨基羟丙基/二亚乙基三胺。



[0213] 4) 通过包含两个伯胺基和至少一个仲胺基的聚亚烷基多胺与选自二甘醇酸和包含3-8个碳原子的饱和脂族二羧酸的二羧酸反应而得到的聚合物,合适的实例包括己二酸/环氧丙基/二亚乙基三胺的聚合物。

[0214] 5) 二烷基二烯丙基胺或二烷基二烯丙基铵的共聚物,包括二甲基二烯丙基氯化铵聚合物,包括已知为聚季铵盐-6的聚合物(例如Nalco的Merquat 100;Rhodia的Mirapol 100;Cosmetic Rheologies的Rheocare CC6;A&E Connock的AEC聚季铵盐-6;CPS的Agequat 400;3V Inc.的Conditioner P6;SNF的Flocare C106;Clariant的Genamin PDAC;McIntyre的Mackernium 006);丙烯酰胺和二甲基二烯丙基氯化铵单体的共聚物,包括已知为聚季铵盐-7的聚合物(例如A&E Connock的AEC聚季铵盐-7;CPS的Agequat-5008/C-505;3V Inc.的Conditioner P7;SNF的Flocare C 107;McIntyre的Mackernium 007/007S;Toho的ME Polymer 09W;Nalco的Merquat 550/2200/S;Rhodia的Mirapol 550;Cosmetic Rheologies的Rheocare CC7/CCP7;Ciba的Salcare HSP-7/SC10/Super 7);二甲基二烯丙基氯化铵和丙烯酸共聚物,包括已知为聚季铵盐-22的聚合物(例如Nalco的Merquat 280/Merquat 295)。

[0215] 6) 包含对应于 $[-N+(R_1)(R_2)-A_1-N+(R_3)(R_4)-B_1-][2X^-]$ 的重复单元的季二铵聚合物,其中可以相同或不同的 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 选自包含1-20个碳原子的脂族、脂环族和芳脂族基团以及低级羟烷基脂族基团,或者 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 一起或分开与它们所连接的氮原子构成任选包含氮以外的第二杂原子的杂环,或者 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 选自被至少一个选自腈、酯、酰基和酰胺基团以及 $-CO-O-R_5-D$ 和 $-CO-NH-R_5-D$ 的基团的基团取代的线性或支化 $C_1-C_6$ 烷基,其中 $R_5$ 选自亚烷基且D选自季铵基团。可以相同或不同的 $A_1$ 和 $B_1$ 选自包含2-20个碳原子的线性和支化饱和或不饱和聚亚甲基。聚亚甲基可以包含至少一个连接于主要环或者插入主要环中的实体,后者选自芳族环、氧和硫原子以及亚砷、砷、二硫化物、氨基、烷基氨基、羟基、季铵、脲基、酰胺和酯基,并且 $X^-$ 为衍生于无机和有机酸的阴离子。D选自二醇残基、二仲二胺残基、二伯二胺残基或1,3-亚脲基。合适的实例包括已知为海美氯铵的聚合物,其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 各自为甲基, $A_1$ 为 $(CH_2)_3$ , $B_1$ 为 $(CH_2)_6$ 且 $X=Cl$ ;已知为聚季铵盐-34的聚合物,其中 $R_1$ 和 $R_2$ 为乙基, $R_3$ 和 $R_4$ 为甲基, $A_1$ 为 $(CH_2)_3$ , $B_1$ 为 $(CH_2)_3$ 且 $X=Br$ (例如Chimax的Mexomere PAX)。

[0216] 7) 包含式 $[-N+(R_6)(R_7)-(CH_2)_r-NH-CO-(CH_2)_q-(CO)_t-NH-(CH_2)_s-N+(R_8)(R_9)-A-][2X^-]$ 的重复单元的聚季铵聚合物,其中可以相同或不同的 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 选自氢原子以及甲基、乙基、丙基、羟基乙基、羟基丙基和 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pOH$ 基团,其中p等于0或1-6的整数,其中 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 不全部同时表示氢原子。可以相同或不同的r和s各自为1-6的整数,q等于0或1-34的整数且 $X^-$ 为阴离子如卤离子。T为选择等于0或1的整数。A选自二价基团如 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 。合适的实例包括已知为聚季铵盐-2的聚合物,其中 $r=s=3$ , $q=0$ , $t=0$ , $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 为甲基并且A为 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ (例如Ethox的Ethpol PQ-2;Rhodia的Mirapol A-15);已知为聚季铵盐-17的聚合物,其中 $r=s=3$ , $q=4$ , $t=1$ , $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 为甲基且A为 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ;已知为聚季铵盐18的聚合物,其中 $r=s=3$ , $q=7$ , $t=1$ , $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 和 $R_9$ 为甲基且A为 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ;通过聚季铵盐-2与聚季铵盐-17反应形成的嵌段共聚物,已知为聚季铵盐27(例如Rhodia的Mirapol 175)。

[0217] 8) 乙烯基吡咯烷酮和乙烯基咪唑类以及任选地,乙烯基己内酰胺的共聚物,包括已知为由甲基乙烯基咪唑𬝐氯化物和乙烯基吡咯烷酮形成的聚季铵盐-16的聚合物(例如

BASF的Luviquat FC370//FC550/FC905/HM-552);乙烯基内酰胺和乙烯基吡咯烷酮与甲基乙烯基咪唑<sup>10</sup>甲基硫酸盐的共聚物,包括已知为聚季铵盐-46的聚合物(例如BASF的Luviquat Hold);乙烯基吡咯烷酮和季化咪唑啉类的共聚物,包括已知为聚季铵盐44的聚合物(例如BASF的Luviquat Care 30)。

[0218] 9) 聚胺,如Cognis以参考名聚乙二醇(15)牛脂聚胺销售的Polyquart H。

[0219] 10) 交联甲基丙烯酰氧基( $C_1-C_4$ )烷基三( $C_1-C_4$ )烷基铵盐聚合物,例如通过甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯均聚并用氯甲烷季化得到的聚合物或者通过丙烯酰胺与甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯共聚并用氯甲烷季化得到的聚合物,均聚或共聚之后用包含烯属不饱和度的化合物如亚甲基二丙烯酰胺交联,包括已知为聚季铵盐-37的聚合物(例如3V sigma销售的Synthalen CN/CR/CU;或作为在另一介质中的分散体,如Ciba的Salcare SC95/SC96;Cosmetic Rheologies的Rheocare CTH(E))以及已知为聚季铵盐-32的聚合物(例如作为在矿物油中的分散体销售,如Ciba的Salcare SC92)。

[0220] 11) 阳离子聚合物的其他实例包括作为聚季铵盐10已知的聚合物(例如NOF的Lipidure-PMB),作为聚季铵盐54已知的聚合物(例如Mitsui的Quality-Hy),作为聚季铵盐56已知的聚合物(例如Sanyo chemicals的Hairrol UC-4),作为聚季铵盐87已知的聚合物(例如BASF的Luviquat sensation)。

[0221] 12) 包含阳离子基团和/或可以离子化成阳离子基团的基团的聚硅氧烷聚合物。合适的实例包括通式( $R_{10}-N^+(CH_3)_2-R_{11}-(Si(CH_3)_2-O)_x-R_{11}-(N^+(CH_3)_2)-R_{10}$ )的阳离子聚硅氧烷,其中 $R_{10}$ 为衍生于椰子油的烷基, $R_{11}$ 为( $CH_2CHOCH_2O(CH_2)_3$ )且 $x$ 为20-2000的数,包括已知为季铵盐80的聚合物(例如Goldschmidt销售的Abil Quat 3272/3474);包含可以离子化成阳离子基团的基团的聚硅氧烷,例如在聚合物链中含有至少10个重复硅氧烷单元- $(Si(CH_3)_2-O)$ 的氨基聚硅氧烷,具有末端氨基官能基团、接枝氨基官能基团或末端和接枝氨基官能基团的混合物。官能基团的实例不限于氨基乙基氨基丙基、氨基乙基氨基异丁基、氨基丙基。在接枝聚合物的情况下,末端硅氧烷单元可以是 $(CH_3)_3Si-O$ 或 $R_{12}(CH_3)_2Si-O$ ,其中 $R_{12}$ 可以是OH或 $OR_{13}$ ,其中 $R_{13}$ 为 $C_1-C_8$ 烷基,或者这两种末端官能基团的混合物。这些聚硅氧烷还可以作为预先形成的乳液得到。具有末端 $(CH_3)_3Si-O$ 硅氧烷单元的聚合物实例包括已知为三甲基甲硅烷基氨端聚二甲基硅氧烷的聚合物(例如Dow Corning的DC-2-8566,DC 7224,DC-2-8220;SF1708,SM 2125GE Silicones;Wacker silicones的Wacker Belsil ADM 653)。其他实例包括具有末端 $(R_{12}O)(CH_3)_2Si-O$ 硅氧烷单元的聚合物,其中 $R_{12}$ 可以为OH或 $OR_{13}$ ,其中 $R_{13}$ 为 $C_1-C_8$ 烷基,或者这两种末端官能基团的混合物,已知为氨端聚二甲基硅氧烷(例如Wacker Silicones的Wacker Belsil ADM 1100/ADM 1600/ADM 652/ADM 6057E/ADM 8020;Dow Corning的DC929,DC939,DC949;GE silicones的SM2059)。含有可以离子化成阳离子基团的基团的聚硅氧烷例如为在聚合物链中含有至少10个重复硅氧烷单元( $Si(CH_3)_2-O$ )的聚硅氧烷,具有末端氨基官能基团、接枝氨基官能基团或末端和接枝氨基官能基团的混合物,以及额外的官能基团。额外的官能基团可以包括聚氧亚烷基、胺类和甲醇类的反应产物、烷基链。例如作为甲氧基PEG/PPG-7/3氨基丙基聚二甲基硅氧烷已知的产品(例如Degussa的Abil Soft AF100)。例如作为二( $C_{13-15}$ 烷氧基)PG氨端聚二甲基硅氧烷已知的产品(例如Dow Corning的DC 8500)。

[0222] 在一个实施方案中,阳离子聚合物可以选自聚季铵盐37,聚季铵盐7,聚季铵盐22,

聚季铵盐87及其混合物;或者选自聚季铵盐37,聚季铵盐22及其混合物。

[0223] 表面活性剂

[0224] 本文所述染发组合物可以进一步包含表面活性剂。合适的表面活性剂通常具有约8-30个碳原子的亲脂链长度且可以选自阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性表面活性剂、阳离子表面活性剂及其混合物。

[0225] 在一个实施方案中,染发组合物可以包含总量为整个组合物重量的约0.01-60%,或者约0.05-30%,或者约0.1-25%,或者约0.1-20%的表面活性剂。

[0226] 组合物可以包含阴离子表面活性剂和两性表面活性剂与一种或多种非离子表面活性剂的混合物。该组合物可以包含总量为整个组合物重量的约0.01-20%,或者约0.05-15%,或者约0.1-15%的阴离子表面活性剂;以及总量可以相互独立地为整个组合物重量的约0.01-15%,或者约0.05-10%,或者约0.1-8%的两性和/或非离子组分。

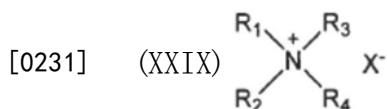
[0227] 合适的阴离子表面活性剂包括但不限于下列化合物的盐(如碱性盐,例如钠盐、铵盐、胺盐、氨基醇盐和镁盐):烷基硫酸盐,烷基醚硫酸盐,烷基酰胺基醚硫酸盐,烷基芳基聚醚硫酸盐,单甘油酯硫酸盐;烷基磺酸盐,烷基磷酸盐,烷基酰胺磺酸盐,烷基芳基磺酸盐, $\alpha$ -烯烴磺酸盐,石蜡磺酸盐;烷基磺基琥珀酸酯,烷基醚磺基琥珀酸酯,烷基酰胺磺基琥珀酸酯;烷基磺基琥珀酰胺酸酯;烷基磺基乙酸酯;烷基醚磷酸盐;酰基肌氨酸盐;酰基羟乙基磺酸盐;N-酰基牛磺酸盐;及其混合物。所有这些各种化合物的烷基或酰基例如包含8-24个碳原子,并且芳基例如选自苯基和苄基。在也可以使用的阴离子表面活性剂中,还可以提到脂肪酸盐,如油酸、蓖麻油酸、棕榈酸和硬脂酸、椰油酸或氢化椰油酸的盐;其中酰基包含8-20个碳原子的酰基乳酸盐。还可以使用弱阴离子表面活性剂,如烷基-D-半乳艾杜糖醛酸及其盐,以及聚氧亚烷基化( $C_6-C_{24}$ )烷基醚羧酸,聚氧亚烷基化( $C_6-C_{24}$ )烷基芳基醚羧酸,聚氧亚烷基化( $C_6-C_{24}$ )烷基酰胺基醚羧酸及其盐,例如包含2-50个氧化乙烯基团的那些,及其混合物。还可以使用多糖的阴离子衍生物,例如烷基聚葡萄糖苷的羧烷基醚。

[0228] 非离子表面活性剂是众所周知的化合物(例如就此而言参见“Handbook of Surfactants”,M.R.Porter,由Blackie&Son出版(Glasgow and London),1991,第116-178页)。合适的非离子表面活性剂包括但不限于聚乙氧基化、聚丙氧基化合聚甘油化脂肪酸、烷基酚、 $\alpha$ -二醇和包含例如包含8-18个碳原子的脂肪链的醇,其中氧化乙烯或氧化丙烯基团的数目可以为例如2-200并且甘油基团的数目可以为例如2-30。还可以提到氧化乙烯和氧化丙烯的共聚物,氧化乙烯和氧化丙烯与脂肪醇的缩合物;优选具有2-30mol氧化乙烯的聚乙氧基化脂肪酰胺及其单乙醇胺和二乙醇胺衍生物,聚甘油化脂肪酰胺,例如平均包含1-5个,如1.5-4个甘油基团;聚乙氧基化脂肪胺如含有2-30mol氧化乙烯的那些;具有2-30mol氧化乙烯的脱水山梨糖醇的氧亚乙基化脂肪酸酯;蔗糖的脂肪酸酯,聚乙二醇的脂肪酸酯,烷基聚糖苷,N-烷基葡萄糖胺衍生物,胺氧化物如( $C_{10}-C_{14}$ )烷基胺氧化物或N-酰基氨基丙基吗啉氧化物。

[0229] 合适的两性表面活性剂包括但不限于脂族仲和叔胺衍生物,其中脂族基团选自包含8-22个碳原子且包含至少一个水溶性阴离子基团(例如羧酸根、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根)的线性和支化链;还可以提到 $C_8-C_{20}$ 烷基甜菜碱,磺基甜菜碱, $C_8-C_{20}$ 烷基酰胺基 $C_1-C_6$ 烷基甜菜碱或 $C_8-C_{20}$ 烷基酰胺基 $C_1-C_6$ 烷基磺基甜菜碱。在胺衍生物中,可以提到以Miranol销售的产品,例如描述于美国专利2,528,378中且具有如下结构: $R_2-CONHCH_2CH_2-N^+$

(R<sub>3</sub>) (R<sub>4</sub>) (CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>) (XXVII), 其中R<sub>2</sub>选自衍生于水解椰子油中存在的酸R<sub>2</sub>-COOH的烷基, 以及庚基、壬基和十一烷基, R<sub>3</sub>为β-羟基乙基且R<sub>4</sub>为羧甲基; 以及R<sub>5</sub>-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(B)(C) (XXVIII), 其中B表示-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OX', C表示-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-Y', 其中z=1或2, X'选自-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOH基团和氢原子, Y'选自-COOH和-CH<sub>2</sub>-CHOH-SO<sub>3</sub>H基团, R<sub>5</sub>选自椰子油或水解亚麻子油中存在的酸R<sub>5</sub>-COOH的烷基, 烷基, 如C<sub>7</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>11</sub>和C<sub>13</sub>烷基, C<sub>17</sub>烷基及其异构形式, 以及不饱和C<sub>17</sub>基团。这些化合物在CTFA词典, 第5版, 1993中分类为以下名称: 椰油酰两性基二乙酸二钠, 月桂酰两性基二乙酸二钠, 辛酰两性基二乙酸二钠, 辛酰两性基二乙酸二钠, 椰油酰两性基二丙酸二钠, 月桂酰两性基二丙酸二钠, 辛酰两性基二丙酸二钠, 辛酰两性基二丙酸二钠, 月桂酰两性基二丙酸和椰油酰两性基二丙酸。还可以使用二乙基氨基丙基椰油天冬酰胺的盐。2, 781, 354合适的阳离子表面活性剂包括但不限于下文所定义的季节铵盐A)-D):

[0230] A) 如下通式 (XXIX) 的季节铵盐:

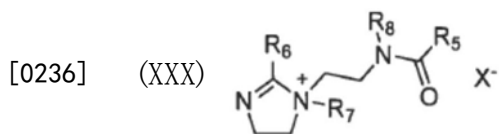


[0232] 其中X<sup>-</sup>为选自如下的阴离子: 卤离子(氯离子、溴离子和碘离子), (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基硫酸根, 如甲基硫酸根, 磷酸根, 烷基和烷基芳基磺酸根, 以及衍生于有机酸的阴离子, 如乙酸根和乳酸根, 并且其中R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>如下面的i) 或ii) 中所定义:

[0233] i) 可以相同或不同的基团R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub>选自包含1-4个碳原子的线性和支化脂族基团以及芳族基团如芳基和烷基芳基。脂族基团可以包含至少一个杂原子如氧、氮、硫和卤素。脂族基团可以选自烷基、烷氧基和烷基酰胺基团。R<sub>4</sub>选自包含16-30个碳原子的线性和支化烷基。合适的阳离子表面活性剂例如为二十二烷基三甲基铵盐(例如氯化物)。

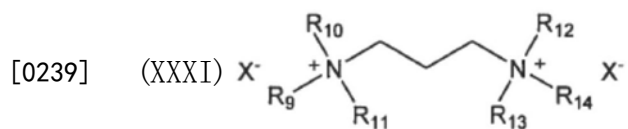
[0234] ii) 可以相同或不同的基团R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>选自包含1-4个碳原子的线性和支化脂族基团, 以及芳族基团如芳基和烷基芳基。脂族基团可以包含至少一个杂原子如氧、氮、硫和卤素。脂族基团可以选自包含约1-4个碳原子的烷基、烷氧基、烷基酰胺基团和羟基烷基。可以相同或不同的基团R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>选自包含12-30个碳原子的线性和支化烷基, 所述烷基包含至少一个选自酯和酰胺官能团的官能团。R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>可以选自(C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>) 烷基酰胺基(C<sub>2-5</sub>C<sub>6</sub>) 烷基和(C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>) 烷基乙酸酯基团。合适的阳离子表面活性剂例如为二鲸蜡基二甲基铵盐(例如氯化物);

[0235] B) 下式的咪唑𬝓季铵盐:



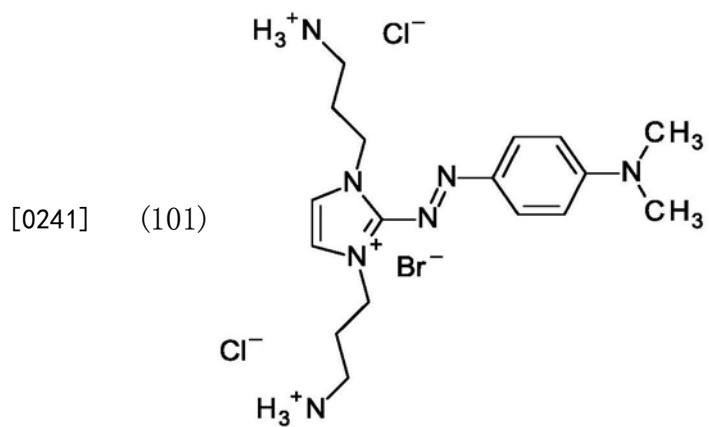
[0237] 其中R<sub>5</sub>选自包含8-30个碳原子的链烯基和烷基, 如牛脂的脂肪酸衍生物, R<sub>6</sub>选自氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基以及包含8-30个碳原子的链烯基和烷基, R<sub>7</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, R<sub>8</sub>选自氢原子和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基并且X<sup>-</sup>为选自卤离子、磷酸根、乙酸根、乳酸根、烷基硫酸根、烷基磺酸根和烷基芳基磺酸根的阴离子。在一个实施方案中, R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>例如为选自包含12-21个碳原子的链烯基和烷基的基团的混合物, 如牛脂的脂肪酸衍生物, R<sub>7</sub>为甲基且R<sub>8</sub>为氢。该产品例如为季铵盐-27 (CTFA 1997) 或季铵盐-83 (CTFA 1997), 以“**Rewoquat®**” W75/W90/W75PG/W75HPG由Witco市售。

[0238] C) 式 (XXXI) 的 二季铵盐:

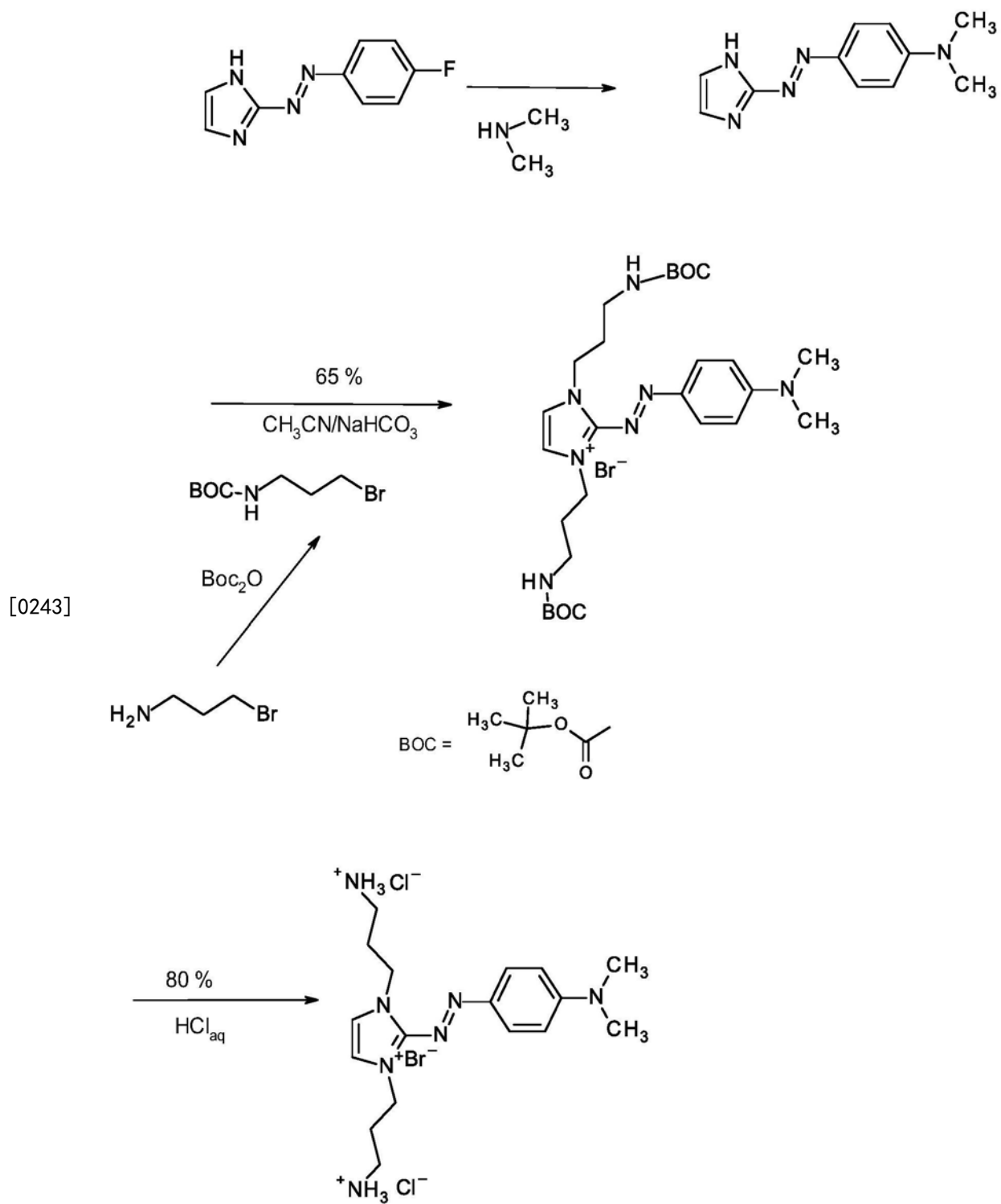


### 实施例

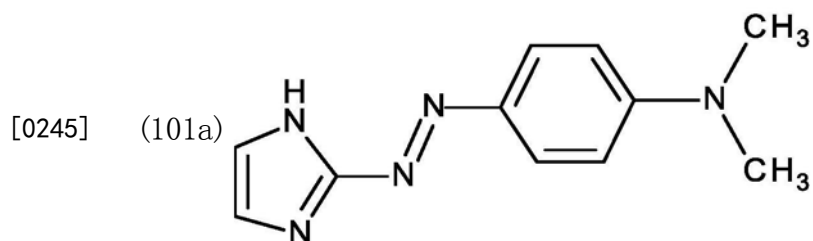
[0240] 实施例1: 溴化 (E) - 1,3-二 (3-氨基丙基) - 2- ((4-二甲基氨基) 苯基) 二氮烯基) - 1H-咪唑-3-~~鎓~~二盐酸盐



[0242] 实施例1:



[0244] a) 步骤1: 4-[ (E) -1H-咪唑-2-基偶氮]-N,N-二甲基苯胺



[0246] 将20g (0.105mol) 根据文献 (V.Eliu等, W02007025889) 制备的2-((4-氟苯基)二氮

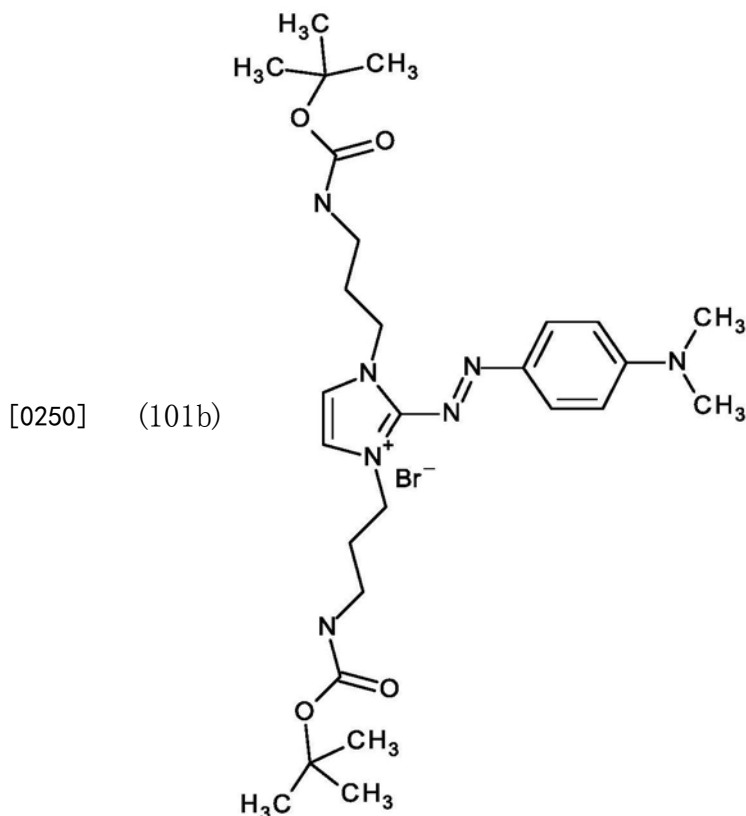


烯基)-1H-咪唑悬浮于60ml二甲亚砜中。在10分钟内向该悬浮液中加入60ml (0.532mol) 二甲胺水溶液(40%)。将产物混合物加热至80℃并在该温度下搅拌6小时。然后将反应溶液缓慢冷却至20℃。形成褐色悬浮液。将沉淀滤出,用蒸馏水洗涤并在40℃和高真空下干燥。

