

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 12 月 26 日 (2019.12.26)

【公表番号】特表 2019-501135 (P2019-501135A)

【公表日】平成 31 年 1 月 17 日 (2019.1.17)

【年通号数】公開・登録公報 2019-002

【出願番号】特願 2018-526719 (P2018-526719)

【国際特許分類】

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

C 0 7 C 67/30 (2006.01)

C 0 7 C 69/587 (2006.01)

C 0 7 F 15/00 (2006.01)

B 0 1 J 31/22 (2006.01)

B 0 1 J 31/24 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 B 59/00

C 0 7 C 67/30

C 0 7 C 69/587

C 0 7 F 15/00 A

B 0 1 J 31/22 Z

B 0 1 J 31/24 Z

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 11 月 14 日 (2019.11.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

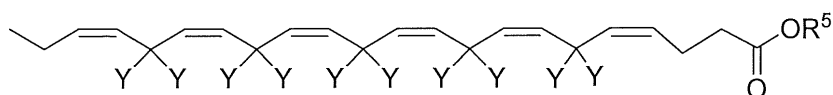
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化学式 1 又は化学式 2 で表されるいずれかの化合物：

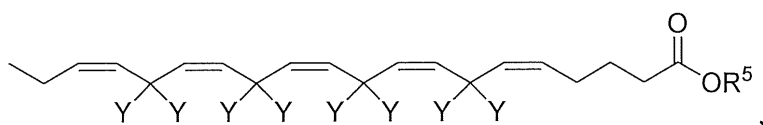
【化 1】

化学式 1：



【化 2】

化学式 2：



ここで、 R^5 が H、 $C_1 - C_5$ アルキル基、又はカチオンであり、各 Y は独立して H、ジュウテリウム又はトリチウムであり、少なくとも 1 つの Y がジュウテリウム又はトリチ

ウムである。

【請求項 2】

R⁵ がエチル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

各 Y が、ジュウテリウムである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

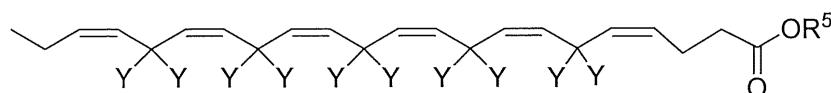
同位体負荷率が、約 20 ～ 約 30 % である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

以下の化学式 3 及び化学式 4 のいずれか一方又は両方の化合物、並びに、エイコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸のいずれか一方又は両方、を含む組成物であって、

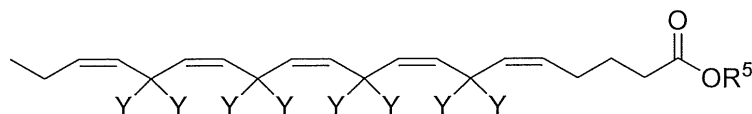
【化 3】

化学式 3 :



【化 4】

化学式 4 :



ここで、R⁵ が H、C₁ - C₅ アルキル基、又はカチオン であり、各 Y は独立して H、ジュウテリウム又はトリチウム であり、少なくとも 1 つの Y がジュウテリウム又はトリチウムである、組成物。

【請求項 6】

R⁵ がエチル基である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

各 Y がジュウテリウムである、請求項 5 又は 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

同位体純度が、約 5 ～ 約 99 % である、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

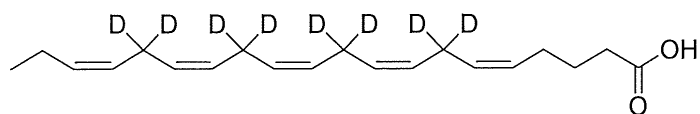
【請求項 9】

以下の化学式 5 で表される 7, 7, 10, 10, 13, 13, 16, 16 - D₈ - エイコサペンタエン酸若しくはその塩；又は、

以下の化学式 6 で表される 6, 6, 9, 9, 12, 12, 15, 15, 18, 18 - D₁₀ - ドコサヘキサエン酸若しくはその塩、である、化合物。

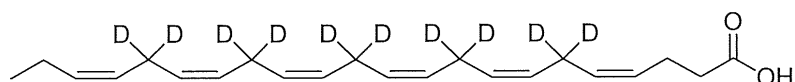
【化 5】

化学式 5 :



【化 6】

化学式 6 :



【請求項 10】

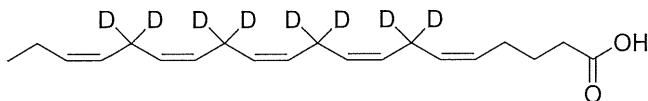
6, 6, 9, 9, 12, 12, 15, 15, 18, 18-D₁₀-ドコサヘキサエン酸
又はその塩である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