[0247] 产量:14g,黄色固体。

[0248]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =3.20 (s; 6H;  $2 \times \text{CH}_3$ ), 6.80, 7.20和7.78 (各自m; 2H; 芳基-H), 12.5 (s, br, NH) ppm。

[0249] b) 步骤2: 2-(E)-(4-(二甲基氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二(3-(((1,1-二甲基乙基)氧基)羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-~~翁~~溴化物



[0251] 将13.2g (0.061mol) 在步骤1a) 中制备的4-[ (E)-1H-咪唑-2-基偶氮]-N,N-二甲基苯胺悬浮于240ml二噁烷中并在25℃下搅拌。向该悬浮液中加入10.2g (0.121mol) 碳酸氢钠和43.8g (0.184mol) N-(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯。将反应混合物加热至100℃。4小时后加入另外25.6g碳酸氢钠。将反应混合物在100℃下再保持10小时,然后冷却至20℃。

[0252] 将700ml乙酸乙酯倾入产物混合物中。滤出形成的沉淀。将残余物悬浮于100ml甲醇中并在20℃下搅拌1小时。固体残余物再次通过过滤收集,用100ml乙醇洗涤并在40℃和高真空下干燥。

[0253] 产量:37g (74%),红色固体。

[0254]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =1.31 (s; 18H,  $\text{CH}_3$ ), 1.93 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.0 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.24和3.35 (s;  $\text{NCH}_3$ ), 4.37 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.98 (m; 3H, 信号重叠, 芳基-H和NH), 7.84 (s; 2H, 咪唑酰基-H), 7.92 (m; 2H, 芳基-H) ppm。

[0255] c) 最后步骤:

[0256] 将27g (0.044mol) 在1b) 中制备的中间体悬浮于30ml水中并在20℃下搅拌。在5分

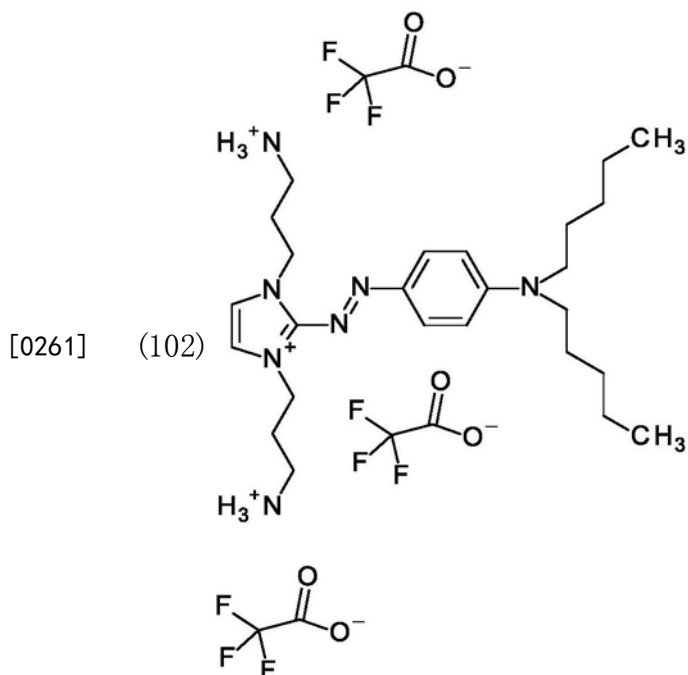
钟内缓慢加入200ml 4N盐酸。将产物混合物在20℃下搅拌4小时。将所得深红色溶液用250ml 1-丁醇洗涤。在真空下小心蒸发水相而得到深紫色粗产物。将它悬浮于200ml乙酸乙酯中并在20℃下搅拌2小时。固体通过过滤收集,用乙酸乙酯洗涤并在高真空和40℃下干燥。

[0257] 产量:18g (99%),红色固体。

[0258]  $UV\lambda_{\max} = 540\text{nm}$ 。

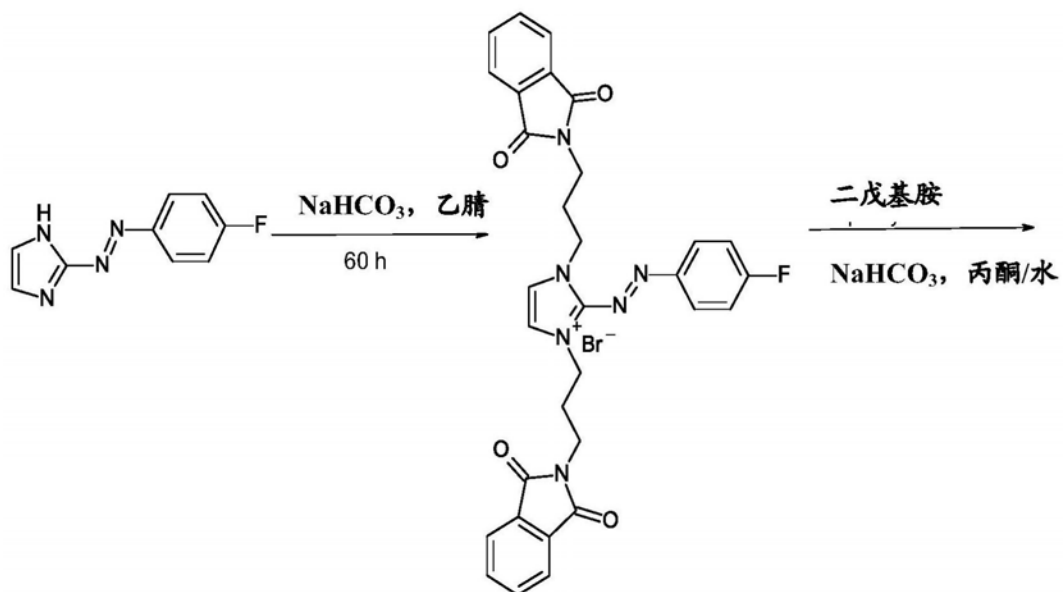
[0259]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 2.16$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.87$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.25$  (s; 6H,  $\text{NCH}_3$ ),  $4.53$  (br t; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $6.98$  (d; 2H, 芳基-H),  $7.96$  (s; 2H, 咪唑酰基-H),  $8.02$  (d; 2H, 芳基-H),  $8.26$  (br; 6H,  $\text{NH}_3$ ) ppm。

[0260] 实施例2: (E)-1,3-二(3-铵基丙基)-2-((4-(二戊基氨基)苯基)二氮烯基)-1H-咪唑-3-**铀**三氟乙酸盐

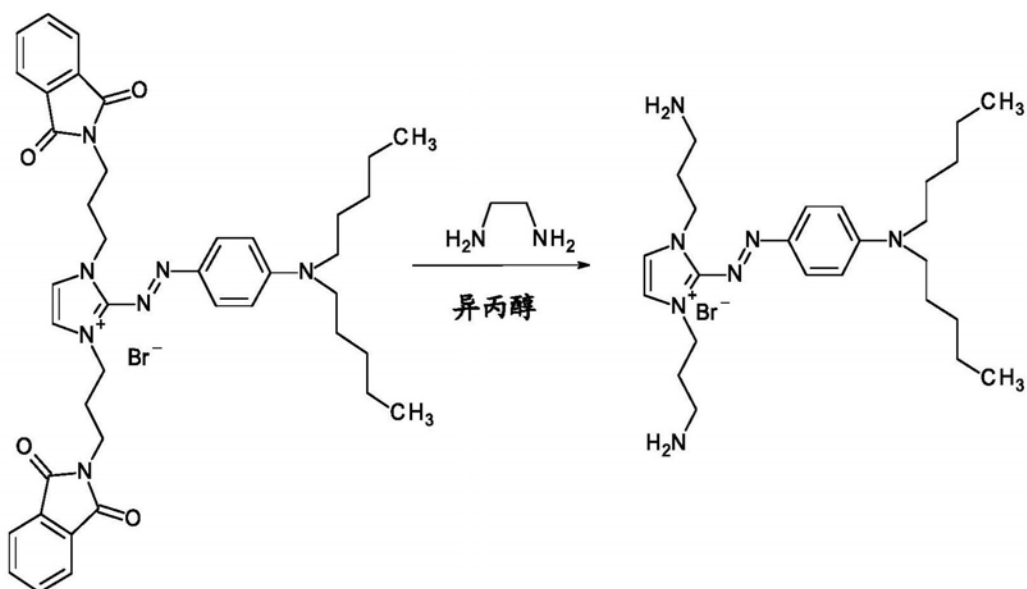


[0262] 实施例2的合成方案



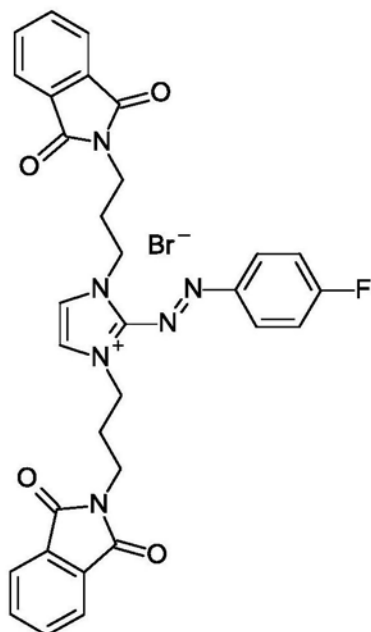


[0263]



[0264] a) 步骤1: 1,3-二(3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丙基)-2-((E)-(4-氟苯基)二氮烯基)-1H-咪唑-3-**鎓**溴化物

[0265] (102a)

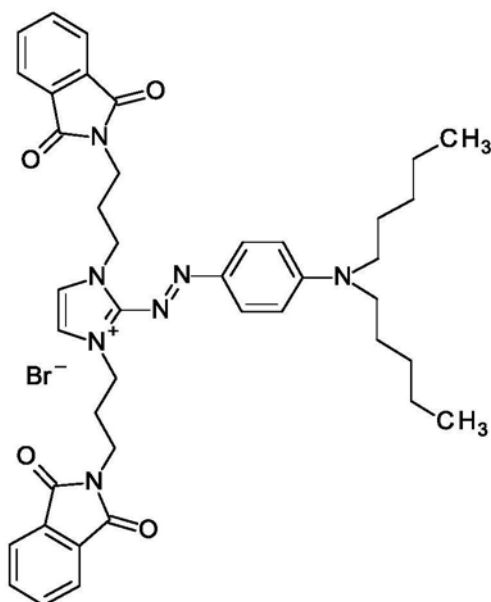


[0266] 向3.8g (20mmol) 2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1H-咪唑和3.4g (40mmol) 碳酸氢钠在80ml乙腈中的混合物中加入16.1g (60mmol) N-(3-溴丙基)苯邻二甲酰亚胺。将该混合物回流60小时。形成的沉淀通过过滤除去并将滤液在减压下浓缩。将所得残余物用于快速层析而以褐色固体得到中间体。

[0267] 产量:4.2g (33%)。

[0268] b) 步骤2:1,3-二(3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丙基)-2-((E)-(4-二戊基氨基苯基)二氮烯基)-1H-咪唑-3-~~翁~~溴化物

[0269] (102b)



[0270] 向1.94g (3mmol) 来自实施例2a)的粗中间体、4.5g (1.5mmol) 碳酸氢钠在2.5ml丙酮和10ml水中的混合物中加入0.566g (3.6mmol) 二戊基胺。将该混合物在20℃下搅拌3小时。将该混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。粗产物用快速层析提纯。

[0271] c) 最后步骤:

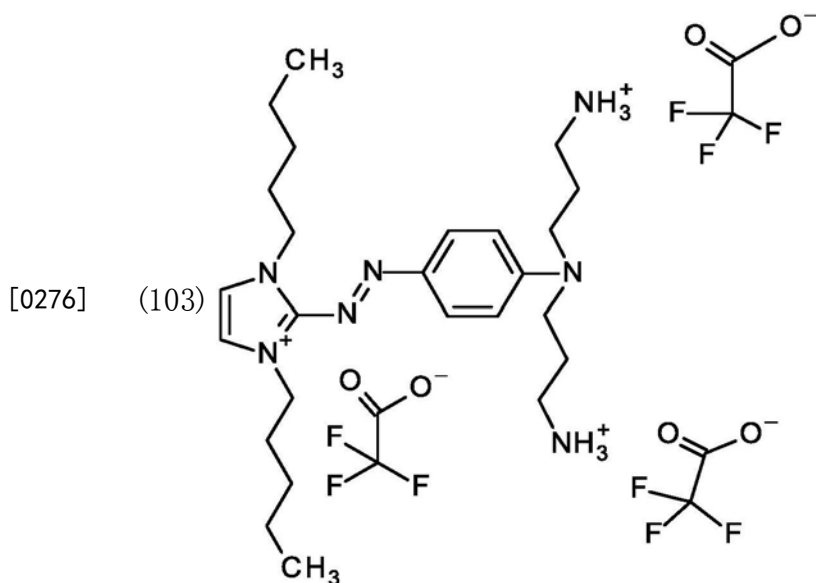
[0272] 将2.3g (2.94mmol) 溶于异丙醇中并加入1.8g (29.4mmol) 乙二胺。将该混合物回流

5小时。将粗产物通过制备型HPLC提纯,在液相中加入0.1%三氟乙酸,以深色粉末得到目标化合物(220mg)。

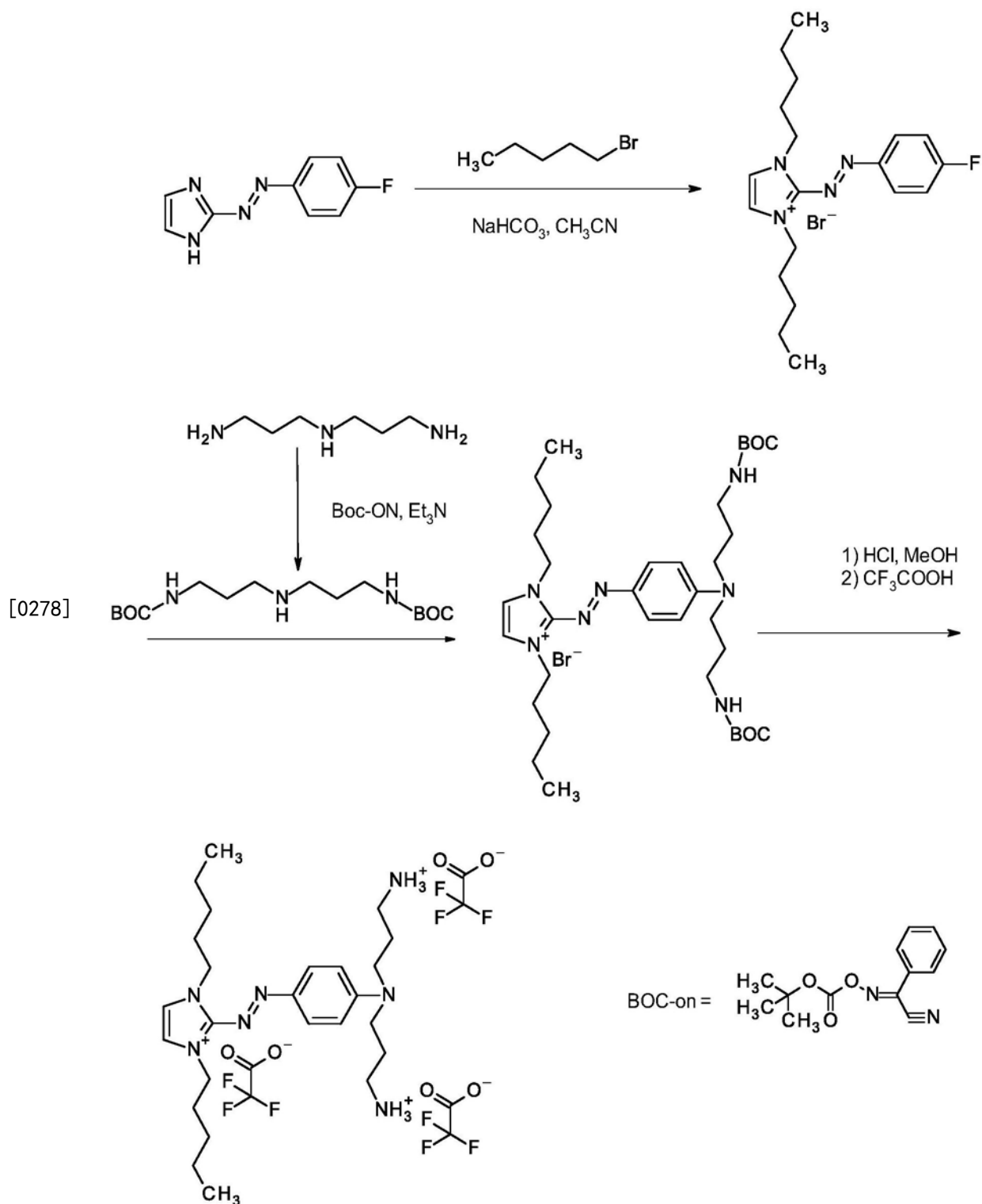
[0273]  $UV\lambda_{\max} = 538\text{nm}$ 。

[0274]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 0.89$  (t; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30-1.37 (m; 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.61 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.87 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.52 (t; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (t; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.95 (d; 2H, 芳基-H), 7.99 (s; 2H, 咪唑酰基-H), 7.99 (d; 2H, 芳基-H), 8.35 (br; 6H,  $\text{NH}_3$ ) ppm。

[0275] 实施例3: (E)-2-((4-(二(3-氨基丙基)氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二戊基-1H-咪唑-3-~~鎓~~溴化物二氢2,2,2-三氟乙酸盐



[0277] 实施例3的合成程序



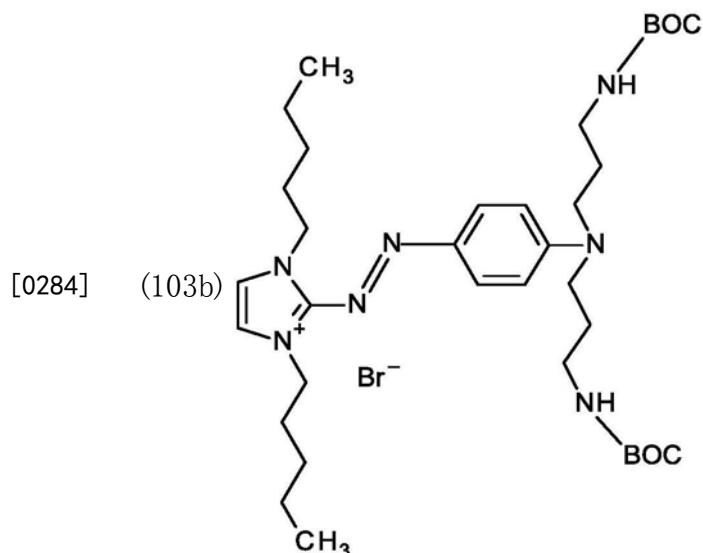
[0279] a) 步骤1: (E)-2-((4-(氟苯基)二氮烯基)-1,3-二戊基-1H-咪唑-3-**鎓**溴化物 (103a)

[0280] 在20℃下向2.85g (15mmol) 2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1H-咪唑在60ml乙腈中的溶液中加入3.78g (45mmol) 碳酸氢钠和6.8g (45mmol) 1-溴戊烷。将所得反应混合物加热至回流并保持60小时。将该混合物过滤以除去固体并将滤液减压浓缩。将残余物用快速层析提纯。

[0281] 产量:1.6g (25%), 褐色固体。

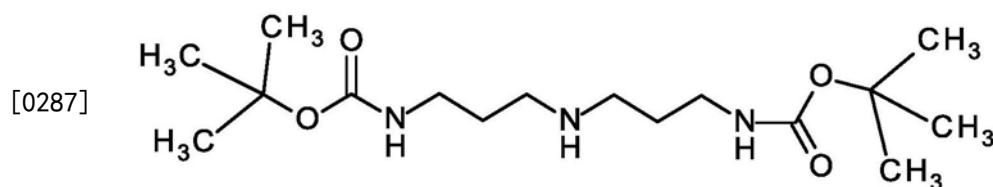
[0282]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD):  $\delta=0.93$  (t; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (m; 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.97 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.61 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.48 (m; 2H, 芳基-H), 8.00 (s; 2H, 咪唑酰基-H), 8.22 (d; 2H, 芳基-H) ppm。

[0283] b) 步骤2: (E)-2-((4-(二(3(((1,1-二甲基乙基)氧基)羰基)氨基)丙基)苯基)二氮烯基)-1,3-二戊基-1H-咪唑-3-**翁**溴化物



[0285] I)

[0286] 合成(氮烷二基二(丙烷-3,1-二基))二氨基甲酸二叔丁酯(1,9-二boc-1,5,9-三氮杂壬烷)



[0288] 在0℃下向6.56g (50mmol) 二亚丙基三胺、7.08g (70mmol) 三乙胺和80ml四氢呋喃的混合物中滴加24.6g (100mmol) (2-叔丁氧羰基氧基亚氨基)-2-苯基乙腈在20ml四氢呋喃中的溶液。在加料之后将反应混合物温热至20℃并再搅拌12小时。将反应混合物浓缩以除去四氢呋喃并将残余物用200ml二氯甲烷稀释。将该混合物用40ml氢氧化钠溶液(10%), 40ml水和40ml饱和氯化钠溶液洗涤。在洗涤之后将有机相用无水硫酸镁干燥,然后浓缩而得到粗产物(12.4g,白色固体)。该粗产物不经进一步提纯而直接用于下一步中。

[0289] II)

[0290] 向1.59g (3.87mmol) (E)-2-((4-(氟苯基)二氮烯基)-1,3-二戊基-1H-咪唑-3-**翁**溴化物、0.49g (5.81mmol) 碳酸氢钠在8ml丙酮和2.5ml水中的混合物中加入1.41g (4.26mmol) 在2ml丙酮中的(氮烷二基二(丙烷-3,1-二基))二氨基甲酸二叔丁酯。将该混合物在20℃下搅拌12小时。将该混合物用10ml水稀释并用50ml二氯甲烷萃取3次。有机层用水和盐水洗涤,干燥并在真空下浓缩。残余物(2.75g)不经进一步提纯而直接用于下一步中。

[0291] c) 最后步骤:

[0292] 向2.74g (3.80mmol) 在步骤2中制备的中间体在7ml甲醇中的溶液中缓慢加入7ml

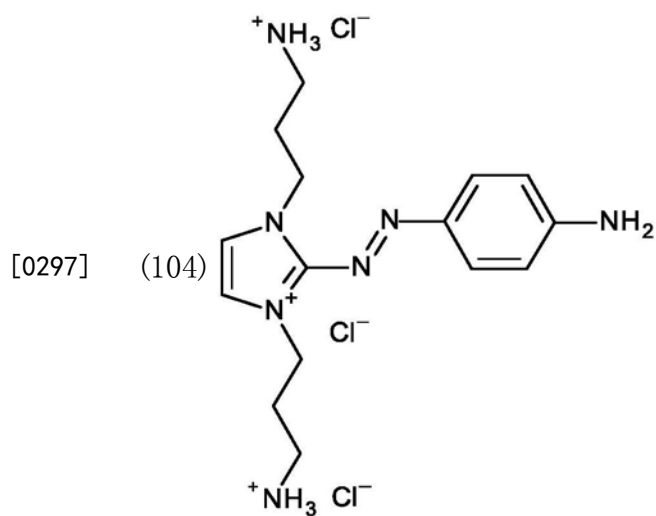
6M盐酸。将所得混合物在20℃下搅拌2小时。然后将该混合物加热至60℃并额外保持2小时。将反应混合物注入制备型HPLC中以用加入移动相中的0.1%三氟乙酸提纯。将含有粗化合物的液相收集并蒸发。用三氟乙酸根阴离子分离目标分子。

[0293] 产量:1.3g (两步的产率为43%)。

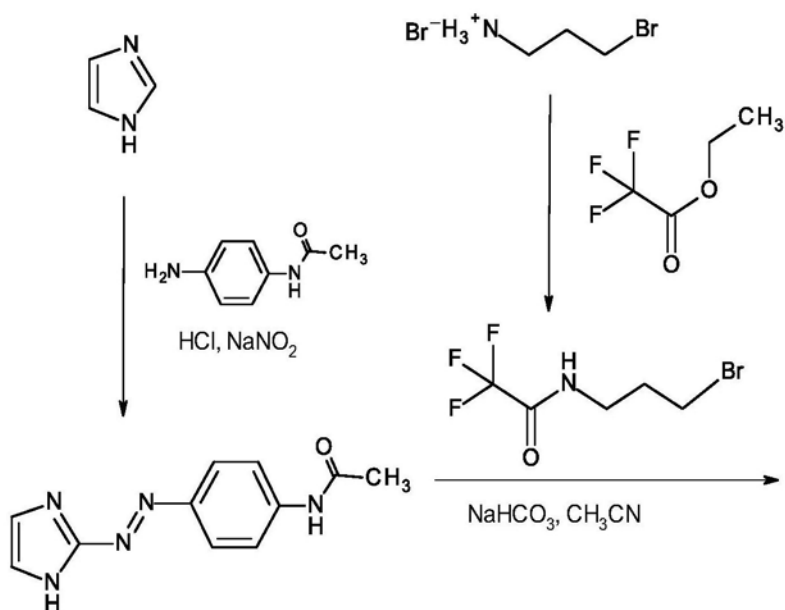
[0294]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD) :  $\delta=0.93$  (m; 6H,  $\text{CH}_3$ ) , 1.3-1.5 (m; 8H,  $\text{CH}_2$ ) , 1.89 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ) , 2.12 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ) , 3.12 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ) , 3.77 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ) , 4.49 (t; 4H,  $\text{CH}_2$ ) , 7.11 (d; 2H, 芳基-H) , 7.69 (s; 2H, 咪唑酰基-H) , 7.99 (d; 2H, 芳基-H) ppm。

[0295]  $\text{UV}\lambda_{\text{max}}=540\text{nm}$ 。

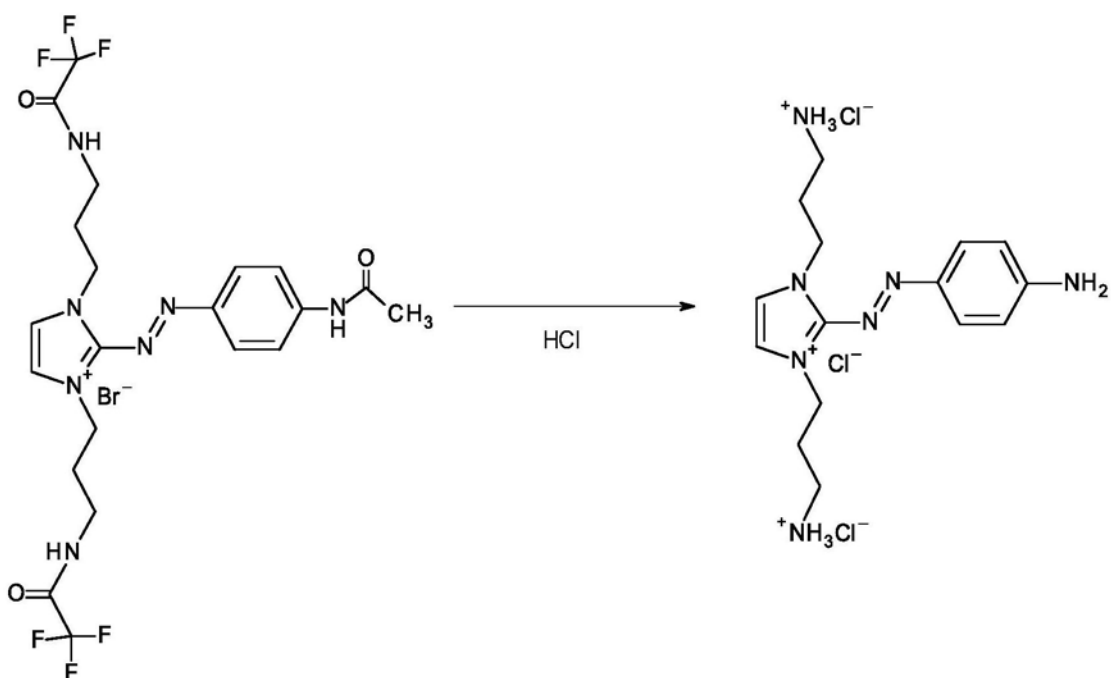
[0296] 实施例4: (E)-2-((4-氨基苯基)二氮烯基)-1,3-二(3-氨基丙基)-1H-咪唑-3-~~翁~~三氯化物



[0298] 实施例4的合成方案

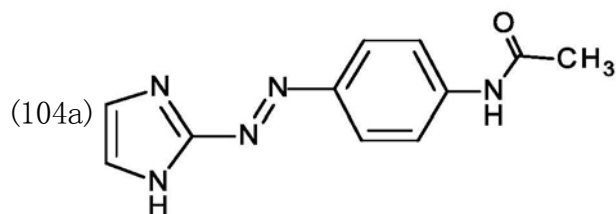


[0299]



[0300] a) 步骤1:N-[4-[(E)-1H-咪唑-2-基偶氮]苯基]乙酰胺

[0301]



[0302] I)

[0303] 重氮化合物的制备:将30.45g (0.2mol) 对氨基乙酰苯胺悬浮于400ml水中。加入49.2g浓盐酸(37%)并冷却至0-5℃。在30分钟内加入49.9ml亚硝酸钠水溶液(4M)。将该悬浮液在0℃下搅拌1小时。通过加入酰胺基磺酸破坏过量的亚硝酸盐。

[0304] II)

[0305] 偶联组分:将13.66g (0.2mol) 咪唑溶于400ml水中并冷却至0-5℃。通过加入30%氢氧化钠溶液将该溶液调节至pH 10。

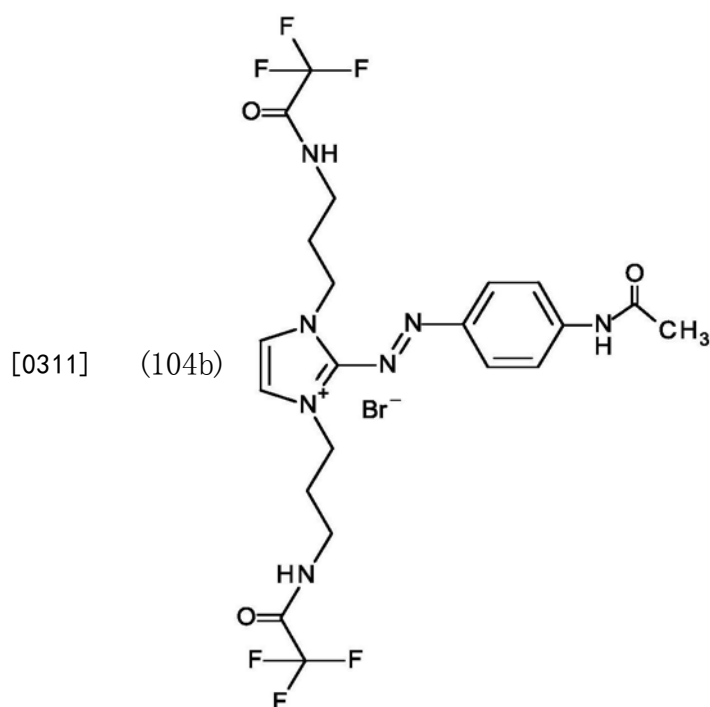
[0306] III)

[0307] 偶联:在45分钟内将在I)中制备的冷却重氮溶液分批加入咪唑溶液中。将反应溶液的温度保持为0-5℃;通过加入氢氧化钠调节pH 10。将该黄色反应悬浮液在0-5℃下搅拌1小时,然后温热至20℃并再搅拌10小时。调节pH为9.5(氢氧化钠)。形成的沉淀通过过滤收集,用600ml温热的(50℃)蒸馏水洗涤并在20℃下真空干燥。

[0308] 产量:163g,黄色固体。

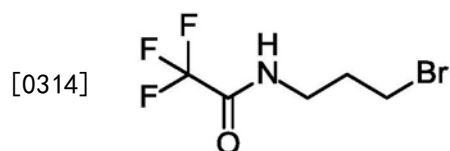
[0309]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=2.10$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.30-7.8 (m; 6H, 芳基-H), 10.3和12.8 (s; br, 各自1H, NH) ppm。

[0310] b) 步骤2: 2-(E)-(4-(乙酰氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二(3-(((1,1-二甲基乙基)氧基)羰基)氨基)丙基)-1H-咪唑-3-**铀**溴化物



[0312] I)

[0313] 合成N-(3-溴丙基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[0315] 在0℃下向64.4g (0.297mol) 3-溴丙基胺氢溴酸盐在840ml甲醇中的冷却搅拌溶液中加入44ml (32.1g, 0.317mol) 三乙胺。在30分钟内将45.5g (0.32mol) 三氟乙酸乙酯滴加入上述反应混合物中。在0℃下将该混合物搅拌3小时。减压蒸发溶剂。将残余物溶于1400ml二氯甲烷中并用水(360ml)、碳酸氢钠溶液(2×150ml)和盐水(400ml)洗涤。将有机溶液蒸发至干。

[0316] 产量:64g (92%), 无色固体。这不经进一步提纯而直接用于下一步中。



[0317]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.20, 3.47$  和  $3.63$  (m; 各自为  $2\text{H}, \text{CH}_2$ );  $6.65$  (s; br, NH) ppm。

[0318] II)

[0319] 将  $5\text{g}$  ( $0.022\text{mol}$ ) 在  $4a$  中制备的中间体悬浮于  $200\text{ml}$  乙腈中。将  $15.3\text{g}$  ( $0.065\text{mol}$ ) 如上制备的  $N$ -(3-溴丙基)-2,2,2-三氟乙酰胺加入该悬浮液中。将产物混合物加热至回流 ( $60^\circ\text{C}$ )。然后加入  $3.66\text{g}$  ( $0.043\text{mol}$ ) 碳酸氢钠。产物混合物在  $70$  小时下保持回流。将温热的悬浮液过滤。母液真空蒸发; 所得固体用  $200\text{ml}$  二氯甲烷处理。加入  $10\text{ml}$  甲醇和  $15\text{ml}$  乙酸乙酯。沉淀通过过滤收集并用  $10\text{ml}$  二氯甲烷洗涤。将粗产物悬浮于  $250\text{ml}$  水中, 过滤并通过冷冻干燥蒸发。

[0320] 产量:  $1.4\text{g}$  ( $12\%$ ), 深橙色固体。

[0321]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=2.0-2.2$  (m; 信号重叠,  $7\text{H}, \text{CH}_3$  和  $\text{CH}_2$ ),  $3.33$  (m,  $4\text{H}, \text{CH}_2$ ),  $4.50$  (m;  $4\text{H}, \text{CH}_2$ ),  $6.95$  (d;  $2\text{H}$ , 芳基-H),  $8.0-8.2$  (m; 信号重叠,  $4\text{H}$ , 芳基-H),  $7.99$  (d;  $2\text{H}$ , 芳基-H, 咪唑酰基-H),  $9.59$  (m;  $2\text{H}, \text{NHCF}_3$ ),  $10.71$  (s,  $1\text{H}, \text{NHCO}$ ) ppm。

[0322] c) 步骤3 (最后步骤):

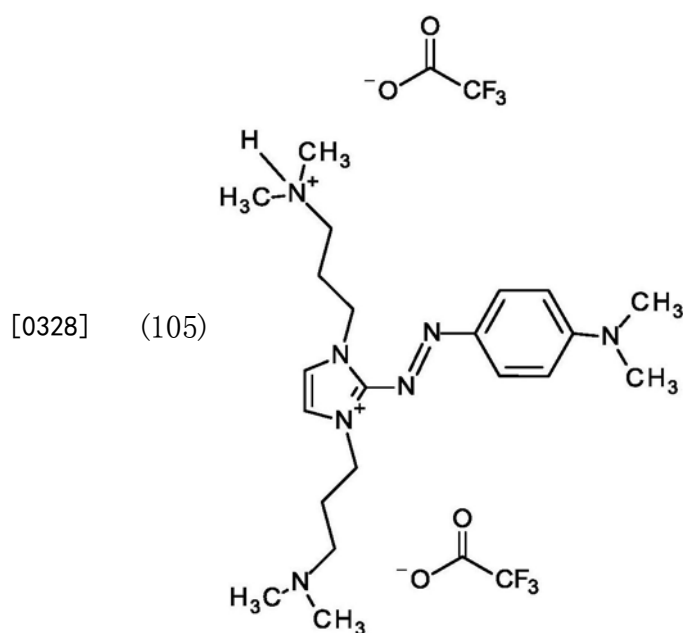
[0323] 将  $1.3\text{g}$  ( $2\text{mmol}$ ) 来自  $4b$ , II) 的中间体悬浮于  $26\text{ml}$  盐酸 ( $3\text{M}$ ) 中并在  $90^\circ\text{C}$  下搅拌  $3$  小时。真空蒸发所得产物溶液。再次加入  $26\text{ml}$  盐酸, 将所得溶液加热至  $90^\circ\text{C}$  并在该温度下保持  $1$  小时。然后将该溶液蒸发至干。将粗产物用少量二氯甲烷处理, 滤出并在高真空和  $20^\circ\text{C}$  下干燥。

[0324] 产量:  $350\text{mg}$  ( $80\%$ ), 红色固体。

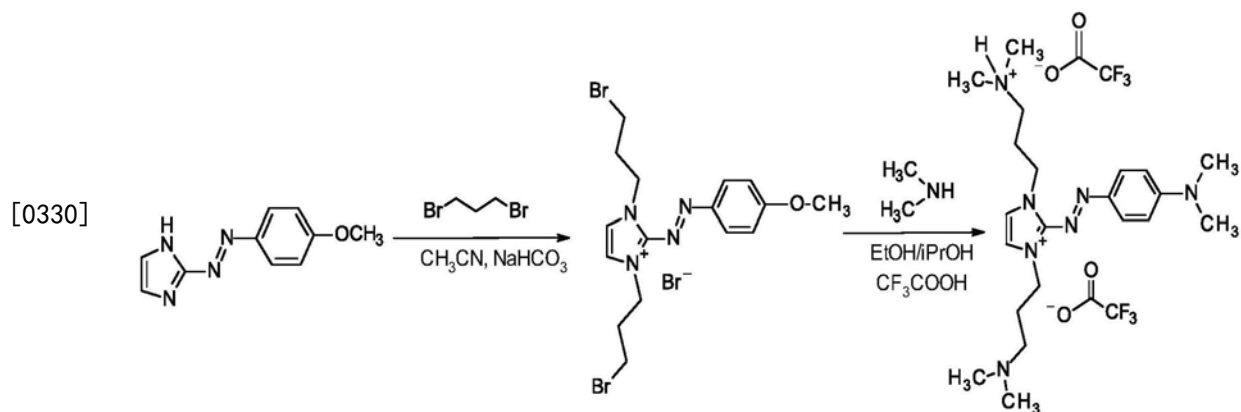
[0325]  $\text{UV}\lambda_{\text{max}}=498\text{nm}$ 。

[0326]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta=2.23, 3.04$  和  $4.48$  (m;  $12\text{H}, \text{CH}_2$ ),  $6.95$  (m;  $2\text{H}$ , 芳基-H),  $7.11$  (d;  $2\text{H}$ , 芳基-H),  $7.56$  (s;  $2\text{H}$ , 咪唑酰基-H),  $7.88$  (d;  $2\text{H}$ , 芳基-H) ppm。

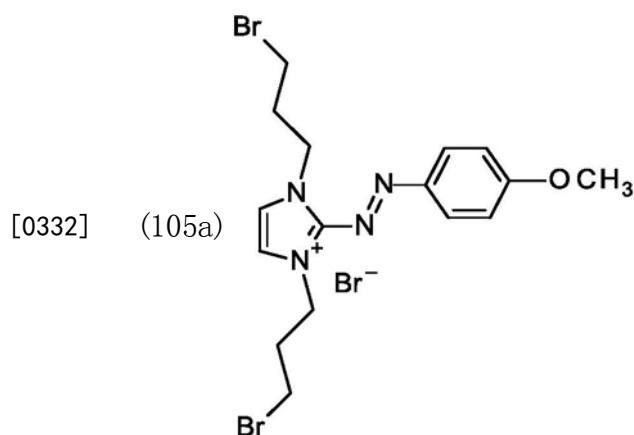
[0327] 实施例5: (E)-1,3-二(3-N,N-二甲基氨基丙基)-2-((4-(二甲基氨基)苯基)二氮烯基)-1H-咪唑-3-~~𬝓~~二-三氟乙酸盐



[0329] 实施例5的合成方案



[0331] a) 步骤1: (E)-[1,3-二(3-溴丙基)咪唑-1-~~鎓~~-2-基]-(4-甲氧基苯基)二氮烯溴化物



[0333] 将59.3g (296.9mmol) 二溴丙烷和12.47g (148.45mmol) 碳酸氢钠悬浮于100ml乙腈中并加热至70℃。将30g (149mmol) (E)-1H-咪唑-2-基-(4-甲氧基苯基)二氮烯[根据 L.Skulski, D.Maciejewska, Polish J.Chem., 59 (1), 37 (1985) 制备]悬浮于100ml乙腈中并分批加入该热反应混合物中。然后升温至90℃并继续搅拌21小时。然后将反应混合物冷却至25℃并过滤。蒸发滤液提供了45g黑色油。粗产物通过柱层析(硅胶, 2%在纯二氯甲烷中的甲醇和每2升提高2%甲醇, 直到产物用6%甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯。合并产物级分得到0.90g (8%产率) 产物。

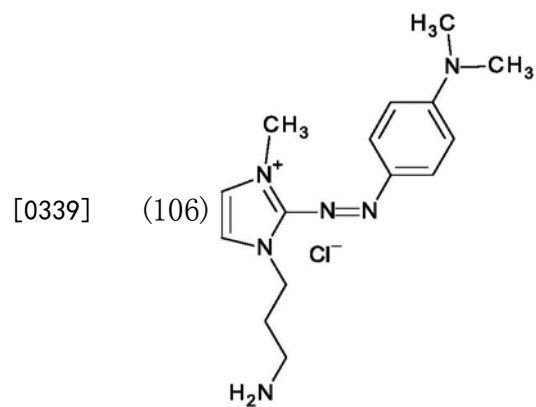
[0334] b) 步骤2(最后步骤):

[0335] 使870mg来自步骤1的中间体(1.508mmol)与异丙醇(1ml)和二甲胺的40%乙醇溶液(1.5ml, 13.38mmol)反应。将该混合物回流1小时。然后将该反应冷却并蒸发至干。将粗产物溶于6ml水中。将小部分—0.5-2.0ml—该溶液通过制备型HPLC(柱: Waters Xbridge Prep C<sub>18</sub>, 5μm, OBD30×250mm)提纯。将来自各次操作的纯级分合并, 得到540mg (58%产率) 目标化合物。

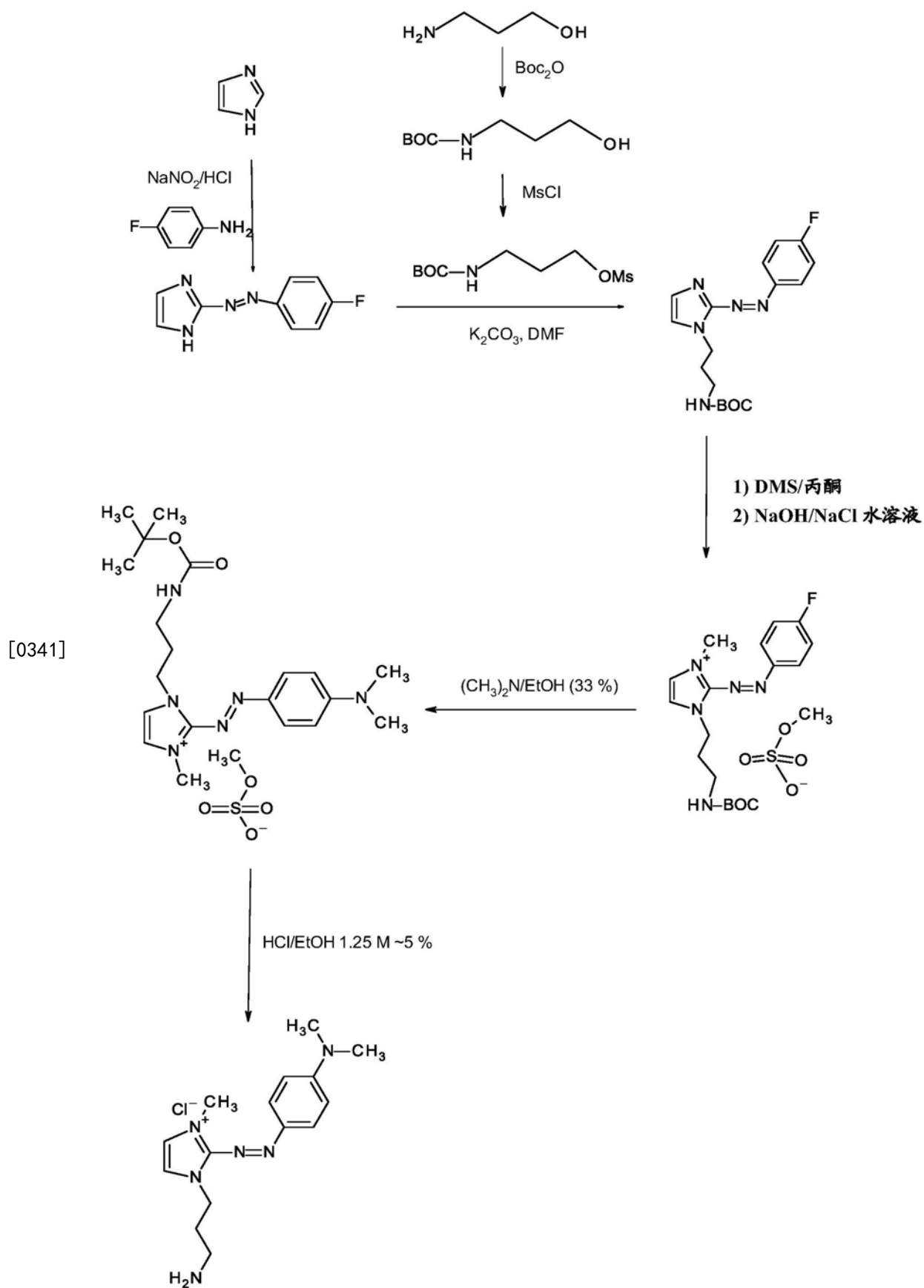
[0336] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ=2.60 (dt; 4H, CH<sub>2</sub>); 2.92 (s; 12H, CH<sub>3</sub>), 3.32 (m; 10H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 4.55 (t; 4H, CH<sub>2</sub>), 7.00 (d; 2H, CH), 7.65 (s; 2H, HC=CH), 8.03 (d; 2H, CH) ppm。

[0337] ESI-MS m/z 386.35 [M<sup>+</sup>]。

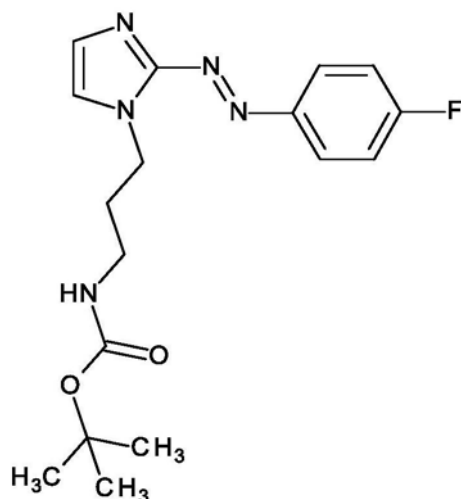
[0338] 实施例6: 4-[ (E)-[3-(3-氨基丙基)-1-甲基咪唑-2-基]偶氮]-N,N-二甲基苯胺氯化物



[0340] 实施例6的合成程序：



[0343] (106a)

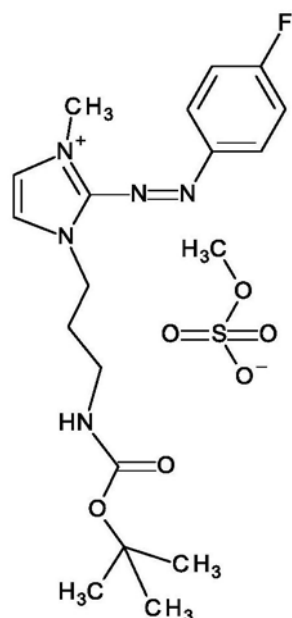


[0344] 将11.5g (0.06mol) 2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1H-咪唑和16.9g (0.122mol) 碳酸钾悬浮于300ml N,N-二甲基甲酰胺。在10分钟内向该悬浮液中加入18.7g (0.074mol) 甲磺酸3-(叔丁氧羰基氨基)丙基酯[根据文献:Ganguli等,Bioorg.Med.Chem.Lett.24(2014)4198制备]在100ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液。将反应混合物加热至110℃并保持3小时。然后将反应混合物倾入500g冰中。将该反应在20℃下搅拌10小时而变为橙色悬浮液。形成的沉淀通过过滤(吸滤器)收集,用500ml水洗涤并在高真空和30℃下干燥。产量:17.2g,黄色固体(82%)。

[0345]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=1.32$  (t; 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.95 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.41 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.90 (m; 1H, NH), 7.25 (m; 1H, 芳基-H), 7.40 (m; 2H, 芳基-H), 7.65 (s; 2H, 咪唑酰基-H), 8.0 (m; 2H, 芳基-H) ppm。

[0346] b) 步骤2: N-[3-[2-[(E)-(4-氟苯基)偶氮]-3-甲基-咪唑-1-基]丙基]氨基甲酸叔丁酯甲基硫酸盐

[0347] (106b)



[0348] 将12.4g在实施例6a)中制备的中间体悬浮于150ml丙酮中并在20℃下搅拌。在20分钟内滴加4.95g (0.039mol) 硫酸二甲酯。将反应混合物在20℃下搅拌15小时。然后真空蒸发该溶液并用250ml蒸馏水处理。通过加入1M氢氧化钠溶液将pH调节至9。通过加入250ml盐

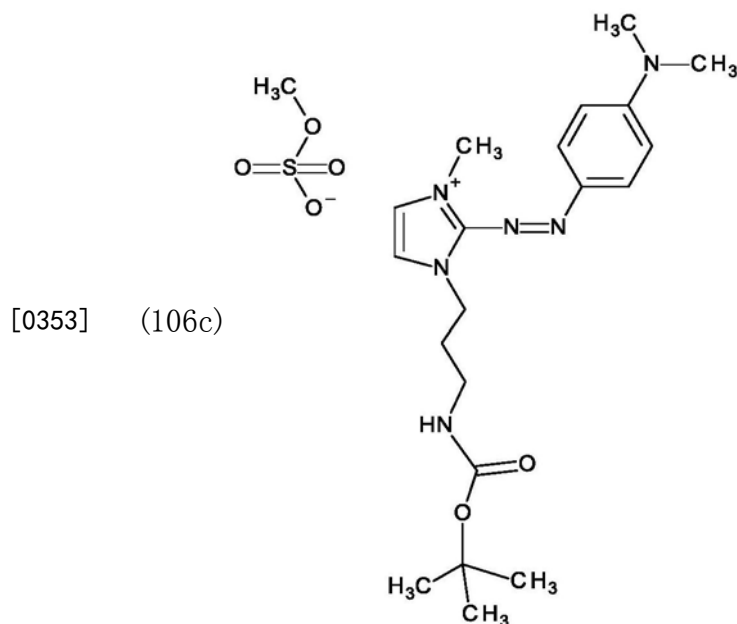
水而沉淀该产物。滤出形成的沉淀并用盐水洗涤。将粗产物悬浮于乙醇中,通过过滤收集并在高真空和30℃下干燥。

[0349] 产量:13.2g (78%), 橙色固体。

[0350]  $UV\lambda_{\max} = 535\text{nm}$ 。

[0351]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1.32$  (t; 9H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.95$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.03$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $4.13$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $4.52$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $7.05$  (m; 1H, NH),  $7.56$ ,  $8.15$  和  $8.25$  (m; 各自为 2H, 芳基-H) ppm。

[0352] c) 步骤3: N-[3-[2-[ (E)-[4-(二甲基氨基) 苯基] 偶氮]-3-甲基咪唑-1-基] 丙基] 氨基甲酸叔丁酯甲基硫酸盐



[0354] 在搅拌下将13.1g (0.028mol) 在6b) 中制备的中间体溶于250ml 乙腈中。将该溶液过滤并加入5.58g (0.055mol) 三乙胺。然后在5分钟内滴加5.28g (0.039mol) 二甲胺的乙醇溶液(33%)。将产物混合物在20℃下搅拌12小时。然后真空蒸发溶剂而得到9.8g (71%) 直接用于最后步骤的紫色固体。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.32$  (t; 9H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.85$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.00$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.05$  (s; 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.76$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $4.13$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $6.61$  (d; 2H, 芳基-H),  $7.25$  和  $7.31$  (m; 各自1H, 咪唑酰基-H),  $7.59$  (d; 2H, 芳基-H) ppm。

[0355] d) 最后步骤:

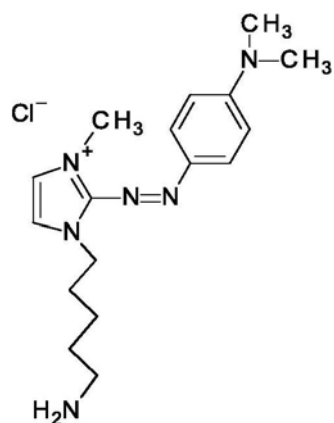
[0356] 在25分钟内向9.7g (0.019mmol) 在6c) 中制备的中间体在100ml 乙醇中的搅拌溶液中滴加256g HCl 乙醇溶液(2.5M)。将该反应溶液在20℃下搅拌72小时。然后将该溶液真空蒸发,用100ml 蒸馏水处理并通过加入氢氧化钠(1M) 溶液调节至pH 8。将该水溶液冻干而得到9.8g 含有氯化钠的深红色固体。

[0357]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 2.15$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.00$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.15$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.85$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $4.35$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $6.75$  (d; 2H, 芳基-H),  $7.31$  和  $7.38$  (m; 1H, 咪唑酰基-H),  $7.76$  (d; 2H, 芳基-H) ppm。

[0358] 实施例7: 4-[ (E)-[3-(5-氨基戊基)-1-甲基-咪唑-2-基] 偶氮]-N,N-二甲基苯胺氯化物

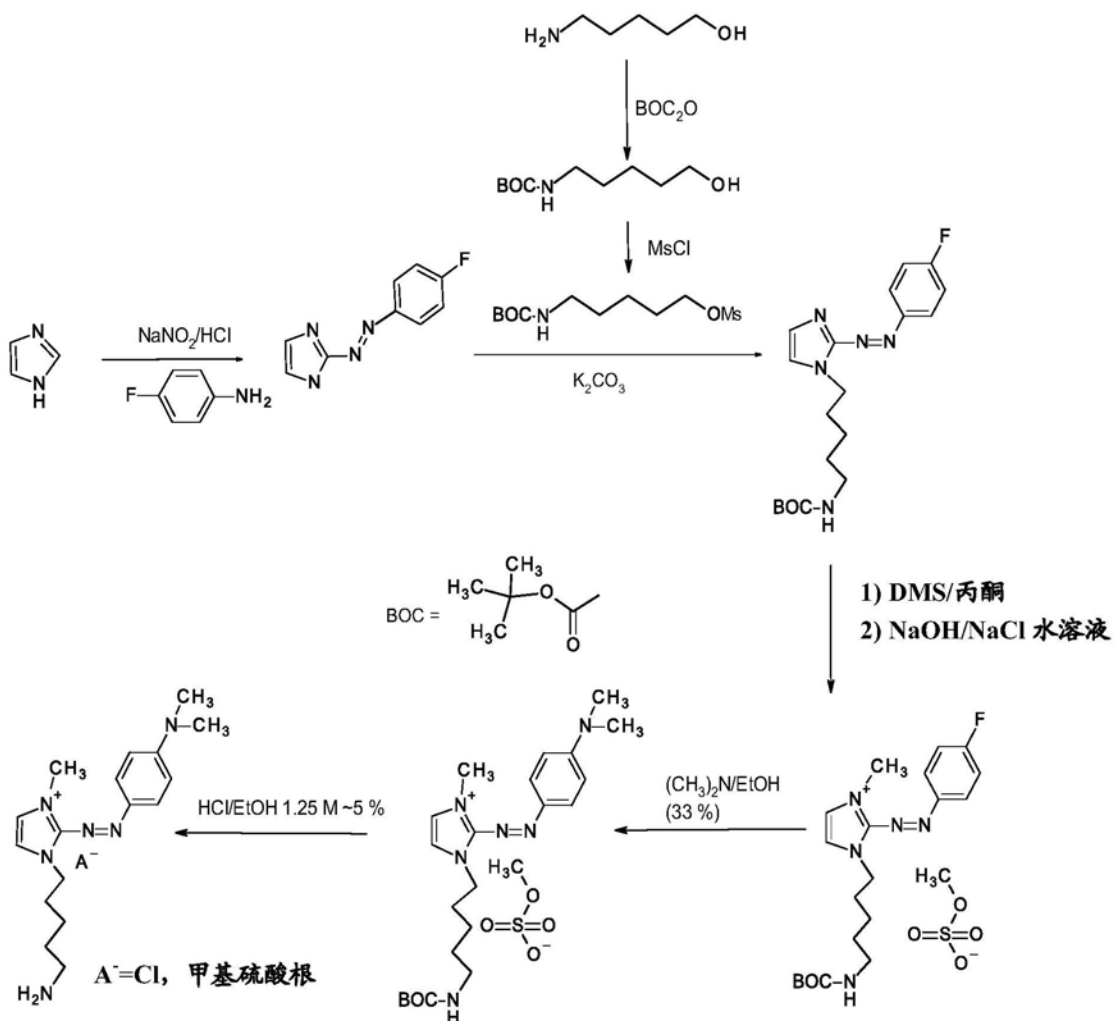
[0359]

(107)



[0360]

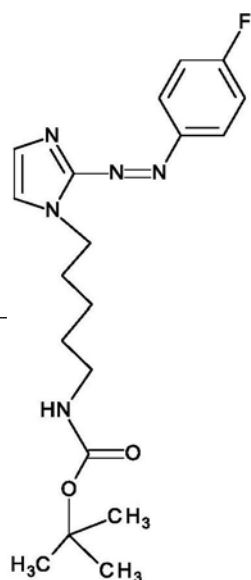
实施例7的合成方案



[0362]

a) 步骤1:N-[5-[2-[ (E) - (4-氟苯基)偶氮]咪唑-1-基]戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0363] (107a)

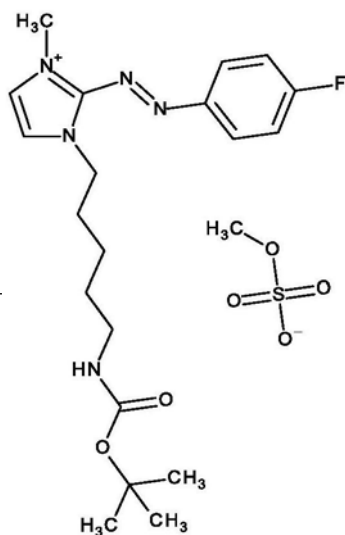


[0364] 在搅拌下将13.6g (0.072mol) (E) - (4-氟苯基) - (1H-咪唑-2-基) 二氮烯和18.2g (0.0132mol) 碳酸钾在20℃下悬浮于300ml N,N-二甲基甲酰胺中。在10分钟内向该溶液中滴加22.19g (0.079mmol) 甲磺酸3-(叔丁氧羰基氨基) 戊基酯(根据实施例6中引用的文献以两步由1-氨基戊醇制备) 在200ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液。将产物混合物加热至110℃并在该温度下保持4小时。将反应混合物倾入600g冰中并搅拌30分钟。通过过滤除去形成的沉淀。将母液在20℃下搅拌12小时。形成的橙色沉淀通过过滤收集并在高真空下干燥。产量:20.2g (75%), 褐色固体。

[0365]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.24 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.39 (t; 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.81 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.87 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.39 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74 (m; 1H, NH), 7.26 (s; 1H, 咪唑酰基-H), 7.44 (m; 2H, 芳基-H), 7.61 (s; 1H, 咪唑酰基-H), 7.96 (m; 2H, 芳基-H) ppm.  $\text{UV}\lambda_{\text{max}} = 535\text{nm}$ .

[0366] b) 步骤2: N-[5-[2-[(E) - (4-氟苯基) 偶氮]-3-甲基-咪唑-1-基] 戊基] 氨基甲酸叔丁酯甲基硫酸盐

[0367] (107b)



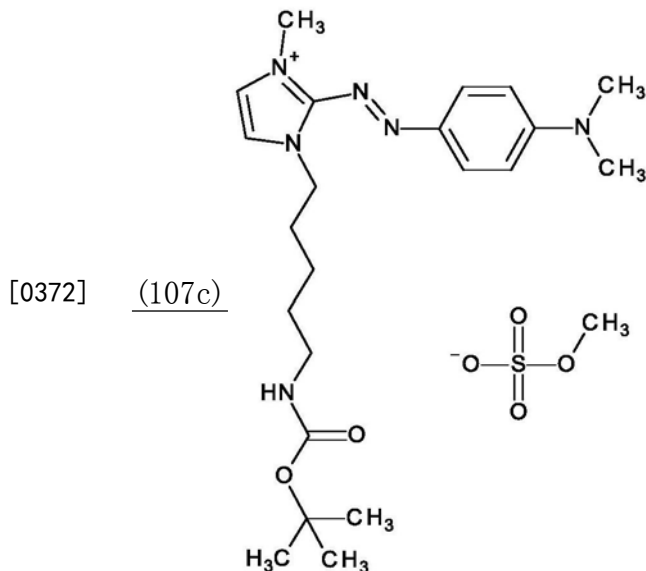
[0368] 在搅拌下将9.4g (0.024mol) 来自7a) 的中间体溶于150ml 丙酮中。将该溶液用3.5g (0.028mol) 硫酸二甲酯处理。根据实施例6b) 中所述程序进行反应和后处理。

[0369] 产量:13.7g粗产物, 直接用于下一步中。



[0370]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta=1.3-1.4$  (m; 信号重叠, 13H,  $\text{CH}_2$  和  $\text{CH}_3$ ) , 1.82 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ) , 2.88 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ) , 4.09 (s;  $\text{CH}_3$ ) , 4.50 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ) , 6.77 (m; 1H, NH) , 7.58 (m; 2H, 芳基-H) , 8.05 和 8.10 (s; 各自 1H, 咪唑酰基-H) , 8.21 (m; 2H, 芳基-H) ppm。

[0371] c) N-[5-[2-[(E)-[4-(二甲基氨基)苯基]偶氮]-3-甲基-咪唑-1-基]戊基]氨基甲酸叔丁酯甲基硫酸盐



[0373] 将 13.7 g (0.027 mol) 来自 7b) 的粗中间体在 200 ml 乙腈中的溶液用 5.55 g (0.055 mol) N,N-三乙基胺和 5.24 g (0.038 mmol) 二甲胺乙醇溶液 (33%) 处理。如实施例 6c 所述进行反应和后处理。

[0374] 产量: 18.5 g 粗材料。

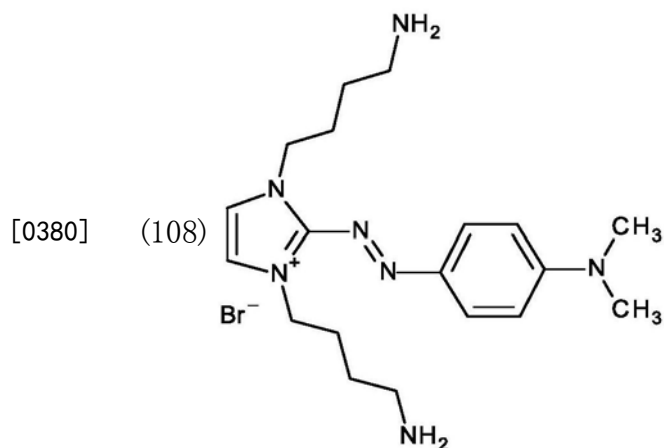
[0375]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta=1.25-1.45$  (m; 信号重叠, 13H,  $\text{CH}_2$  和  $\text{CH}_3$ ) , 1.75 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ) , 2.89 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ) , 3.23 (s; 6H,  $\text{CH}_3$ ) , 3.96 (s;  $\text{CH}_3$ ) , 4.39 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ) , 6.76 (m; 1H, NH) , 6.96 (m; 2H, 芳基-H) , 7.75 和 7.80 (s; 各自 1H, 咪唑酰基-H) , 7.88 (m; 2H, 芳基-H) ppm。

[0376] d) 步骤 4 (最后步骤) :

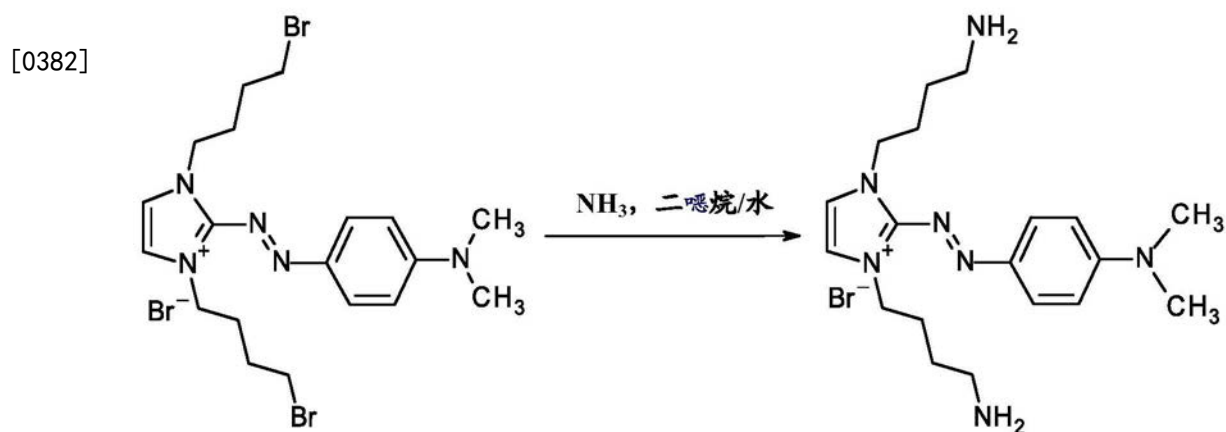
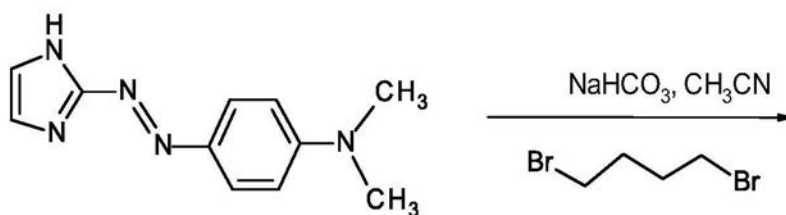
[0377] 将在 250 ml 乙醇中的 24.2 g (0.046 mol) 来自 7c) 的粗中间体用 465 g 盐酸的乙醇溶液 (2.5M) 处理。根据实施例 6d 所给程序进行反应和后处理。产量: 17.9 g, 含有 NaCl。

[0378]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta=1.35, 1.58$  和  $1.77$  (m; 各自为 2H,  $3 \times \text{CH}_2$ ) , 2.92 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ) , 3.12 (s; 6H,  $\text{CH}_3$ ) , 3.82 (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ) , 4.19 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ) , 6.69 (d; 2H, 芳基-H) , 7.20 和 7.25 (m; 各自 1H, 咪唑酰基-H) , 7.68 (d; 2H, 芳基-H) ppm。

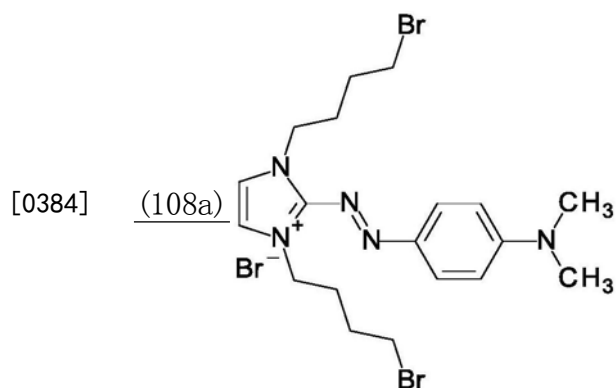
[0379] 实施例 8: 4-[(E)-[1,3-二(4-氨基丁基)咪唑-1-基]-2-基]偶氮-N,N-二甲基苯胺溴化物



[0381] 实施例8的合成方案



[0383] a) 步骤1: 4-[ (E)-[1,3-二(4-溴丁基)咪唑-1-~~鎓~~-2-基]偶氮]-N,N-二甲基苯胺溴化物



[0385] 将6.5g (0.030mol) 1,4-二溴丁烷和1.3g (0.015mol) 碳酸氢钠在20ml乙腈中的混

合物加热至65℃。在2小时内加入1.0g (0.005mol) 在实施例1a) 中制备的4-[(E)-1H-咪唑-2-基偶氮]-N,N-二甲基苯胺在30ml乙腈中的悬浮液。将产物混合物加热至85℃并在该温度下保持12小时。过滤产物混合物。将残余物悬浮于乙腈中30分钟并再次滤除。将两批母液合并并真空蒸发,得到深红色液体。将粗产物用乙腈/乙酸乙酯的混合物结晶。产量:1.24g (47%) 红色粘稠固体。

[0386] b) 步骤2:最终化合物

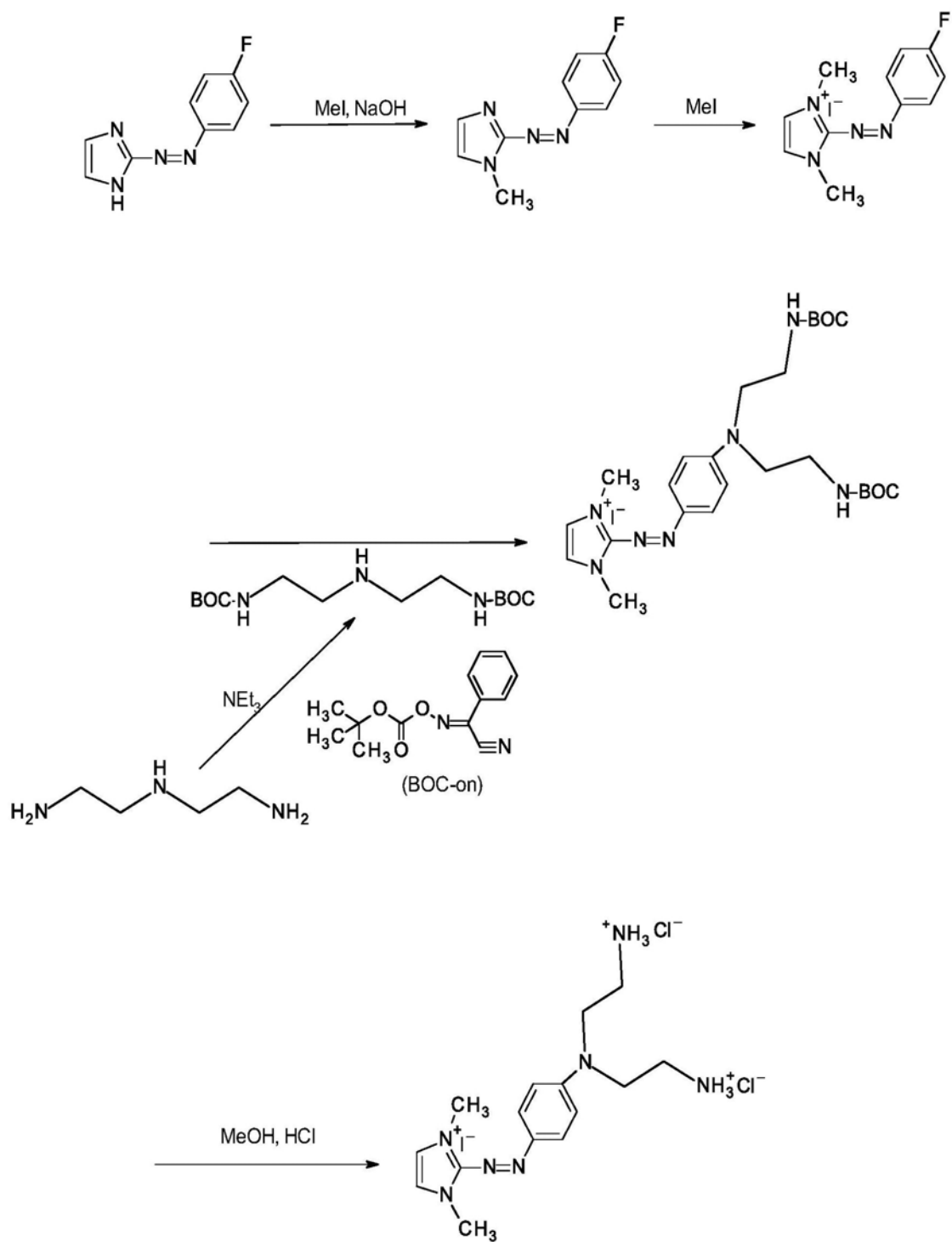
[0387] 将1.24g (0.002mol) 中间体8a) 悬浮于20ml水中并在20℃下搅拌。加入约20ml在二噁烷中的氨溶液(30%)。将产物混合物加热至75℃并保持4小时。然后将红色悬浮液冷却至20℃并蒸发至干。

[0388] 产量:1.23g,红色粘稠固体,含有溴化钠。

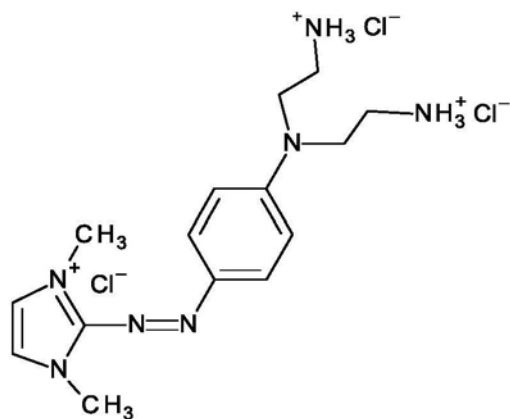
[0389] 实施例9:2-((4-(二(2-氨基乙基)氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-~~噻~~二氯化物碘化物

[0390] 实施例9的合成方案

[0391]

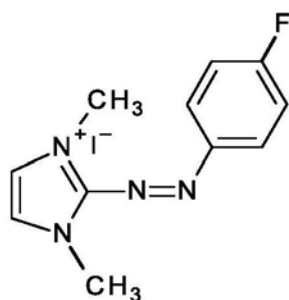


[0392] (109)



[0393] a) 步骤1: 2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓碘化物

[0394] (109a)



[0395] I)

[0396] 单甲基化: 在搅拌下制备300g (1.58mol) 2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1H-咪唑、63g (1.58mol) 氢氧化钠粒料在660ml THF/水(600ml/60ml)的混合物中的混合物。将反应混合物冷却至0℃。然后将244g (1.58mol) 甲基碘滴加到该混合物中,同时保持内部温度低于0℃。将反应混合物温热至20℃并在完全加入甲基碘之后继续再搅拌2小时。减压浓缩反应混合物以除去四氢呋喃。然后将残余物倾入2L冰水中。将该悬浮液再搅拌30分钟。然后滤出固体。将残余物用水洗涤(500ml,两次);将湿的粗产物在40℃下干燥12小时。以褐色固体得到产物(196g,60%),其不经进一步提纯而直接用于下一步。

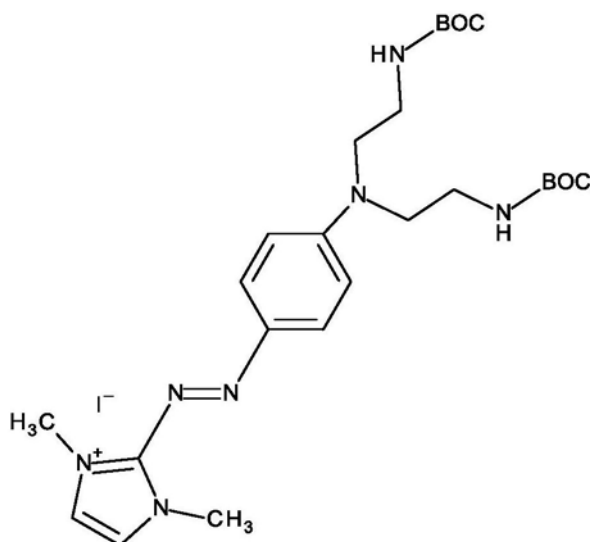
[0397] II)

[0398] 二甲基化: 在装有机机械搅拌器和温度计的1000ml三颈瓶中将195g (0.96mol) 来自I)的2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1-甲基-1H-咪唑悬浮于500ml乙腈和100ml甲醇的混合物中。在20℃下搅拌反应混合物,然后在1小时内将272g (1.92mol) 甲基碘滴加到该混合物中。在完全加入甲基碘之后继续将反应混合物在20℃下再搅拌12小时。将反应混合物倾入1L乙酸乙酯中。将该悬浮液再搅拌20分钟。然后过滤固体并将过滤器残余物用乙酸乙酯洗涤(250ml,两次),将粗产物在真空和40℃下干燥。以褐色固体得到产物(290g,76%),其不经进一步提纯而直接用于下一步。

[0399]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 4.10$  (s; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 7.55-7.61 (m; 2H, 芳基-H), 8.05 (s; 2H, 芳基-H), 8.21-8.24 (m; 2H, 芳基-H) ppm。

[0400] b) 步骤2: 2-((4-(二(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-鎓二氯化物碘化物

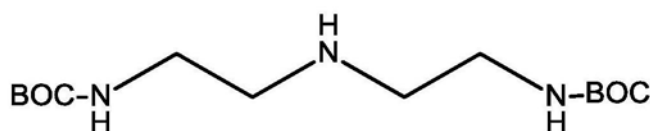
[0401] (109b)



[0402] I)

[0403] N-[2-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0404] (109c)



[0405] 将25g (0.243mol) N1-(2-氨基乙基)乙烷-1,2-二胺和34.4g (0.343mol) 三乙胺悬浮于300ml THF中。在氩气气氛下于0℃搅拌反应混合物,然后在2小时内滴加118.4g (0.485mol) (2-叔丁氧羰基氧基亚氨基)-2-苯基乙腈在100ml THF中的溶液。加料之后将反应混合物温热至20℃并再搅拌12小时。浓缩反应混合物以除去THF并将残余物用500ml 二氯甲烷稀释。将该混合物用10%氢氧化钠水溶液(100ml,三次),100ml水和100ml盐水洗涤。在洗涤之后将有机相用无水硫酸镁干燥。最后将有机相蒸发至干,以无色油状物得到60g (82%)粗产物。该粗产物不经提纯用于下一步中。

[0406]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=1.44$  (s; 18H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.72$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.20-3.22$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $5.04$  (br, NH) ppm。

[0407] II)

[0408] 在20℃下将72g (0.208mol) 2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-~~鎓~~碘化物和26.6g (0.317mol) 碳酸氢钠悬浮于425ml 丙酮和125ml 水的混合物中。然后将反应混合物冷却至0℃并在氮气气氛下搅拌30分钟。将32g (0.0213mol) 如上制备的2,2'-氮烷二基二(乙烷-2,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯在100ml 丙酮中的溶液缓慢加入该混合物中。将该溶液温热至20℃并继续再搅拌12小时。然后将反应混合物用300ml 二氯甲烷稀释,倾入分液漏斗并用水洗涤(100ml,5次)。将有机相干燥并浓缩,得到粗红色固体。粗产物通过用二氯甲烷/甲醇(40:1)洗脱的硅胶层析提纯。

[0409] 产量:42g (63%),红色固体。

[0410]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=1.36$  (s; 18H,  $\text{CH}_3$ ),  $3.17$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.5-3.6$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.97$  (s;  $\text{CH}_3$ ),  $7.04-7.09$  (m, 4H, 芳基-H),  $7.73$  (s; 2H, 咪唑酰基-H) ppm。

[0411] c) 步骤3(最后步骤):

[0412] 将42g (0.0668mol) N-[2-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

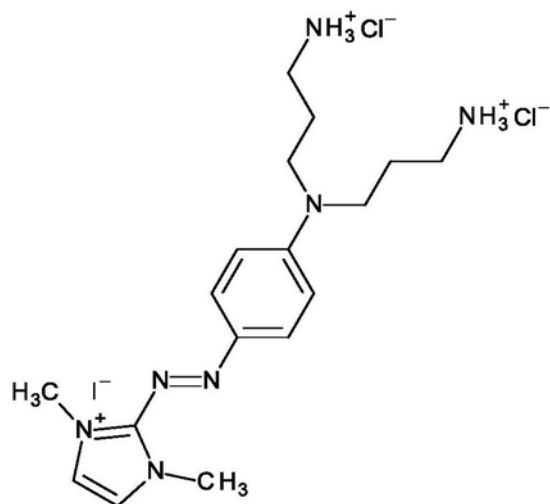
溶于150ml甲醇中。将反应混合物在20℃下搅拌3小时,同时将HCl气体鼓泡到反应体系中。将反应混合物在20℃下再搅拌3小时,然后浓缩得到红色固体。粗产物通过用水/乙醇梯度(100~10/1)洗脱的反相层析(C<sub>18</sub>柱)提纯。

[0413] 产量:16g (59%), 红色固体。

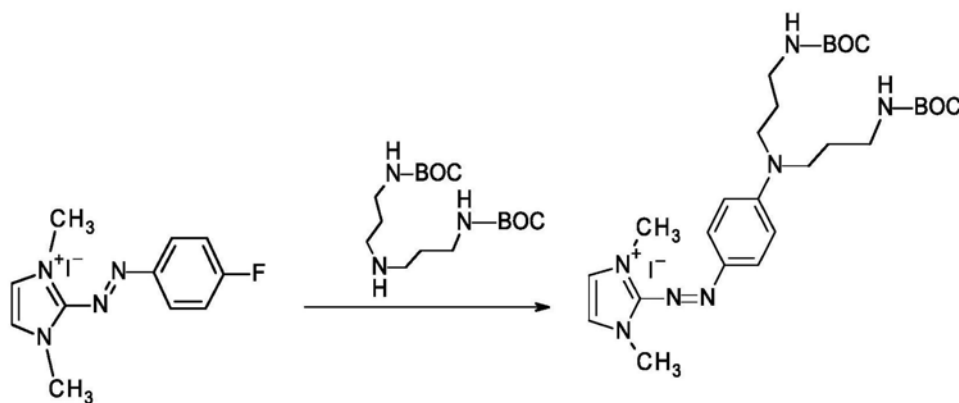
[0414] <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ=3.2-3.3 (m; 4H, CH<sub>2</sub>), 3.8 (s; 6H, CH<sub>3</sub>), 3.8-3.9 (m; 4H, CH<sub>2</sub>), 6.8 (m; 2H, 芳基-H), 7.3 (s; 2H, 咪唑酰基-H), 7.64 (d; 2H, 芳基-H) ppm。

[0415] 实施例10: 2-((4-(二(3-氨基丙基)氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-~~鎓~~二氯化物碘化物

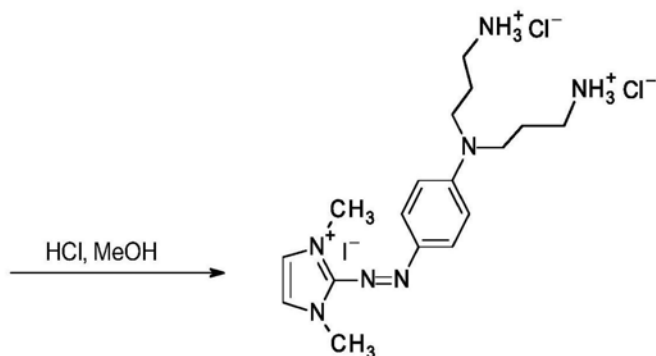
[0416] (110)



[0417] 实施例10的合成方案



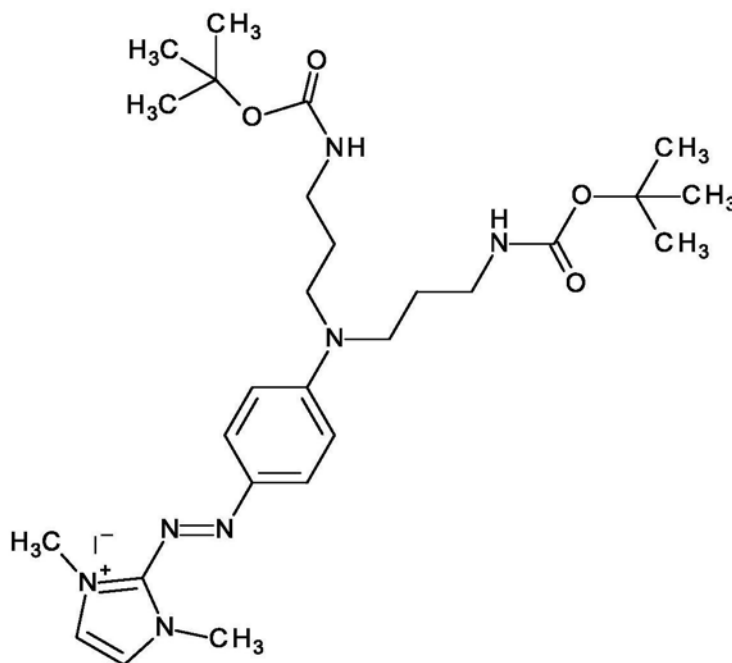
[0418]



[0419] a) 步骤1: 2-((4-(二(2-(叔丁氧羰基氨基丙基)氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二甲

基-1H-咪唑-3-~~𬝵~~二氯化物碘化物

[0420] (110a)



[0421] 将72g (0.208mol) 在实施例9步骤2中制备的2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-~~𬝵~~碘化物和26.6g (0.317mol) 碳酸氢钠在丙酮/水 (4:1) 混合物中搅拌。将反应混合物冷却至0℃并在该温度下在氮气气氛下搅拌30分钟。将72.4g (0.2184mol) 3,3'-氮烷二基二(丙烷-3,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯(制备见实施例3)在200ml丙酮中的溶液缓慢加入该混合物中。将该溶液温热至20℃并继续再搅拌12小时。然后将反应混合物用二氯甲烷(300ml)稀释,然后将反应混合物倾入分液漏斗中并用水洗涤(水100ml×5)。将有机相用硫酸镁干燥。将有机层蒸发而得到粗红色固体。粗产物通过用二氯甲烷/甲醇(40:1)洗脱的硅胶层析提纯。

[0422] 产量:79.3g (58%), 红色固体。

[0423] MS:550 (ESI+, MW-I)。

[0424] b) 最后步骤:

[0425] 将42g (120mmol) 来自实施例10步骤1的中间体溶于250ml甲醇中。将反应混合物在20℃下搅拌并使HCl气体鼓泡通过反应体系。将反应混合物在20℃下再搅拌3小时。然后将该溶液蒸发至干。粗产物通过用水/乙醇梯度(100~10/1)洗脱的反相(C<sub>18</sub>柱)层析提纯。产量:32g (51%), 红色固体。

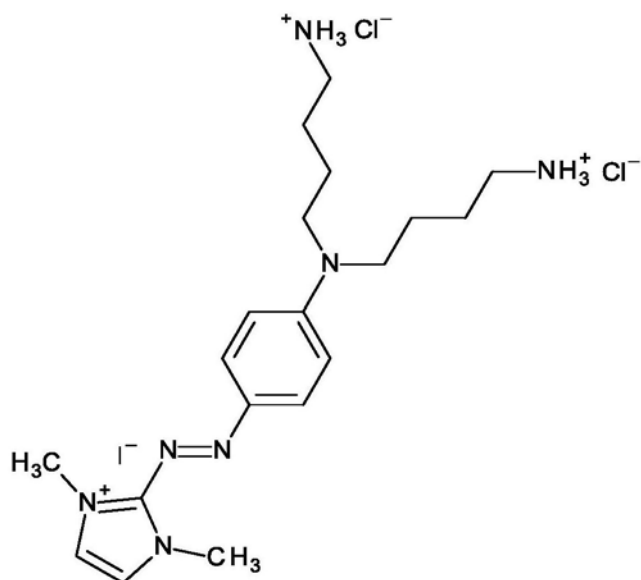
[0426] <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ=1.95-2.00 (m; 4H, CH<sub>2</sub>); 2.97-3.02 (m; 4H, CH<sub>2</sub>); 3.54-3.59 (m; 4H, CH<sub>2</sub>); 3.87 (s; 6H, CH<sub>3</sub>); 6.84-6.87 (m; 2H, 芳基-H); 7.27 (s; 2H, 咪唑酰基-H); 7.87-7.90 (m, 2H, 芳基-H) ppm。

[0427] MS:330 (ESI+)。

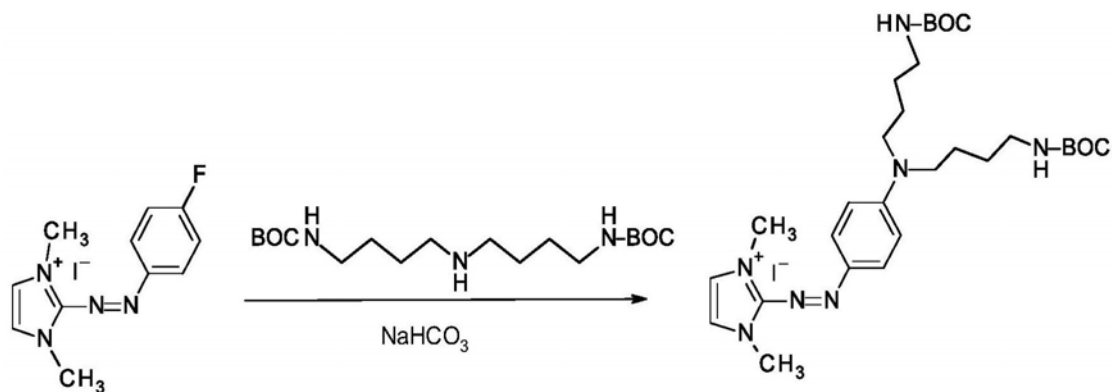
[0428] 实施例11:2-((4-(二(4-氨基丁基)氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-~~𬝵~~二氯化物碘化物



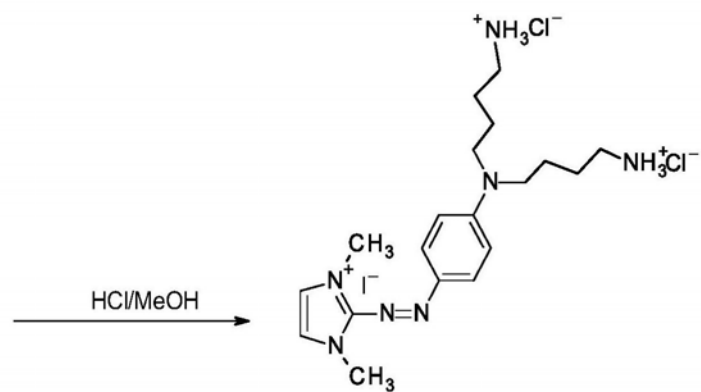
[0429] (111)



[0430] 实施例11的合成方案

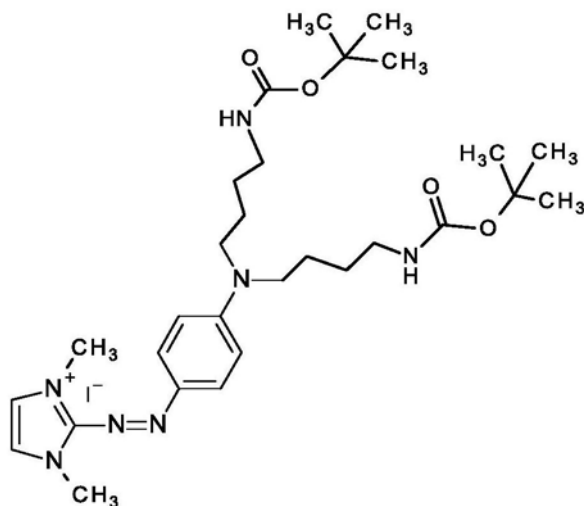


[0431]



[0432] a) 步骤1: 2-((4-((2-((叔丁氧羰基氨基)丁基)氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-**鎗**二氯化物碘化物

[0433] (111a)



[0434] 将84.8g (245.12mmol) 2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-~~翁~~碘化物和31g (367.68mmol) 碳酸氢钠悬浮于500ml丙酮中,加入125ml水。将反应混合物冷却至0℃并在该温度下搅拌30分钟。滴加44g (122.56mmol) N-[4-[4-(叔丁氧羰基氨基)丁基氨基]丁基]氨基甲酸叔丁酯[制备:M.Bradley等,Tetrahedron,53(51)17317(1997); R.Bergeron,Synthesis 9(1981)732;R.Bergeron,Synthesis 8(1982)689]在100ml丙酮中的溶液。将反应溶液温热至20℃并继续再搅拌48小时。然后将反应混合物用300ml二氯甲烷(300ml)稀释,倾入分液漏斗中并用水洗涤。将有机相用硫酸镁干燥并真空蒸发,得到粗材料。粗产物通过用二氯甲烷/甲醇(50:1)洗脱的硅胶层析提纯。产量:42g(51%),红色固体。

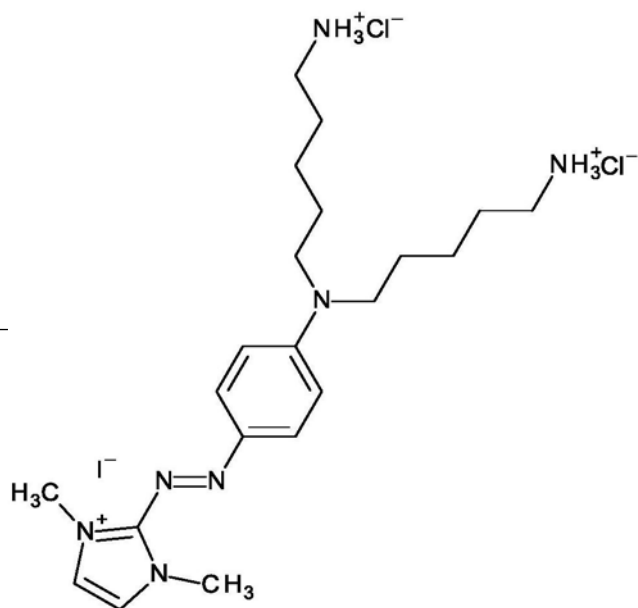
[0435] b) 步骤2(最后步骤):

[0436] 将42g (61.31mmol) 来自步骤1的中间体溶于150ml甲醇中并在20℃下搅拌。使HCl气体鼓泡通过反应体系。将反应混合物在20℃下再搅拌3小时。将反应溶液蒸发并将粗产物通过用水/乙醇梯度(100~10/1)洗脱的反相层析(C<sub>18</sub>柱)提纯。产量:24.3g(86%),红色固体。

[0437] <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ=1.74, 3.03和3.60(各自s, br; 10H, CH<sub>2</sub>), 3.94(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 6.94, 7.33和7.94(各自m, 6H, 芳基-H) ppm。

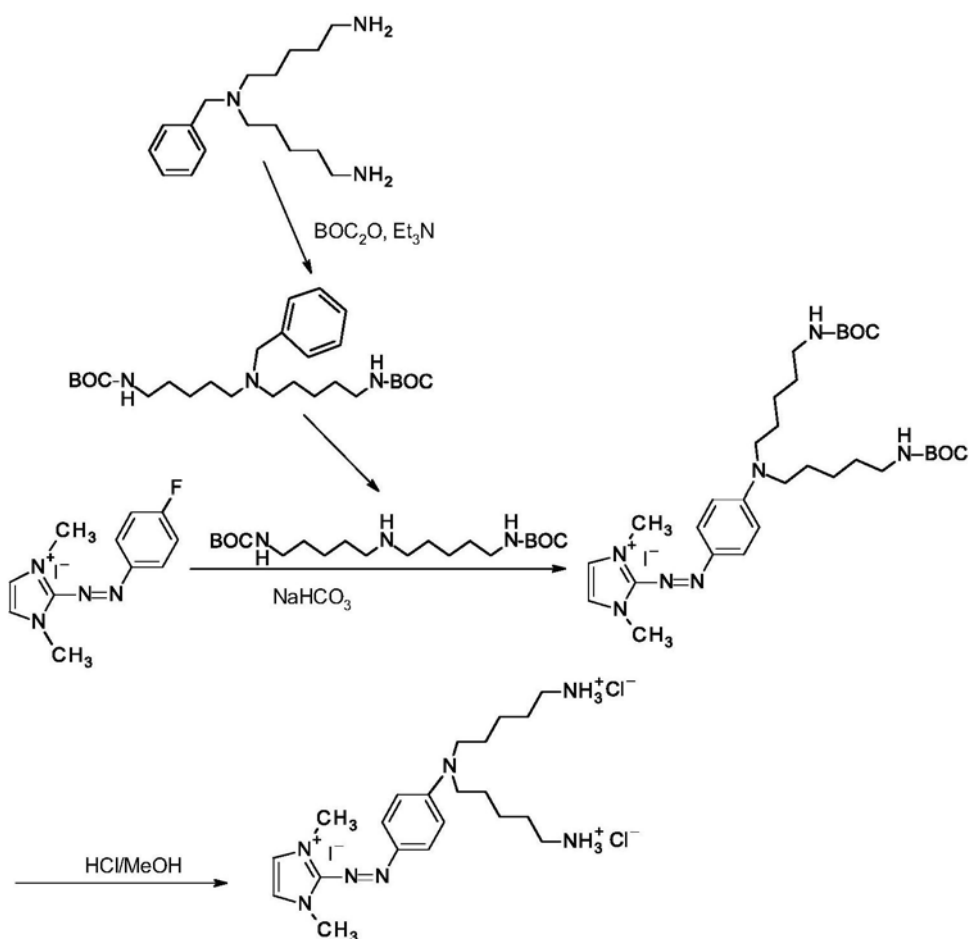
[0438] 实施例12: 2-((4-(二(5-氨基戊基)氨基)苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-~~翁~~二氯化物碘化物

[0439] (112)



[0440] 实施例12的合成方案

[0441]



[0442] a) 步骤1:N-[4-[4-(叔丁氧羰基氨基)丁基氨基]丁基]氨基甲酸叔丁酯

[0443] (112a)  $\text{BOC-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N-BOC}$ 

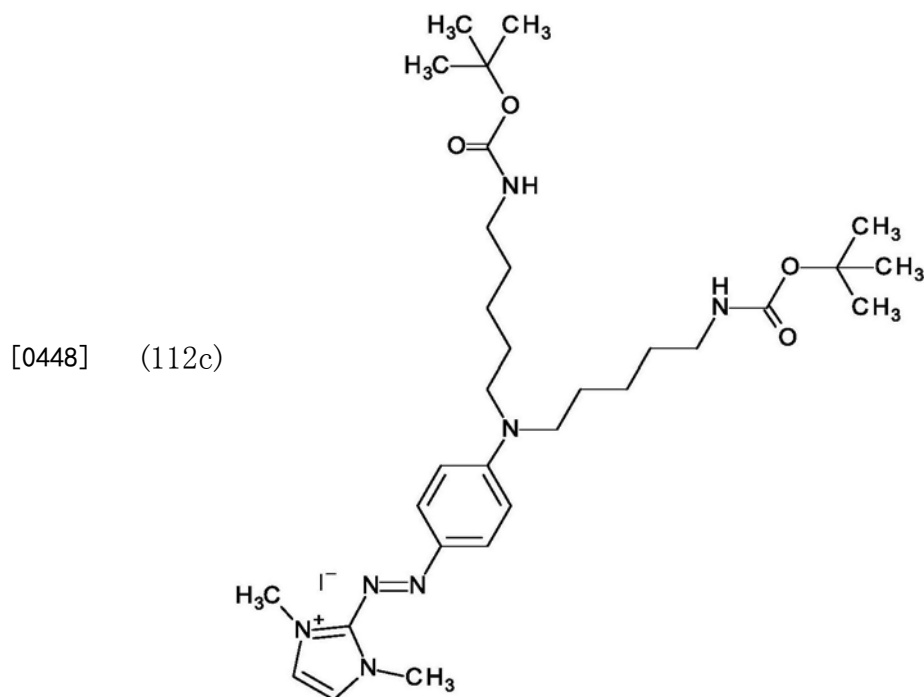
[0444] 将40g (144.4mmol) 根据文献[R.Poulin等,Bioorg.Med.Chem.Lett.13 (2003), 3267]制备的N1-(5-氨基戊基)-N1-苄基戊烷-1,5-二胺和43.7g (432.7.4mmol) N,N-三乙胺

悬浮于400ml THF中。将反应混合物冷却至0℃。将64g (293.6mmol) 二碳酸二叔丁酯在100ml THF中的溶液滴加到该混合物中。在20℃下再继续搅拌12小时。然后将产物混合物倾入1L水中。将该混合物用乙酸乙酯萃取(250ml, 3次)。将有机层合并并用无水硫酸镁干燥。将干燥的有机相真空蒸发。粗产物通过用二氯甲烷/甲醇(200:1)洗脱的硅胶层析提纯。产量: 55g (79%), 无色固体。向55g (115.3mmol) 5,5'-(苄基氮烷二基)二(戊烷-5,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯在300ml甲醇中的悬浮液中加入6g 钯/木炭。将该悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。将产物混合物在H<sub>2</sub>气氛下于20℃搅拌12小时。过滤所得产物悬浮液。将滤液蒸发而得无色油状物得到39g粗产物。将其用300ml石油醚处理。在搅拌下将反应混合物加热至50℃并保持2小时,直到粗产物完全溶解。然后将反应混合物冷却至0℃并保持2小时。压出白色沉淀。沉淀通过过滤收集,用100ml石油醚洗涤并在高真空和30℃下干燥12小时。

[0445] 产量: 35g (78%), 白色固体。

[0446] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.35-1.37 (m; 4H); 1.44 (s; 18H); 1.52-1.57 (m; 4H); 2.48-2.49 (m; 4H); 2.63-2.68 (m; 4H); 4.62-4.63 (m; 2H) ppm; MS m/z: 387 (ESI+).

[0447] b) 步骤2: N-[5-[N-[5-(叔丁氧羰基氨基)戊基]-4-[(E)-(1,3-二甲基咪唑-1-基)-2-基]偶氮]苯胺基]戊基]氨基甲酸叔丁酯碘化物



[0449] 将60g (174.0mmol) 2-((4-氟苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-基碘化物和22g (264.5mmol) 碳酸氢钠悬浮于400ml丙酮和100ml水的混合物中。将反应混合物在0℃下于N<sub>2</sub>气氛下搅拌30分钟。将35g (88.2mmol) 来自步骤1的N-[4-[4-(叔丁氧羰基氨基)丁基氨基]丁基]氨基甲酸叔丁酯在100ml丙酮中的溶液缓慢加入该混合物中。将该溶液温热至20℃并继续再搅拌48小时。将反应混合物用300ml二氯甲烷稀释并倾入分液漏斗中。有机层用水彻底洗涤。将有机相干燥并真空蒸发,得到粗红色固体。粗产物通过用二氯甲烷/甲醇(50:1)洗脱的硅胶层析提纯。

[0450] 产量: 39g (60%), 红色固体。

[0451]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 1.51-1.59 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ); 1.73 (s, 7H,  $\text{CH}_2$ ); 3.12-3.16 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 3.46-3.50 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 4.13 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 4.65-4.67 (m, 2H) ppm. MS: 586 (ESI+).

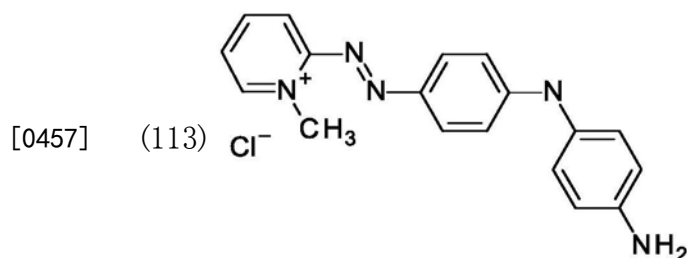
[0452] c) 步骤3: 最后步骤

[0453] 将50g (70.1mmol) 来自步骤2的N-[5-[N-[5-(叔丁氧羰基氨基)戊基]-4-[(E)-(1,3-二甲基咪唑-1-基)-2-基]偶氮]苯胺基]戊基]氨基甲酸叔丁酯碘化物溶于250ml甲醇中并在20℃下搅拌。然后使HCl气体鼓泡通过反应体系。将反应混合物再搅拌3小时。真空蒸发所得溶液。粗产物通过用水/乙醇梯度(100~10/1)洗脱的反相层析( $\text{C}_{18}$ 柱)提纯。

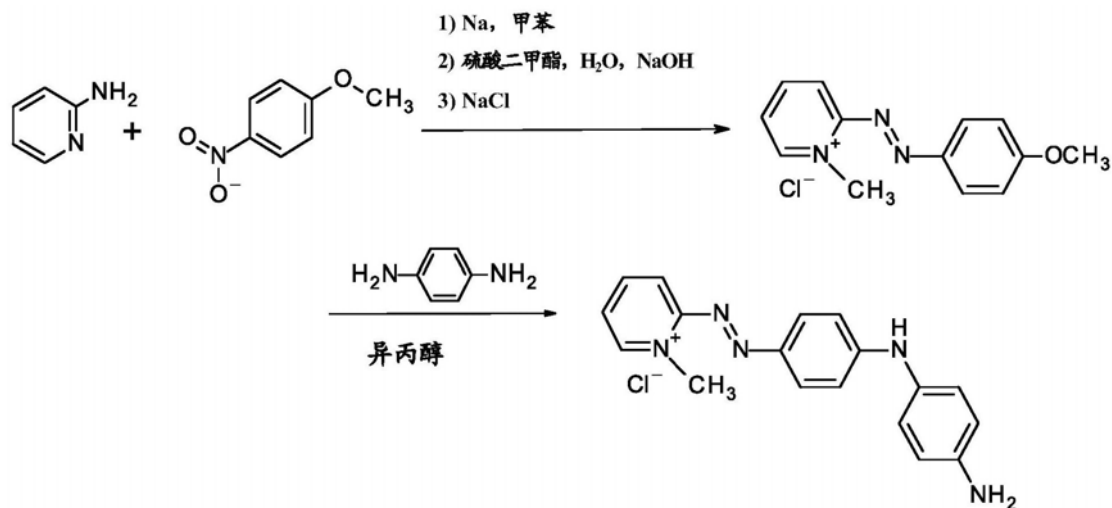
[0454] 产量: 21g (51%), 红色固体。

[0455]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 1.43 (m, br; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68 (m, br; 8H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (m, br; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.42 (m, br; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 (s; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.70, 7.19和7.62 (各自m; 6H, 芳基-H) ppm。

[0456] 实施例13: N1-[4-[(E)-(1-甲基吡啶-1-基)-2-基]偶氮]苯基]苯-1,4-二胺氯化物

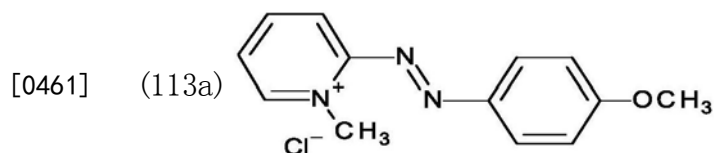


[0458] 实施例13的合成方案



[0459]

[0460] a) 步骤1: (E)-(4-甲氧基苯基)-(1-甲基吡啶-1-基)-2-基]二氮烯氯化物



[0462] 使23.5g (0.25mol) 2-氨基吡啶和42.1 (0.275mol) 4-硝基茴香醚在500ml甲苯中的混合物与12.7g钠根据文献[E. Taylor, C. P. Tseng, J. B. Rampal, J. Org. Chem. 47 (1982) 552; K. Rück-Braun, S. Dietrich, S. Kempa, B. Priewisch, Science of Synthesis, 31b (2007)]

1425]反应。产量:21g (39%)。

[0463] 将20g (约0.093mol) 粗(E)-(4-甲氧基苯基)-(2-吡啶基)二氮烯溶于160ml水中。在1小时内滴加61.2g (46ml, 0.485mol) 硫酸二甲酯。同时通过加入氢氧化钠水溶液(10%)调节pH 9。在加料过程中必须保持反应混合物的温度低于30℃。将产物混合物在20℃下搅拌12小时,再次用氢氧化钠溶液调节pH 9。

[0464] 向该产物悬浮液中加入50g固体氯化钠和30g氯化钾。然后将反应混合物小心真空蒸发,同时保持温度低于60℃。将残余物用400ml乙醇处理并搅拌1小时。将该溶液过滤并将乙醇溶液蒸发至体积的1/10。将产物用100ml乙醚沉淀。将沉淀滤出并在40℃下真空干燥。产量:9.6g (39%),褐色固体。b) 步骤2(最后步骤):

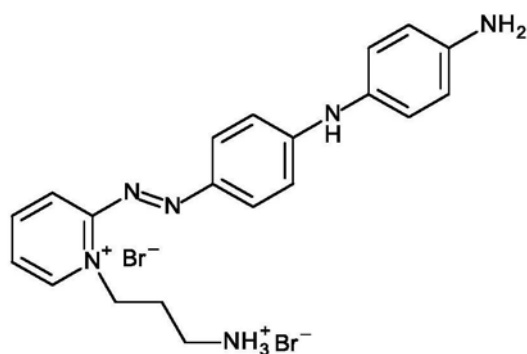
[0465] 将1.25g (5mmol) (E)-(4-甲氧基苯基)-(1-甲基吡啶-1-**鎓**-2-基)二氮烯的溶液悬浮于25ml 2-丙醇中。在10分钟内滴加0.75g (7mmol) 对苯二胺。将所得深色悬浮液用8ml甲醇稀释并在20℃下搅拌12小时。然后将产物悬浮液加热至40℃并再搅拌3小时。将深蓝色悬浮液冷却至10℃。将形成的沉淀通过过滤收集,用200ml 2-丙醇洗涤并在30℃下干燥12小时。

[0466] 产量:1.44g (86%),蓝色固体。

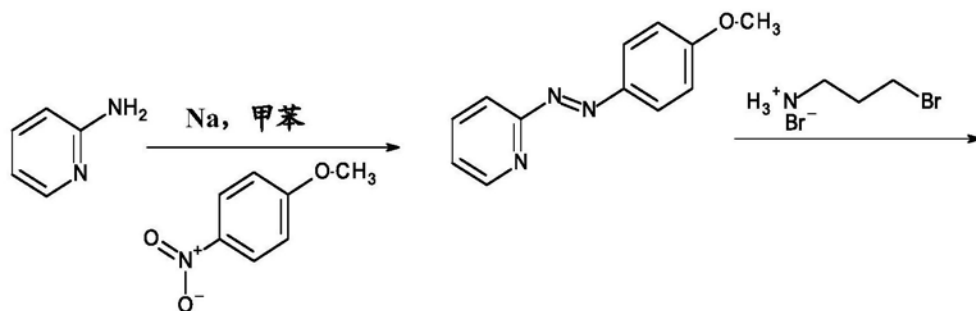
[0467]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta=4.20$  (s; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.6-7.0 (m; 6H, 芳基-H), 7.51 (m; 1H, 芳基-H), 7.71 (m; 2H, 芳基-H), 7.80, 8.18和8.37 (m; 各自1H, 芳基-H) ppm。

[0468] 实施例14:3-[2-[ (E)-[4-(4-氨基苯胺基)苯基]偶氮]吡啶-1-**鎓**-1-基]丙基铵二溴化物

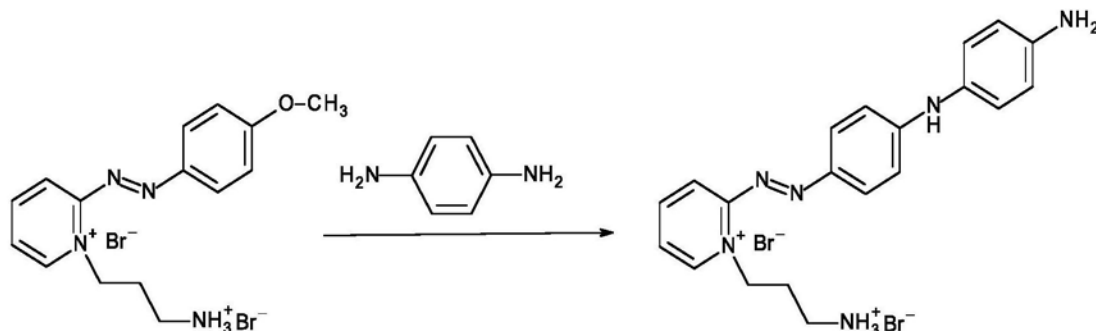
[0469] (114)



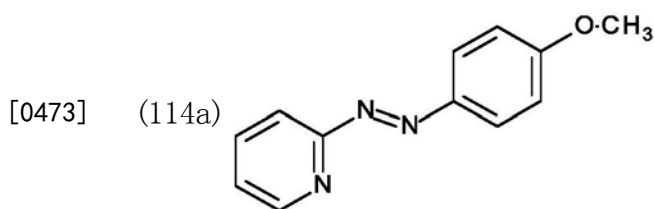
[0470] 实施例14的合成方案:



[0471]



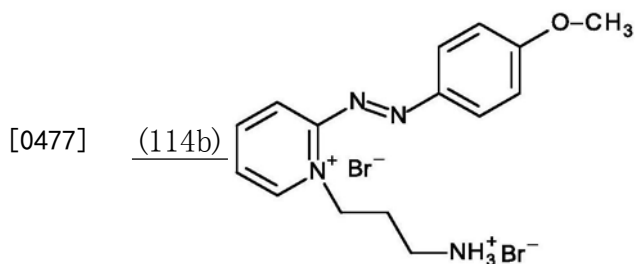
[0472] a) 步骤1: 2-[对甲氧基苯基]偶氮]吡啶



[0474] 2-[对甲氧基苯基]偶氮]吡啶根据文献[E.Taylor,C.P.Tseng,J.B.Rampal,J.Org.Chem.47(1982)552;K.Rück-Braun,S.Dietrich,S.Kempa,B.Priewisch,Science of Synthesis,31b(2007)1425]通过使用钠使5.5g(0.059mol)吡啶-2-胺与9.94g(0.065mol)4-硝基茴香醚缩合而制备。

[0475] 产量:5.2g(41%),深色油。

[0476] b) 步骤2: 3-[2-[(E)-[4-(4-氨基苯胺基)苯基]偶氮]吡啶-1-鎓-1-基]丙基铵二溴化物



[0478] 该反应在氮气下进行。将1.2g(0.006mol)2-[对甲氧基苯基]偶氮]吡啶溶于60ml乙腈中。向该深橙色溶液中加入2.99g(0.014mol)3-溴丙基胺氢溴酸盐。将反应混合物加热至80℃并在该温度下保持48小时。在加热期间形成褐色粘稠沉淀。将反应混合物冷却至20℃并滗出上层清液。将固体残余物溶于甲醇中并蒸发有机溶液。

[0479] 产量:2.0g(81%),红色固体。

[0480]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=2.49, 3.20$  和  $5.25$  (m; 各自为  $2\text{H}, \text{CH}_2$ ),  $4.04$  (s;  $3\text{H}, \text{OCH}_3$ ),  $7.27$  (m;  $2\text{H}$ , 芳基-H),  $8.16$  (m;  $1\text{H}$ , 芳基-H),  $8.29$  (m;  $2\text{H}$ , 芳基-H),  $8.37, 8.72$  和  $9.21$  (m; 各自  $1\text{H}$ , 芳基-H) ppm。

[0481] c) 步骤3: 最后步骤

[0482] 该反应在氮气下进行。将  $2.5\text{g}$  ( $0.006\text{mol}$ ) 3-[2-[(E)-(4-甲氧基苯基)偶氮]吡啶-1-**𬝵**-1-基]丙基铵二溴化物溶于  $50\text{ml}$  甲醇中并在  $20^\circ\text{C}$  下搅拌。加入  $0.8\text{g}$  ( $0.007\text{mol}$ ) 对苯二胺。将反应混合物在  $20^\circ\text{C}$  下搅拌 3 小时。然后将  $300\text{ml}$  异丙醇和  $600\text{ml}$  乙酸乙酯的混合物倾入反应混合物中。在 30 分钟内产物沉淀。将残余物滤出, 溶于甲醇中并蒸发至干。

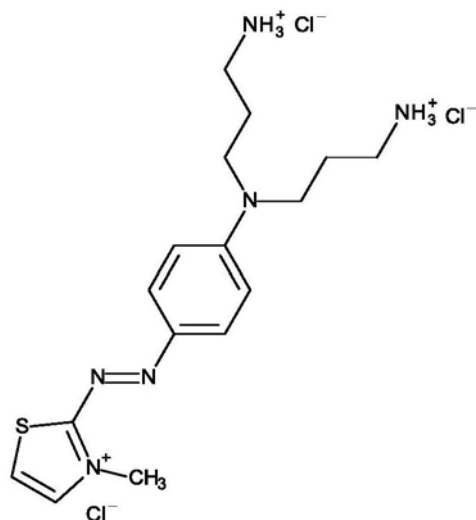
[0483] 产量:  $0.4\text{g}$  ( $13\%$ ), 深紫色固体。

[0484]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta=2.42, 3.18$  和  $5.03$  (m; 各自为  $2\text{H}, \text{CH}_2$ ),  $6.81, 6.92, 7.12, 7.72, 8.05, 8.23, 8.38, 8.81$  (m; 全部  $12\text{H}$ , 芳基-H) ppm。

[0485] UV:  $\lambda_{\text{max}}=569\text{nm}$ 。

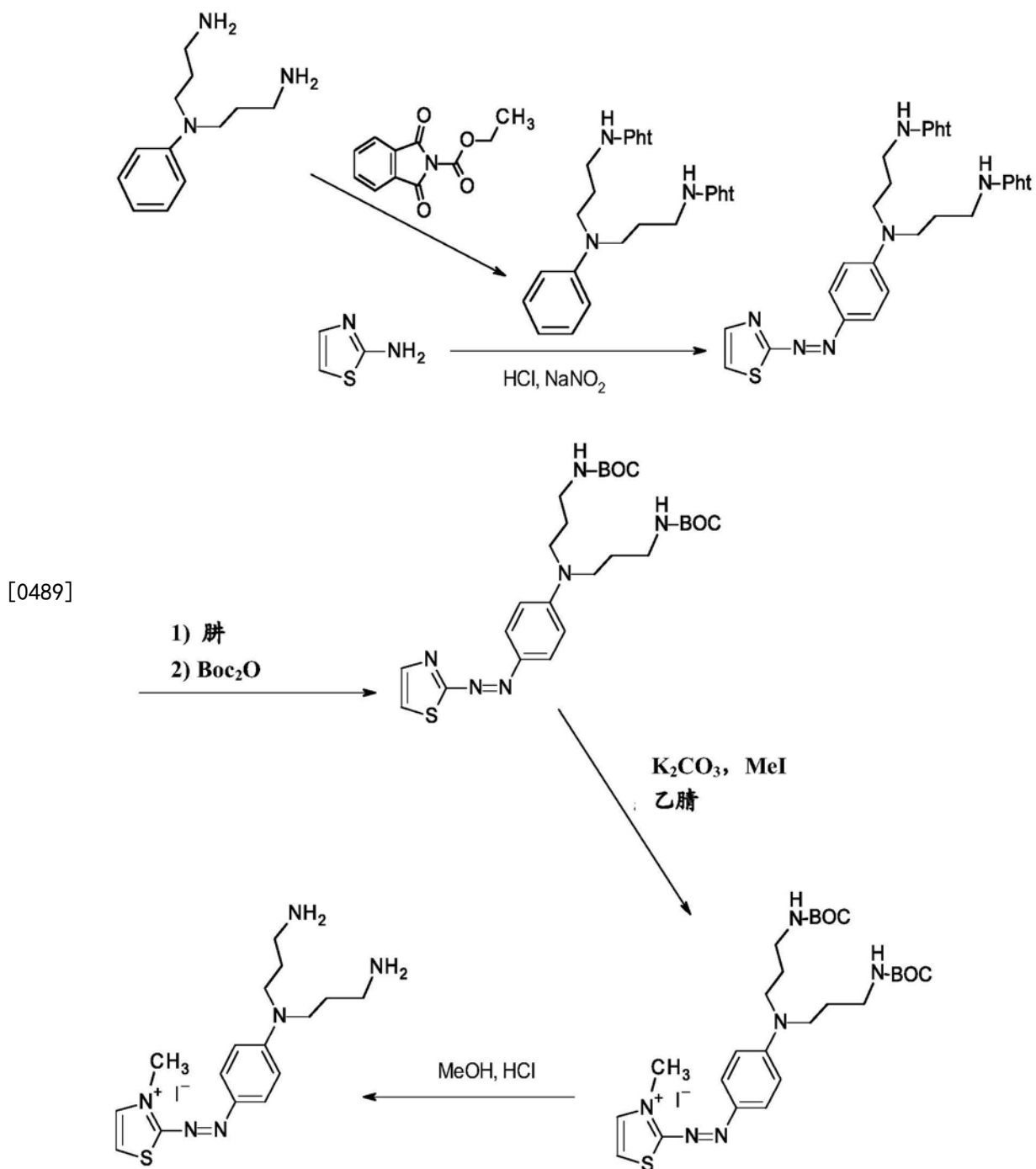
[0486] 实施例15: 2-((4-(二(3-铵基丙基)氨基)苯基)二氮烯基)-3-甲基-1,3-噻唑-3-**𬝵**三氯化物

[0487] (115)



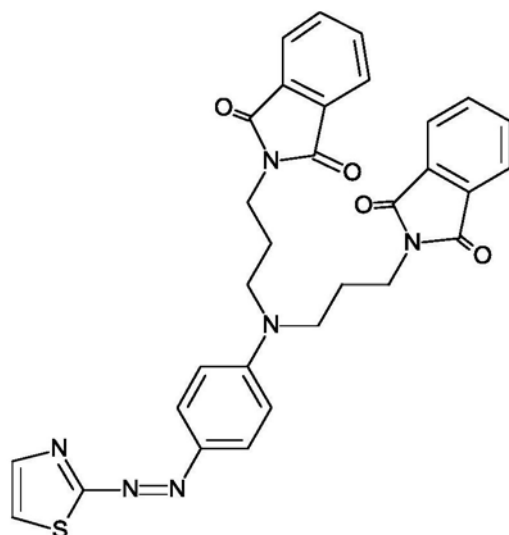
[0488] 实施例15的合成方案:





[0490] a) 步骤1: 2,2'-(((4-(1,3-噻唑-2-基二氮烯基)苯基)亚氨基)二-3,1-丙烷二基-二(1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

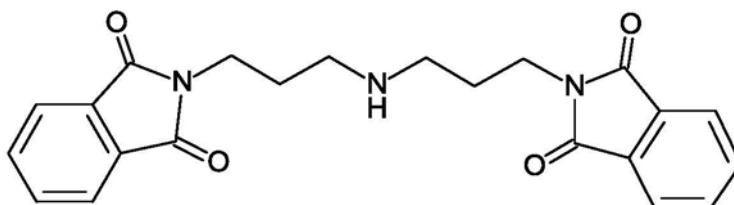
[0491] (115a)



[0492] I)

[0493] 2,2' - (亚氨基二-3,1-丙烷二基) 二 (1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0494] (115b)



[0495] 将5g (0.024mol) 根据文献[Arbusov等,Doklady Akademii Nauk SSR,91 (1953) 269]制备的N,N-二(3-氨基丙基)苯胺和16g (0.073mol) 1,3-二氧代异二氢吲哚-2-甲酸乙酯悬浮于100ml氯仿中并在20℃下搅拌。然后将反应混合物加热至70℃并在该温度下保持12小时。将该溶液浓缩至干,以褐色油得到粗产物,后者通过使用甲醇重结晶提纯。产量:10.6g (89%),白色固体。

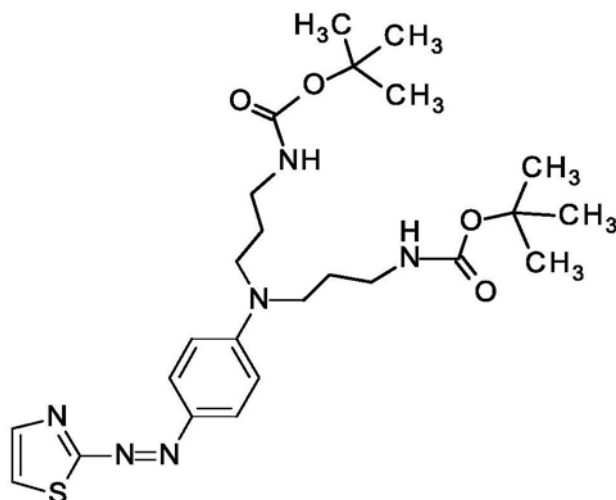
[0496] 产量:10.6g (89%),白色固体。

[0497] II)

[0498] 重氮化/偶联:在20℃下搅拌12.5g (0.125mol) 噻唑-2-胺、20ml乙酸(20ml)、40ml浓盐酸和40ml水的混合物。将反应混合物冷却至0℃并在该温度下于氮气气氛下搅拌30分钟。将在40ml水中的9.3g (0.134mol) 亚硝酸钠溶液缓慢加入该混合物中,同时保持内部温度低于5℃。将该溶液继续在-5℃至0℃下再搅拌30分钟。然后缓慢加入45g (0.096mol) 来自I)的2-甲酰基-N-[3-[3-[(2-甲酰基苯甲酰基)氨基]丙基氨基]丙基]苯甲酰胺在100ml THF中的溶液。同时保持内部温度为0-5℃。将该溶液在0℃下再搅拌30分钟。将反应混合物温热至20℃,用水(1000ml)稀释并用2M氢氧化钠溶液中和。将反应混合物倾入分液漏斗中并用500ml二氯甲烷萃取。将有机相合并,用硫酸镁干燥并蒸发至干。粗产物通过用二氯甲烷/乙酸乙酯(20:1)洗脱的硅胶层析提纯。产量:36g (65%),红色固体。

[0499] b) 步骤2:N-[3-[N-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-4-[(E)-噻唑-2-基偶氮]苯胺基]丙基]氨基甲酸叔丁酯

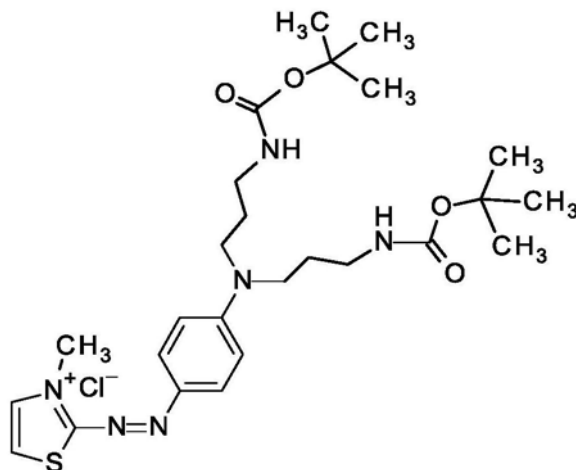
[0500] (115c)



[0501] 将30g (0.052mol) 中间体15a) 的混合物在600ml二氯甲烷/甲醇 (1:1) 的混合物中搅拌。然后在氩气下滴加30.5g (0.52mol) 水合肼。在加料之后将反应混合物在20℃下再搅拌12小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩而得到粗产物。将该粗产物溶于300ml二氯甲烷/甲醇 (1:1) 的混合物中并在20℃下搅拌。在氩气下滴加283.4g (1.3mol) 二碳酸二叔丁酯在300ml二氯甲烷中的溶液。在加料之后将反应混合物在20℃下再搅拌12小时。然后将该溶液蒸发至干。粗产物通过用二氯甲烷/甲醇 (40:1) 洗脱的硅胶层析提纯。产量:11.6g (42%), 红色固体。

[0502] c) 步骤3: N-[3-[N-[3-(叔丁氧羰基氨基) 丙基]-4-[(E)-(3-甲基噻唑-3-基)偶氮]苯胺基]丙基]氨基甲酸叔丁酯氯化物

[0503] (115d)



[0504] 在20℃下搅拌18g (34.75mmol) 来自步骤2的中间体和18g (130mmol) 碳酸钾在180ml乙腈中的反应混合物。滴加49.3g (347mmol) 甲基碘。将反应混合物加热至50℃并在氮气气氛下于该温度下保持12小时。将反应混合物过滤并将滤液蒸发至干。粗产物通过用二氯甲烷/甲醇 (50:1) 洗脱的硅胶层析提纯。产量:13.8g (75%), 蓝色固体。

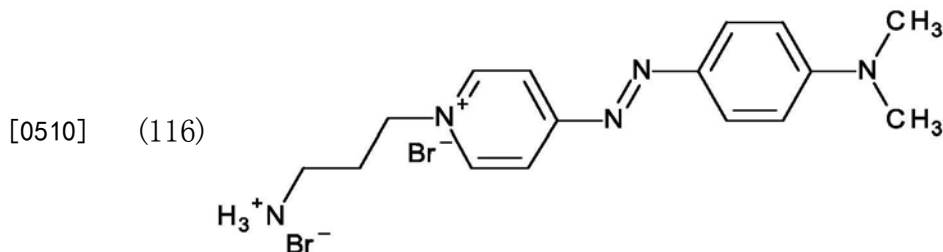
[0505] d) 步骤4(最后步骤):

[0506] 将19g (35.6mmol) 来自步骤3的中间体溶于100ml甲醇并在20℃下搅拌。然后使HCl气体鼓泡通过反应体系。将反应混合物在20℃下再搅拌3小时。在真空下将该溶液蒸发至干。所得粗产物通过用水/乙醇梯度 (100~10/1) 洗脱的反相层析 (C<sub>18</sub>柱) 提纯。

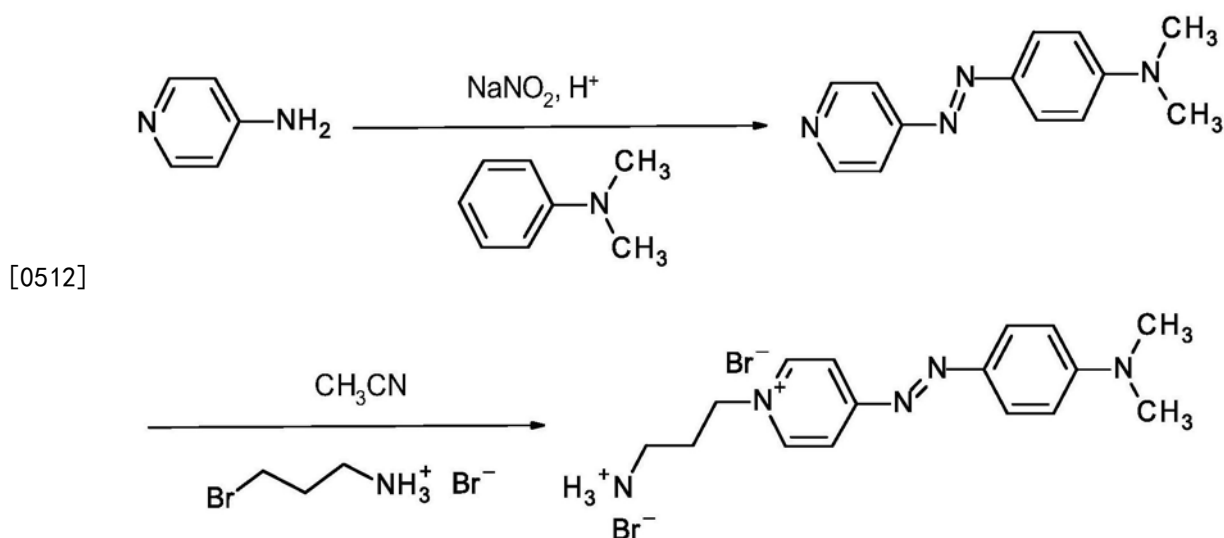
[0507] 产量:11.7g (81%), 蓝色固体。

[0508]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta=2.09$  (s, br; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.15$  (s, br; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.68$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.88$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $6.83$  (s, br; 芳基-H),  $7.42$  (d; 2H, 芳基-H),  $7.65$  (s, br; 2H, 芳基-H) ppm。

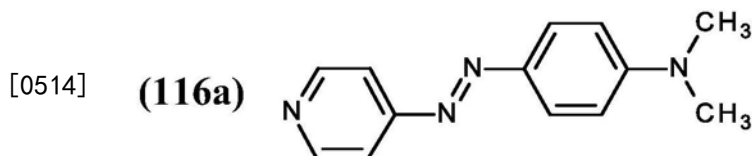
[0509] 实施例16:1-(3-氨基丙基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)苯基)二氮烯基吡啶鎓溴化物



[0511] 实施例16的合成方案



[0513] a) 步骤1:N,N-二甲基-4-[(E)-吡啶-1-鎓-4-基偶氮]苯胺溴化物



[0515] 该化合物根据稍加改变的文献程序[S.Yitzchaik等,J.Am.Chem.Soc.2008,130(12) 4158]制备。

[0516] a) 重氮化:在 $20^{\circ}\text{C}$ 下向20ml磷酸(65%)和10ml硝酸的搅拌混合物中加入4.0g (0.043mol) 4-氨基吡啶。将形成的无色溶液冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 的温度范围。在30分钟内分批加入3.0g (0.043mol) 固体亚硝酸钠。将反应混合物在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌20分钟,然后将50g冰加入该溶液中。

[0517] b) 偶联:将3.2g (0.026mol) N,N-二甲基苯胺溶于40ml磷酸(65%)中。将形成的黄色溶液冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 的温度范围。在5分钟内向该溶液中滴加在a)中制备的新鲜重氮溶液。将形成的橙色反应混合物在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌4小时。此时没有检测到重氮(用H-酸测试)。将反应混合物温热至 $20^{\circ}\text{C}$ 并再搅拌12小时。

[0518] 后处理：用将91.7ml 30%氢氧化钠溶液橙色悬浮液调节至pH 8.2。将沉淀滤出并用1000ml水洗涤。将它悬浮于1000ml水中，搅拌30分钟并再次滤出。将潮湿残余物溶于200ml甲醇中，加热至60℃并蒸发，直到开始重结晶。然后将反应混合物冷却至0℃，在该温度下搅拌1小时。将形成的沉淀滤出并在高真空下于40℃干燥。

[0519] 产量：1.63g (27%)，橙色粉末。 $\lambda_{\max}=540\text{nm}$ 。

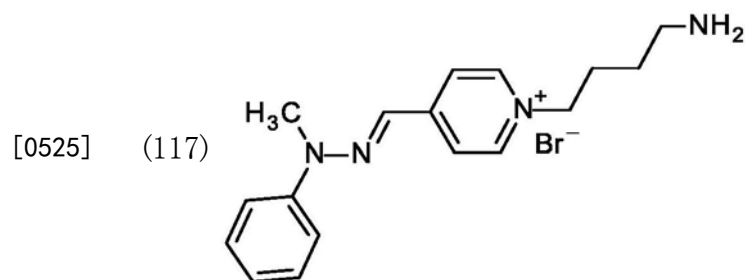
[0520] b) 最后步骤：

[0521] 将0.5g (0.0022mol) 在实施例11a) 中制备的N,N-二甲基-4-[(E)-吡啶-1-**鎓**-4-基偶氮]苯胺溴化物溶于20ml乙腈中。向该红橙色溶液中加入0.6g (0.0026mol) 3-溴丙基胺氢溴酸盐。将反应混合物加热至80℃并在该温度下保持12小时。加入另外0.6g (0.0026mol) 溴丙基胺氢溴酸盐。将反应混合物再搅拌12小时。将形成的红紫色沉淀滤出，用少量冷乙腈和100ml乙酸乙酯洗涤在高真空下于30℃下干燥。产量：910mg深绿色粉末，含有未反应的3-溴丙基胺氢溴酸盐。

[0522]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta=2.3$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ) ,  $3.12$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ) ,  $3.24$  (s; 6H,  $\text{CH}_3$ ) ,  $4.53$  (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ) ,  $6.96$  (m; 2H, 芳基-H) ,  $7.9-8.0$  (m; 4H, 芳基-H) ,  $8.59$  (m; 2H, 芳基-H) ppm。

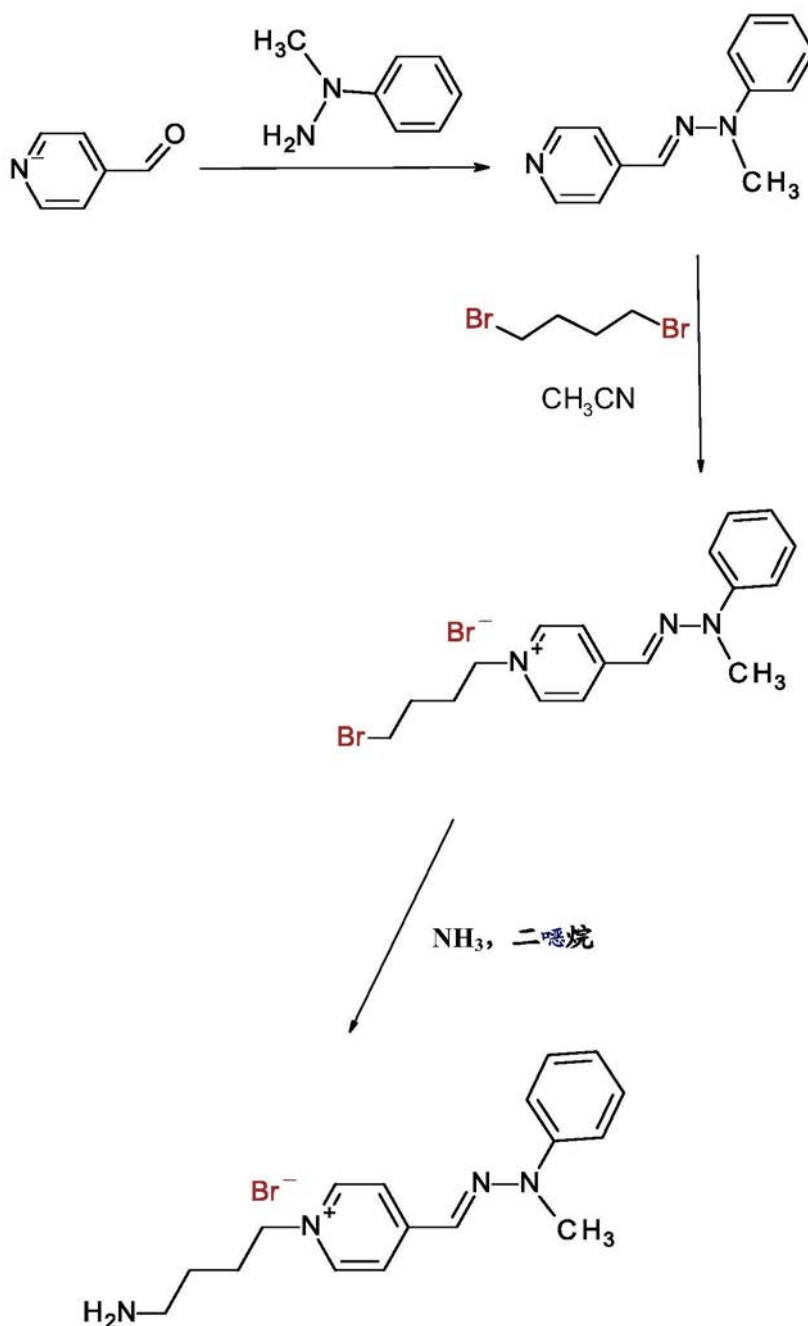
[0523]  $\text{UV}\lambda_{\max}=572\text{nm}$ , MS (ESI) :  $m/z=284$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{Br}$ ) $^+$ 。

[0524] 实施例17: 1-(4-氨基丁基)-4-((E)-(甲基(苯基)亚肼基)甲基)吡啶**鎓**溴化物

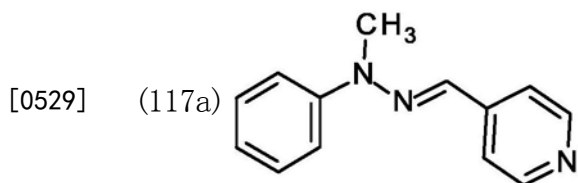


[0526] 实施例17的合成方案

[0527]

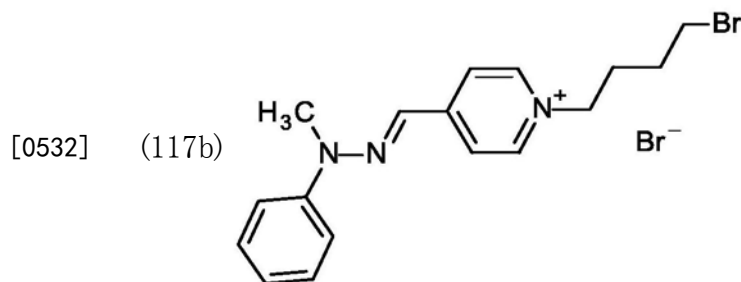


[0528] a) 步骤1:N-甲基-N-[(E)-4-吡啶基亚甲基氨基]苯胺



[0530] 根据W02007025889中所给程序使25.5g (238mmol) N-甲基苯基肼和24.8g (202mmol) 4-吡啶甲醛反应。产量:36.4g (85%)。

[0531] b) 步骤2:1-(4-溴丁基)-4-((E)-(甲基(苯基)亚肼基)甲基)吡啶**鎓**溴化物



[0533] 将2.11g (0.010mol) 在步骤1中制备的N-甲基-N-[(E)-4-吡啶基亚甲基氨基]苯胺和10.8g (0.05mol) 1,4-二溴丁烷悬浮于50ml乙腈中并在20℃下搅拌15分钟。将反应混合物加热至85℃并在该温度下保持12小时。然后将反应混合物在真空下蒸发至干。将粘稠的橙色残余物悬浮于100ml丙酮中,加热至50℃并保持几分钟,冷却至20℃。将该溶液蒸发至初始体积的1/4,然后加入50ml 2-丙醇。形成沉淀,将其滤出并在高真空下于40℃干燥。

[0534] 产量:2.4g (56%),粘稠的橙色固体。

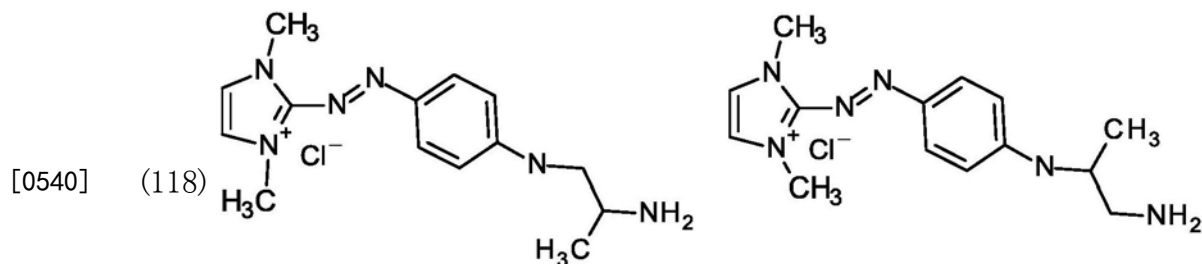
[0535] c) 最后步骤:

[0536] 将2.1g (0.010mol) 溴化1-(4-溴丁基)-4-((E)(甲基(苯基)亚肼基)甲基)吡啶盐悬浮于60ml水/二噁烷(1:1)的混合物中并在20℃下搅拌15分钟。向该黄色溶液中加入10ml 30%氨水溶液。将反应混合物加热至75℃并在该温度下保持3小时。然后真空蒸发该黄色溶液至初始体积的1/4,同时压出产物。

[0537] 产量:2.2g (62%),深橙色固体。

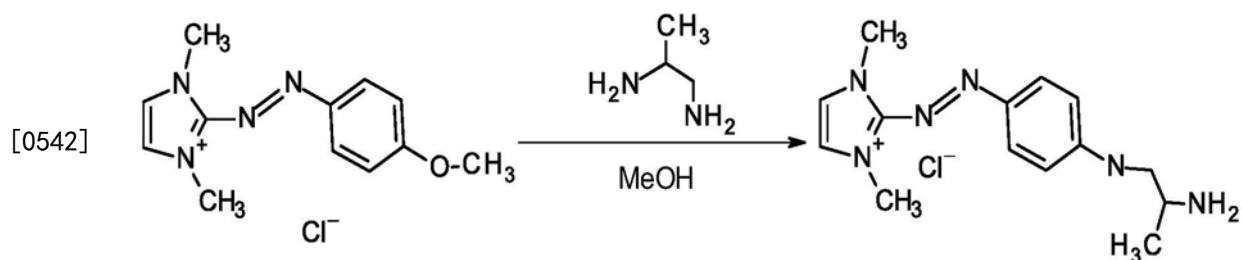
[0538]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ =1.58, 1.98, 2.87, 4.52 (m; 各自为2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (s; 6H,  $\text{CH}_3$ ), 7.12, 7.43, 7.60, 7.858.21, 8.90 (各自为m; 10H, 芳基-H和 $\text{CH}=\text{N}$ ) ppm。

[0539] 实施例18: N1-[4-[(E)-(1,3-二甲基咪唑-1-基)偶氮]苯基]丙烷-1,2-二胺氯化物



异构体混合物

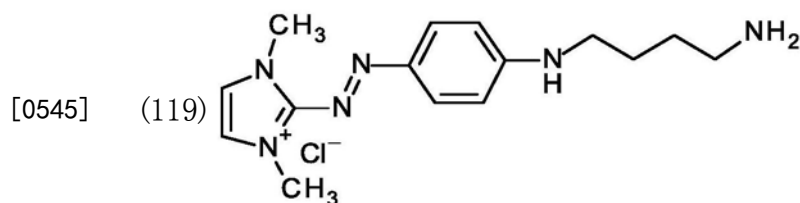
[0541] 实施例18的合成方案



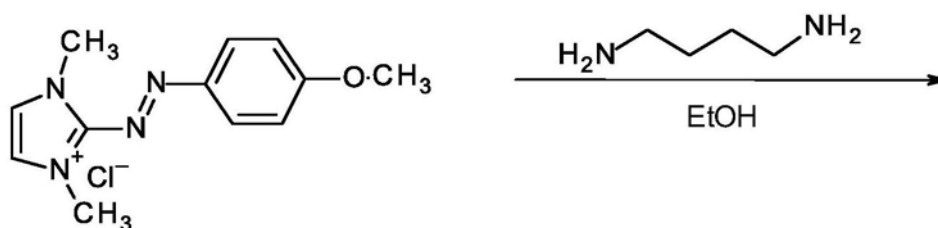
[0543] 将6.7g (7.8ml, 90mmol) 1,2-二氨基丙烷悬浮于30ml甲醇中。将搅拌溶液加热至

60-65℃。在该温度下在4小时内滴加8.0g (30mmol) 根据文献[W02012150549, W0200909121]制备的(E)-(1,3-二甲基咪唑-1-**鎓**-2-基)-(4-甲氧基苯基)二氮烯氯化物在30ml甲醇中的溶液。将产物悬浮液在60-65℃下保持12小时,然后冷却至20℃。真空蒸发反应混合物。将残余物溶于100ml蒸馏水中并加入10ml氯化钠溶液(3M)。将该溶液过滤并真空蒸发至干。粗产物用100ml甲醇处理并将该溶液在0℃下储存12小时。然后通过过滤收集形成的沉淀。产量:2.2g (24%),红色固体。该产物以异构体混合物得到。

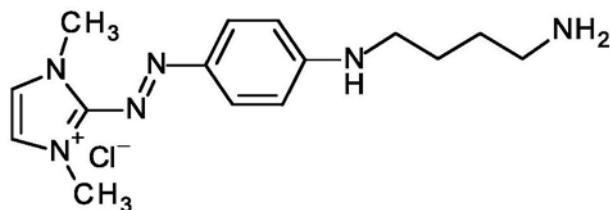
[0544] 实施例19:N'-[4-[(E)-(1,3-二甲基咪唑-1-**鎓**-2-基)偶氮]苯基]丁烷-1,4-二胺氯化物



[0546] 实施例19的合成方案



[0547]



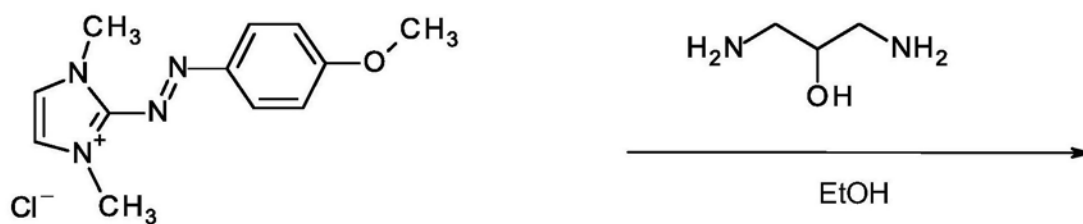
[0548] 将40.0g (0.15mol) 2-[(4-甲氧基苯基)二氮烯基]-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-**鎓**氯化物[制备参见W02009090125]溶于50ml乙醇中。在20℃下搅拌下加入75g (0.85mol) 1,4-二氨基丁烷。将反应溶液加热至45℃并在该温度下保持2小时。将产物混合物用50ml乙醇稀释并过滤。将母液蒸发至初始体积的1/2。向该溶液中加入500ml甲基叔丁基醚。通过过滤收集沉淀并在高真空和60℃下干燥。产量:38.7g (80%),红色固体。

[0549] 实施例20:1-氨基-3-[4-[(E)-(1,3-二甲基咪唑-1-**鎓**-2-基)偶氮]苯胺基]丙-2-醇氯化物

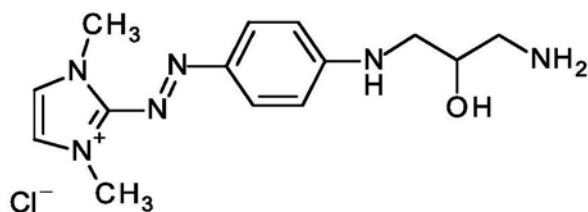


[0551] 实施例20的合成方案:





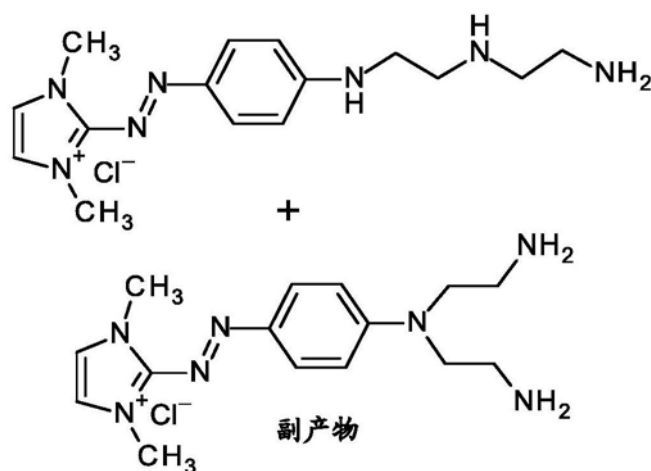
[0552]



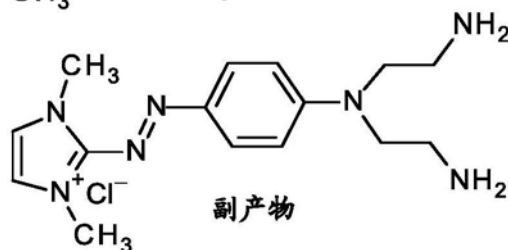
[0553] 在搅拌下将34.6g (0.1298mol) 2-((4-甲氧基苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-**鎓**氯化物悬浮于80g乙醇中。将该混合物加热至回流并趁热过滤。将母液冷却至20℃。在搅拌下加入28.41g (0.2995mol) 1,3-二氨基-2-丙醇。将该混合物加热至55℃并保持10小时。通过过滤除去形成的沉淀。真空蒸发母液至干。粗产物用150ml甲醇处理并加热至回流。向该热混合物中加入300g异丙醇。通过过滤收集形成的沉淀。

[0554] 产量:15.1g (38%), 红色固体。

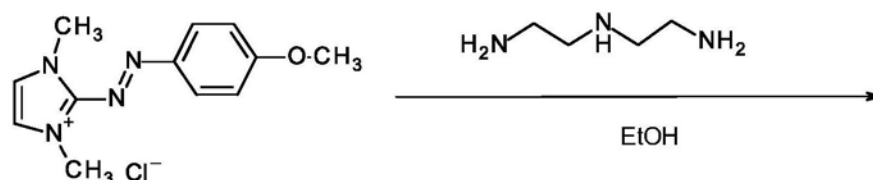
[0555] 实施例21: N'-[2-[4-[(E)-(1,3-二甲基咪唑-1-**鎓**-2-基)偶氮]苯胺基]乙基]乙烷-1,2-二胺氯化物



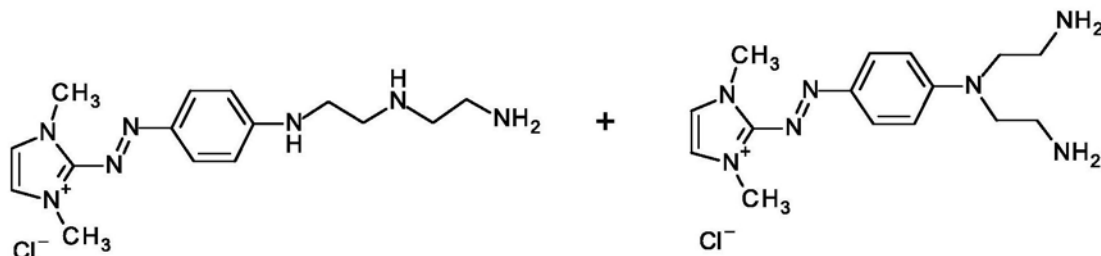
[0556] (121)



[0557] 实施例21的合成方案

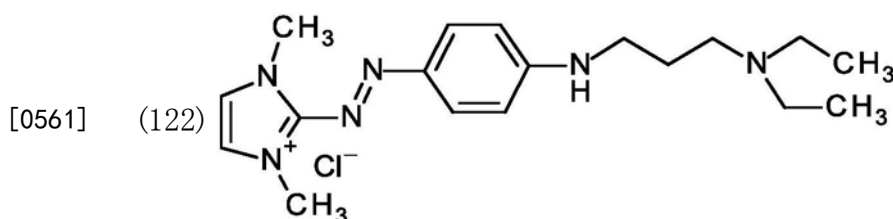


[0558]

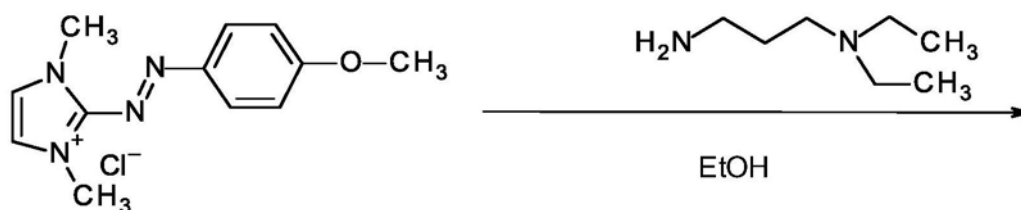


[0559] 将66.5g (0.25mol) 2-((4-甲氧基苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-**鎓**氯化物悬浮于300ml乙醇中。将该混合物加热至回流并趁热过绿。将母液在55℃下搅拌。在该温度下在1小时内分批加入26.03g (0.25mol) 二亚乙基三胺。将产物混合物在55℃下保持10小时。通过过滤除去形成的沉淀。将母液真空蒸发至干。粗产物在400ml异丙醇中重结晶。产量:9g (11%), 红色固体。产物为两种异构体的混合物。

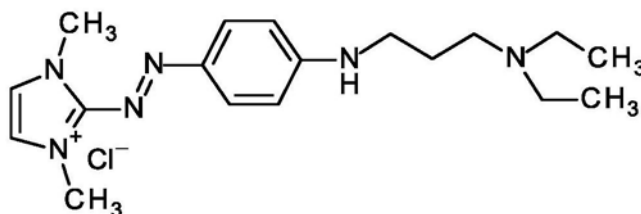
[0560] 实施例22:N-[4-[(E)-(1,3-二甲基咪唑-1-**鎓**-2-基)偶氮]苯基]-N',N'-二乙基-丙烷-1,3-二胺氯化物



[0562] 实施例22的合成方案

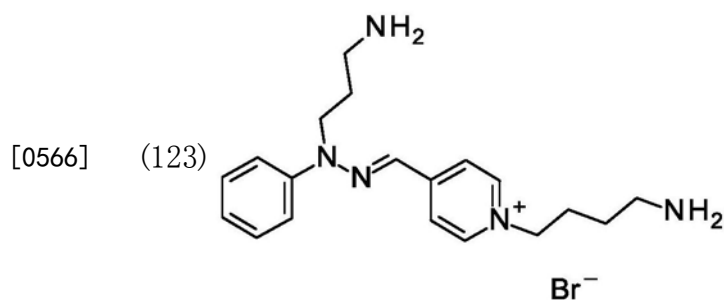


[0563]

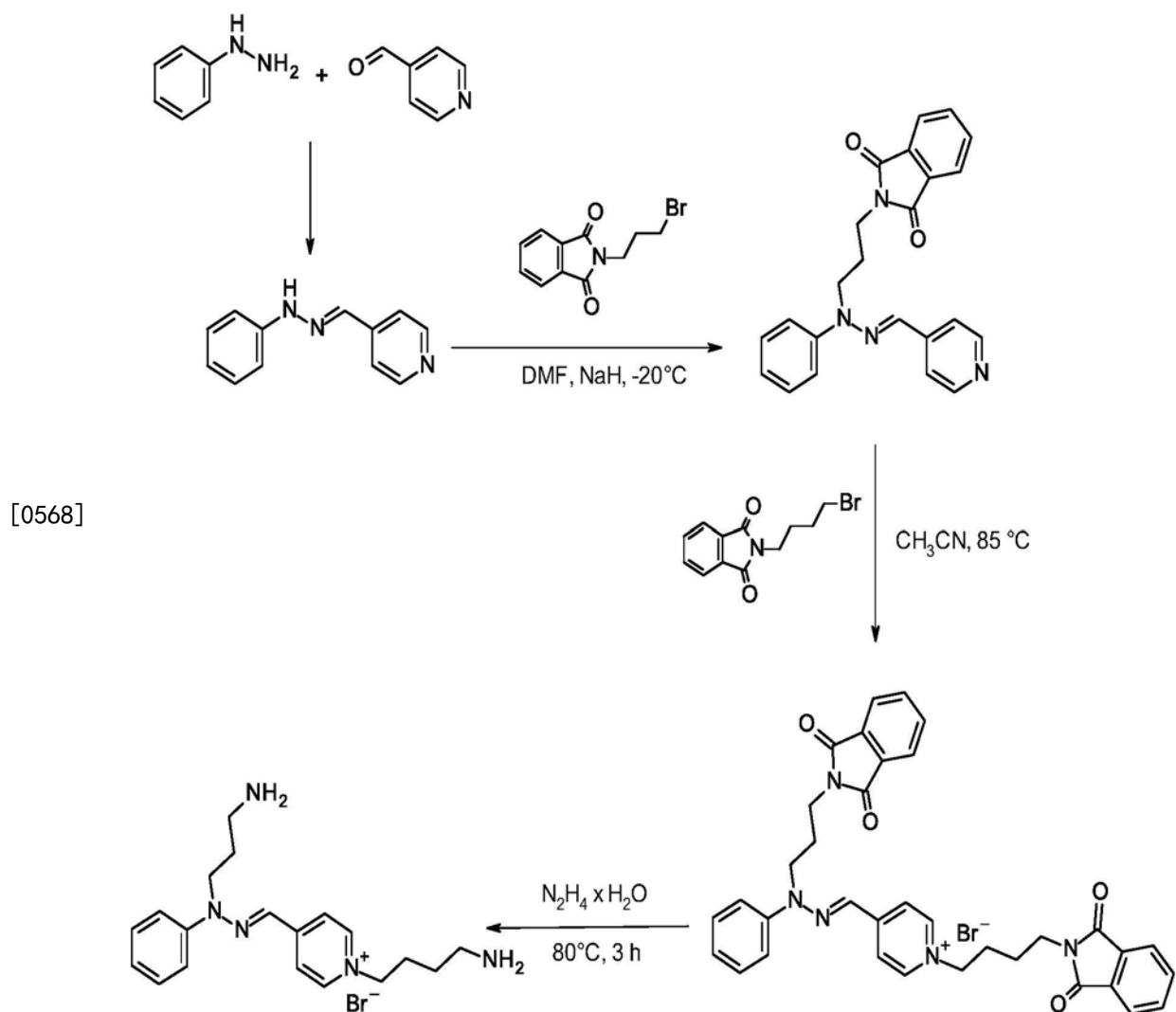


[0564] 如实施例21所述将50g (0.187mol) 2-((4-甲氧基苯基)二氮烯基)-1,3-二甲基-1H-咪唑-3-**鎓**氯化物和31.5ml (26g, 0.2mol) N,N'-二乙基-1,3-二氨基丙烷在250ml乙醇中的混合物处理、反应和后处理。产量:35g (57%), 红色固体。

[0565] 实施例23: (E)-1-(4-氨基丁基)-4-((2-(3-氨基丙基)-2-苯基亚胍基)甲基)吡啶  
 鎓溴化物

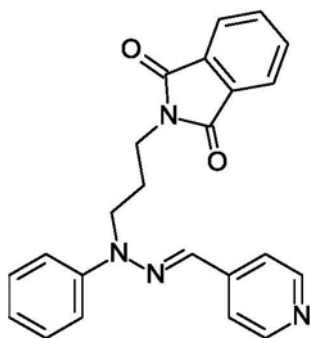


[0567] 实施例23的合成方案



[0569] a) 步骤1: 2-[3-(N-[(E)-4-吡啶基亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮

[0570] (123a)



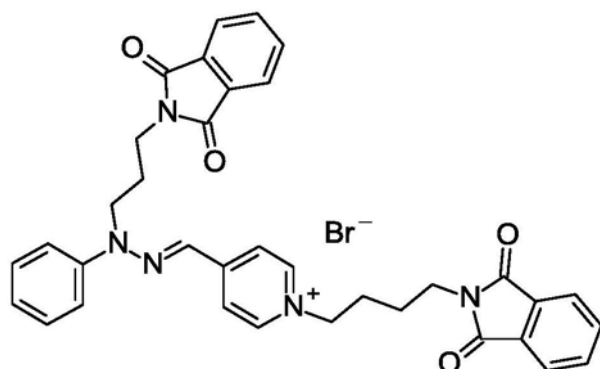
[0571] 将75g (0.38mmol) 根据W02013046041制备的N-[ (E) -4-吡啶基亚甲基氨基] 苯胺悬浮于450ml N,N-二甲基甲酰胺并在氩气气氛下于20℃搅拌。将反应混合物冷却至-30℃。在保持反应温度低于-25℃的同时缓慢加入27.5g (1.13mol) 氢化钠。在1小时内将152g (0.565mol) N-(3-溴丙基) 苯邻二甲酰亚胺在500ml DMF中的溶液滴加到该混合物中。然后将该溶液温热至20℃并继续再搅拌12小时。通过加入100ml水而将反应混合物猝灭并倾入1500ml水中。继续搅拌1小时。所得沉淀通过过滤收集,用100ml水洗涤两次并干燥而得到黄色固体,后者不经进一步提纯而直接用于下一步。

[0572] 产量:74g (63%)。

[0573]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.11, 3.84和4.01 (m; 各自为2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.98, 7.32, 7.46, 7.73, 7.85, 8.00和8.52 (m; 全部14个H, 芳基-H和 $\text{CH}=\text{N}$ ) ppm。ESI-MS  $m/z$  385.2 [ $\text{M}^+$ ]。

[0574] b) 步骤2: 2-[4-[4-[ (E) -[3-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基) 丙基苯基-亚肼基] 甲基]吡啶-1-基]丁基]异二氢吡啶-1,3-二酮溴化物

[0575] (123b)



[0576] 将74g (0.193mol) 来自步骤a) 的中间体悬浮于750ml乙腈中并在20℃下搅拌。将114g (0.405mol) N-(4-溴丁基) 苯邻二甲酰亚胺加入该混合物中。将产物混合物加热至回流(85℃) 并再保持24小时。然后将反应混合物真空蒸发至干。粗产物通过用二氯甲烷/甲醇梯度(80:1~50:1) 洗脱的硅胶层析提纯。

[0577] 产量:74g (69%), 黄色固体。

[0578]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 2.04, 3.77, 4.25和4.91 (m;  $\text{CH}_2$ ), 7.10, 7.40, 7.57, 7.85, 8.19, 8.91 (m; 芳基-H和 $\text{CH}=\text{N}$ ) ppm。

[0579] c) 最后步骤:

[0580] 将74g (0.125mol) 来自步骤b) 的中间体溶于1200ml乙醇中并在20℃和氩气气氛下搅拌。在20分钟内将51g (0.920mol) 水合肼滴加到该混合物中。然后将反应混合物加热至80℃保持3小时并随后浓缩以除去溶剂。当除去1/3的溶剂时,很多白色固体沉淀。将该沉淀滤

出并用50ml乙醇洗涤两次。将有机相合并并浓缩而得到粗油。将该粗油与250ml二氯甲烷搅拌30分钟。通过过滤收集形成的沉淀,用50ml二氯甲烷洗涤两次并在30℃下干燥。

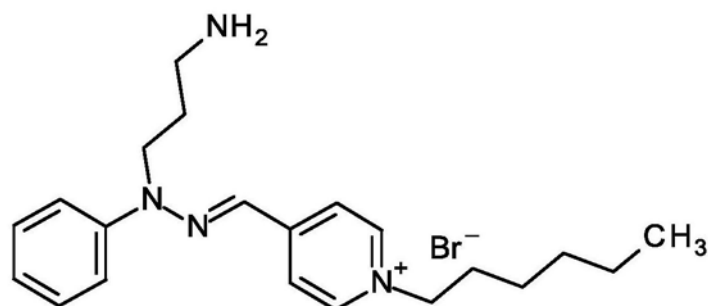
[0581] 产量:27g (60%)。

[0582]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=1.44$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.85-1.97 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.77 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.23 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.13 (m; 1H, 芳基-H), 7.43 (d; 2H, 芳基-H), 7.62 (d; 2H, 芳基-H), 8.02 (m; 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.22 (d; 2H, 芳基-H), 8.87 (d; 2H, 芳基-H) ppm。

[0583] ESI-MS  $m/z$  326.2 [ $\text{M}^+$ ]。

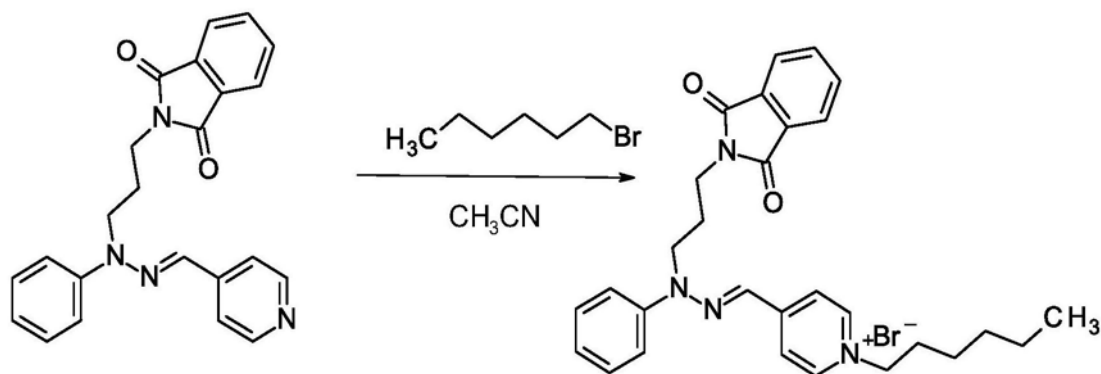
[0584] 实施例24: N'-[(E)-(1-己基吡啶-1-~~鎓~~-4-基)亚甲基氨基]-N'-苯基丙烷-1,3-二胺溴化物

[0585] (124)



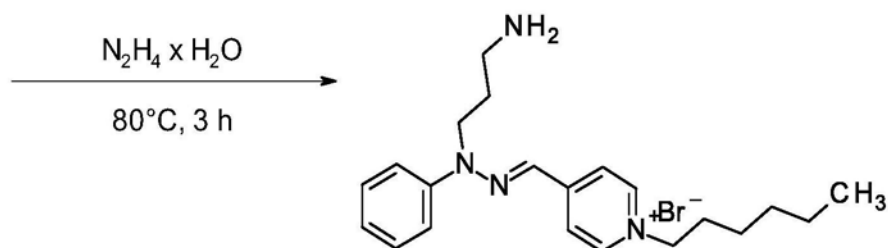
[0586] 实施例24的合成方案

[0587]



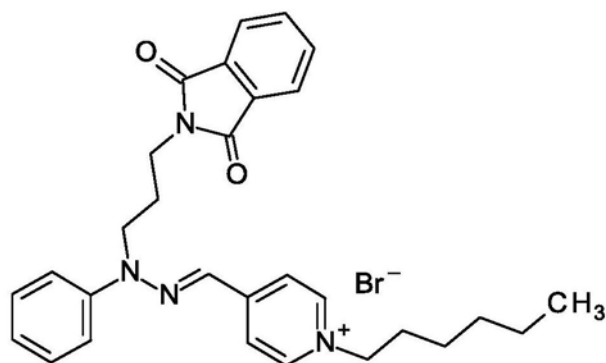
[0588] 实施例23, 步骤1

[0589]



[0590] a) 步骤1: 2-[3-(N'-[(E)-(1-己基吡啶-1-~~鎓~~-4-基)亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮溴化物

[0591] (124a)



[0592] 在20℃下将120g (0.313mol) 根据实施例23步骤1制备的2-[3-(N-[(E)-4-吡啶基亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮的悬浮液在1000ml乙腈中搅拌。将129g (0.781mol) 1-溴己烷缓慢加入该混合物中。将反应混合物继续再搅拌12小时。然后将反应混合物浓缩而得到粗产物,后者通过用二氯甲烷/甲醇混合物(50:1)洗脱的硅胶层析提纯。

[0593] 产量:134g (78%),黄色固体。

[0594] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ=0.84 (m; Alkyl-H), 1.2-1.4 (m (br), CH<sub>2</sub>), 1.9-2.2 (m (br); CH<sub>2</sub>), 3.85, 4.13和4.76 (m, CH<sub>2</sub>), 7.1 (m; 芳基-H), 7.3-7.5 (m (br); 芳基-H), 7.7-7.9 (m (br); 芳基-H), 8.07和9.00 (芳基-H和CH=N) ppm。

[0595] ESI-MS m/z 469.3 [M<sup>+</sup>].

[0596] b) 最后步骤:

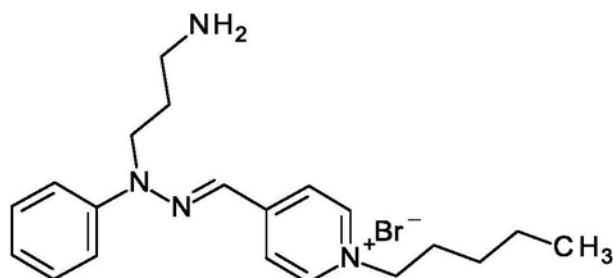
[0597] 将100g (0.181mol) 2-[3-(N-[(E)-(1-己基吡啶-1-~~基~~-4-基)亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮溴化物在1000ml乙醇中的混合物用48g (0.914mol) 水合肼处理。该反应根据实施例23最后步骤所述的程序进行。通过沉淀的最后提纯用甲苯/四氢呋喃(5:1)混合物进行。

[0598] 产量:29g (38%),黄色固体。

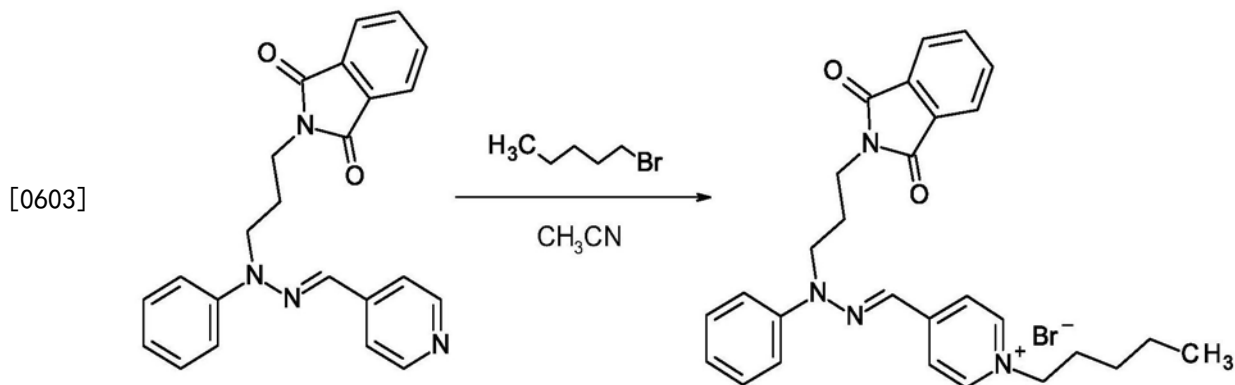
[0599] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ=0.88 (m; 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (m; 6H, CH<sub>2</sub>), 1.73-1.88 (m; 6H, CH<sub>2</sub>), 2.69 (m; 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (m; 2H, CH<sub>2</sub>), 4.46 (m; 2H, CH<sub>2</sub>), 7.12 (m; 1H, 芳基-H), 7.41 (m; 2H, 芳基-H), 7.61 (m (br); 2H, 芳基-H), 7.93 (s; 1H, CH=N), 8.16 (d; 2H, 芳基-H), 8.82 (d; 2H, 芳基-H) ppm。ESI-MS m/z 339.3 [M<sup>+</sup>].

[0600] 实施例25:N'-[(E)-(1-戊基吡啶-1-~~基~~-4-基)亚甲基氨基]-N'-苯基丙烷-1,3-二胺溴化物

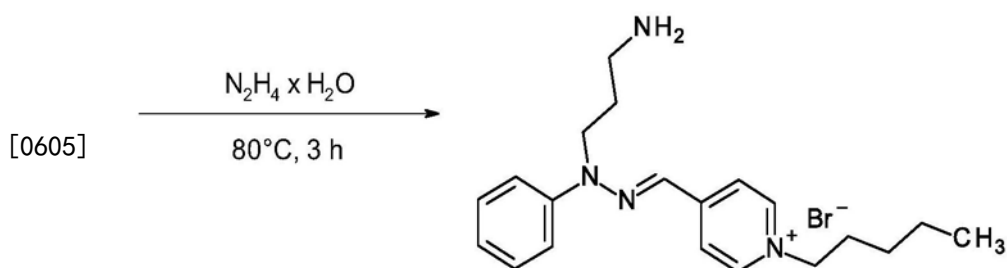
[0601] (125)



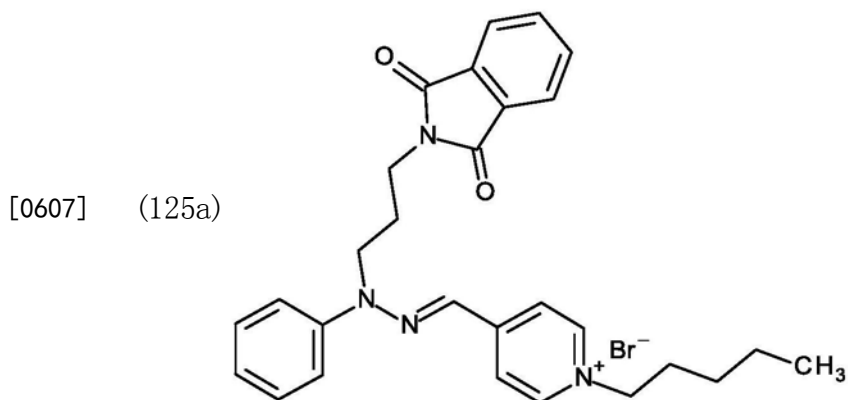
[0602] 实施例25的合成方案



[0604] 实施例23, 步骤1



[0606] a) 2-[3-(N-[(E)-(1-戊基吡啶-1-~~翁~~-4-基)亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮溴化物



[0608] 根据实施例24步骤1中所给程序将120g (0.313mol) 2-[3-(N-[(E)-4-吡啶基亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮和118g (0.781mol) 1-溴戊烷在1000ml乙腈中的混合物处理、反应和后处理。

[0609] 产量:138g (80%), 黄色固体。

[0610]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=0.87$  (m; 烷基-H), 1.2-1.4 (m (br),  $\text{CH}_2$ ), 1.9-2.2 (m (br);  $\text{CH}_2$ ), 3.85, 4.13和4.79 (m,  $\text{CH}_2$ ), 7.1 (m; 芳基-H), 7.3-7.5 (m (br); 芳基-H), 7.7-7.9 (m (br); 芳基-H), 8.1和9.05 (芳基-H和 $\text{CH}=\text{N}$ ) ppm。

[0611] ESI-MS  $m/z$  455.2 [ $\text{M}^+$ ]。

[0612] b) 最后步骤:

[0613] 根据实施例23最后步骤所述的程序将100g (0.181mol) 2-[3-(N-[(E)-(1-戊基吡啶-1-~~翁~~-4-基)亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮溴化物和48g (0.914mol) 水合肼的混合物处理、反应和后处理。通过沉淀的提纯用甲苯/四氢呋喃 (5:1) 混合物进行。

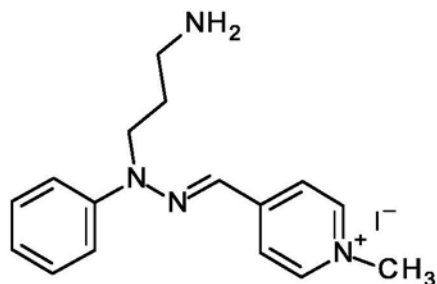
[0614] 产量:26g (35%),黄色固体。

[0615]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=0.88$  (m; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.70 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.19 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.47 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.12 (m; 1H, 芳基-H), 7.42 (m; 2H, 芳基-H), 7.62 (m (br); 2H, 芳基-H), 7.94 (s; 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.17 (d; 2H, 芳基-H), 8.83 (d; 2H, 芳基-H) ppm。

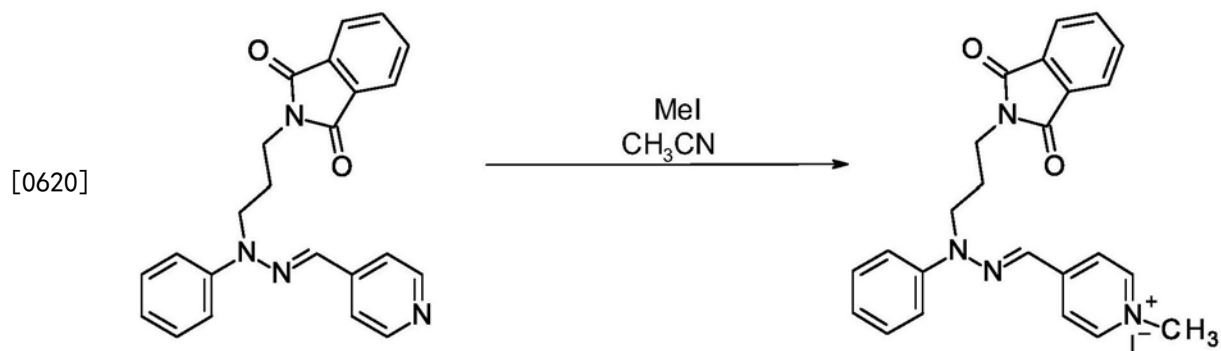
[0616] ESI-MS  $m/z$  325.2 [ $\text{M}^+$ ]。

[0617] 实施例26: N'-[(E)-(1-甲基吡啶-1-~~鎓~~-4-基)亚甲基氨基]-N'-苯基丙烷-1,3-二胺碘化物

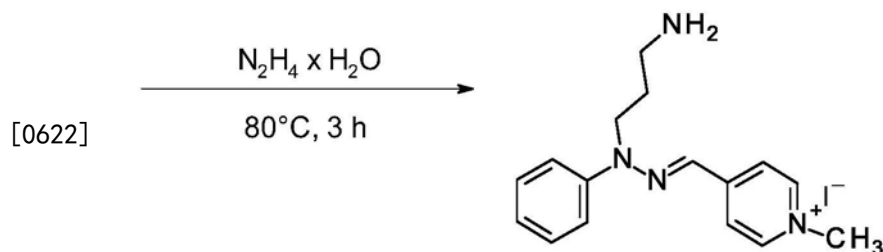
[0618] (126)



[0619] 实施例26的合成方案



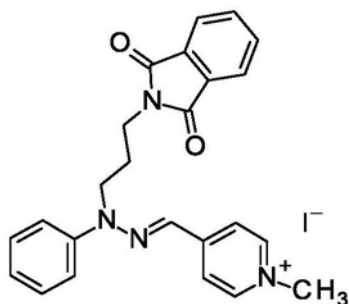
[0621] 实施例23,步骤1



[0623] a) 步骤1: 2-[3-(N-[(E)-(1-甲基吡啶-1-~~鎓~~-4-基)亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮碘化物



[0624] (126a)



[0625] 根据实施例24步骤1中所给程序将120g (0.313mol) 2-[3-(N-[(E)-4-吡啶基亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮和111g (0.781mol) 甲基碘在1000ml乙腈中的混合物处理、反应和后处理。柱层析用二氯甲烷/甲醇混合物(50:1)进行。产量:124g (75%), 黄色固体。

[0626]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=2.1$  (m (br),  $\text{CH}_2$ ), 3.87和4.14 (m;  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (s;  $\text{CH}_3$ ), 7.1 (m; 芳基-H), 7.2-7.4 (m (br); 芳基-H), 7.8-8.0 (m (br); 芳基-H), 8.06和8.90 (芳基-H和 $\text{CH}=\text{N}$ ) ppm。

[0627] ESI-MS  $m/z$  399.2 [ $\text{M}^+$ ]。

[0628] b) 最后步骤:

[0629] 根据实施例23最后步骤中所述程序将86g (0.183mol) 2-[3-(N-[(E)-(1-甲基吡啶-1-基)亚甲基氨基]苯胺基)丙基]异二氢吡啶-1,3-二酮碘化物和48g (0.914mol) 水合肼的反应混合物处理、反应和后处理。通过沉淀的提纯用甲苯/四氢呋喃(5:1)混合物进行。

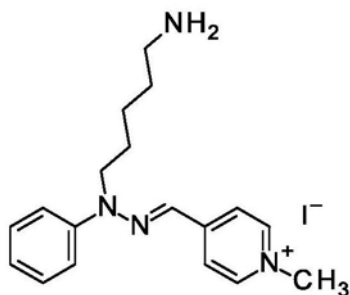
[0630] 产量:22g (30%), 黄色固体。

[0631]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=1.83$  (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.85 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.24 (m; 5H,  $\text{CH}_3+\text{CH}_2$ ), 5.34 (d (br); 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.12 (m; 1H, 芳基-H), 7.44 (m; 2H, 芳基-H), 7.62 (m; 2H, 芳基-H), 7.95 (s; 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.16 (d; 2H, 芳基-H), 8.74 (d; 2H, 芳基-H) ppm。

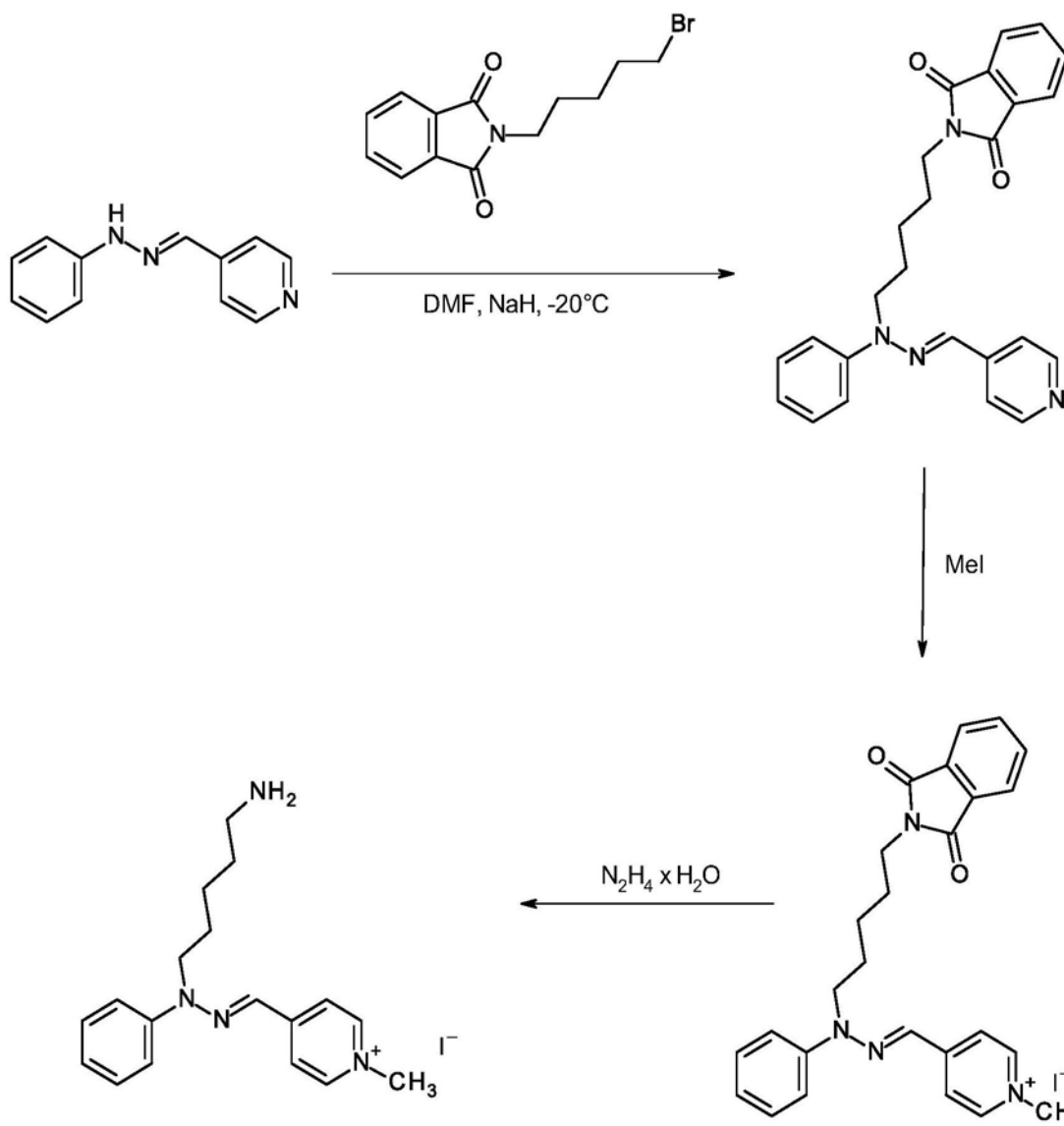
[0632] ESI-MS  $m/z$  269.2 [ $\text{M}^+$ ]。

[0633] 实施例27:N'-[(E)-(1-甲基吡啶-1-基)亚甲基氨基]-N'-苯基戊烷-1,5-二胺碘化物

[0634] (127)



[0635] 实施例27的合成方案



[0639] 在20℃下将60g (0.302mol) 在350ml N,N-二甲基甲酰胺中的N-[(E)-4-吡啶基亚甲基氨基]苯胺在氩气气氛下搅拌。将反应混合物冷却至-30℃。缓慢加入22g (0.903mol) 氢化钠,同时保持反应温度低于-25℃。然后在1小时内将121g (0.452mol) N-(5-溴戊基)苯邻二甲酰亚胺在500ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液滴加到该混合物中。在加料之后将产物混

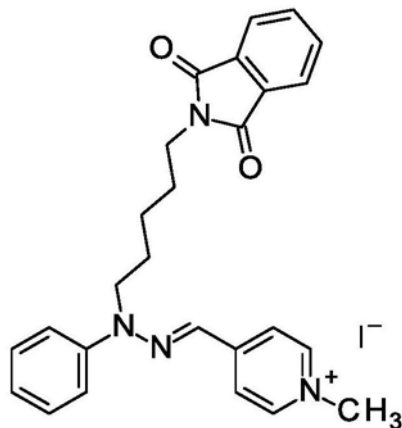
合物温热至20℃并继续再搅拌12小时。然后通过加入20ml水将该反应猝灭。将另外600ml水倾入反应混合物中。形成的沉淀通过过滤收集并用蒸馏水洗涤。将所得粗产物不经进一步提纯直接用于下一步。

[0640] 产量:88g (75%), 黄色固体。

[0641] ESI-MS  $m/z$  412.2 [ $M^+$ ]。

[0642] b) 2-[5-(N-[(E)-(1-甲基吡啶-1-~~基~~-4-基)亚甲基氨基]苯胺基)戊基]异二氢吡啶-1,3-二酮碘化物

[0643] (127b)



[0644] 将71g (0.183mol) 粗2-[5-(N-[(E)-4-吡啶基亚甲基氨基]苯胺基)戊基]异二氢吡啶-1,3-二酮悬浮于500ml二氯甲烷中并在20℃下搅拌。将54.5g (0.384mol) 甲基碘缓慢加入该混合物中。将该溶液在20℃下继续再搅拌12小时。然后在真空下将反应混合物蒸发至干。粗产物通过用二氯甲烷/甲醇梯度(50:1~20:1)洗脱的硅胶层析提纯。

[0645] 产量:74g (69%), 黄色固体。

[0646]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ =1.50, 1.67, 1.87 (m;  $\text{CH}_2$ ), 3.28和4.13 (m;  $\text{CH}_2$ ), 4.23 (s;  $\text{CH}_3$ ), 7.12 (m; 芳基-H), 7.42 (m; 芳基-H), 7.56 (m; 芳基-H), 7.88 (m; 芳基-H), 8.17 (m; 芳基-H), 8.4-8.6 (m (br); 芳基-H和 $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.75 (m; 芳基-H) ppm。

[0647] c) 最后步骤:

[0648] 将70g (0.165mol) 2-[5-(N-[(E)-(1-甲基吡啶-1-~~基~~-4-基)亚甲基氨基]苯胺基)-戊基]异二氢吡啶-1,3-二酮碘化物溶于1000ml乙醇中并在氩气氛下于20℃搅拌。在20分钟内将47g (0.827mol) 水合肼滴加到该混合物中。将反应混合物加热至80℃并在该温度下搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至20℃。将形成的沉淀收集并用乙醇洗涤。将合并的有机相在真空下蒸发,得到油状粗产物。将该粗油用1000ml甲苯/四氢呋喃混合物(5:1)溶解。再次将形成的沉淀滤出并使用用过的甲苯/四氢呋喃混合物洗涤。该结晶重复两次。

[0649] 产量:21g (55%), 黄色固体。

[0650]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ =1.45 (m; 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.95 (t; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (m; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.96 (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.81 (m; 1H, 芳基-H), 6.82 (m; 3H, 芳基-H+ $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.25 (m; 2H, 芳基-H), 7.59 (m; 2H, 芳基-H), 8.10 (s; 2H, 芳基-H) ppm。

[0651] ESI-MS  $m/z$  297.2 [ $M^+$ ]。

[0652] B. 应用实施例

[0653] 将用氨调节至pH 10的0.5%染料溶液与相同重量的6%过氧化氢溶液混合。

[0654] 用刷子将该混合物施加在两股毛发(来自国际毛发进口商的Piedmont白发)上。在室温下30分钟后将发络漂洗、用洗发剂洗、漂洗并干燥。

[0655] 为了测定耐洗性,将一个染色的发络用市售洗发剂洗涤,在自来水(水温:37℃+/-1℃;流速5-6l/min)下每一发络使用约0.5g洗发剂。最后将该发络在自来水下漂洗,用纸巾挤压并用干发器干燥或在室温下干燥。该程序重复24次。

[0656] 结果总结于下表中:

	颜色	dE 耐洗度 用洗发剂洗 24 次	实施例
	红色	4.5	1
[0657]	红色	9.3	2
	红色	6.2	3
	红色	2.7	4
	红色	4.6	6
	红色	3.6	7
[0658]	红色	3.8	8
	蓝色	5.2	13
	紫色	2.0	16
	黄色	2.8	17