(i) 以下の化学式 7 で表される 7, 7, 10, 10, 13, 13, 16, 16-D₈-
-エイコサペンタエン酸若しくはその塩；

【化 7】

化学式 7：

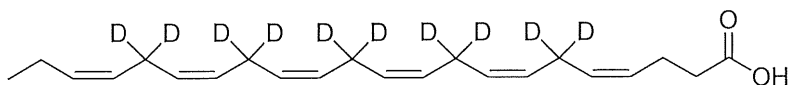


(ii) 以下の化学式 8 で表される 6, 6, 9, 9, 12, 12, 15, 15, 18,
18-D₁₀-ドコサヘキサエン酸若しくはその塩；又は

(i) 及び (ii) の組み合わせ；及び、

【化 8】

化学式 8：



(iii) エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸若しくはアラキドン酸、若しく
はこれらの塩、又はこれらの組み合わせ、

を含む、組成物。

【請求項 12】

6, 6, 9, 9, 12, 12, 15, 15, 18, 18-D₁₀-ドコサヘキサエン酸
又はその塩を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

同位体純度が約 5 ～ 約 99 % である、請求項 11 又は 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

多価不飽和脂質を同位体で部位特異的に修飾するための方法であって、

該方法は、遷移金属系触媒の存在下で多価不飽和脂質を同位体含有物質と反応させるこ
と、及び、それによって、1つ以上のモノアシル部位またはビスアシル部位に該同位
体を有する同位体的に修飾された多価不飽和脂質を得ること、を含み、

該同位体含有物質は、ジュウテリウム、トリチウムおよびそれらの組み合わせかなる群
より選択される少なくとも 1 種の同位体を含む、方法。

【請求項 15】

前記多価不飽和脂質が、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸チオエステル、脂肪酸アミド
、脂肪酸模倣物および脂肪酸プロドラッグからなる群より選択される、請求項 14 に記載
の方法。

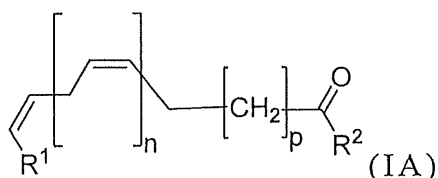
【請求項 16】

前記多価不飽和脂質が、2つ以上の炭素-炭素二重結合を有する、請求項 14 又は 15
に記載の方法。

【請求項 17】

前記多価不飽和脂肪酸が、式 (IA)：

【化 9】



(式中、

R^1 は、H および C_{1-10} アルキルからなる群より選択され；

R^2 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、ホスフェートおよび $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ からなる群より選択され；

各 R^3 は、独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケン、 C_{2-10} アルキン、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員のヘテロアリールおよび3～10員の複素環式環からなる群より選択され、各 R^3 は、置換されるか、または非置換であり；

n は、1～10の整数であり；

p は、1～10の整数である)

に記載の構造を有する、請求項14～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記多価不飽和脂質が、オメガー3脂肪酸、オメガー6脂肪酸およびオメガー9脂肪酸からなる群より選択される、請求項14～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記多価不飽和脂質が、リノール酸、リノレン酸、ガンマリノレン酸、ジホモガンマリノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸およびドコサテトラエン酸からなる群より選択される、請求項14～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記多価不飽和脂肪酸が、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド、およびアルキルエステルからなる群より選択されるエステル体である、請求項18又は19に記載の方法。

【請求項21】

前記脂肪酸エステルが、エチルエステルである、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記同位体的に修飾された多価不飽和脂質が、1つ以上のビスーアリル部位にジュウテリウムを有する重水素化多価不飽和脂質である、請求項14～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記同位体的に修飾された多価不飽和脂質が、すべてのビスーアリル部位にジュウテリウムを有する重水素化多価不飽和脂質である、請求項14～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記同位体的に修飾された多価不飽和脂質が、1つ以上のモノーアリル部位にジュウテリウムを有する重水素化多価不飽和脂質である、請求項14～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記同位体的に修飾された多価不飽和脂質が、ビスーアリル部位に50%を超える重水素化度を有する重水素化多価不飽和脂質である、請求項22又は23に記載の方法。

【請求項26】

前記同位体的に修飾された多価不飽和脂質が、モノーアリル部位に30%より低い重水素化度を有する重水素化多価不飽和脂質である、請求項24に記載の方法。

【請求項27】

前記遷移金属系触媒が、ロジウム、イリジウム、ニッケル、白金、パラジウム、アルミニウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、ルテニウムおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される遷移金属を含む、請求項 14～26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記遷移金属系触媒が、式 (I I A) に記載の構造を有する、請求項 27 に記載の方法
 $[ML^1(L^2)_m]Q_n$ (I I A)

(式中、

Mは、ロジウム、イリジウム、ニッケル、白金、パラジウム、アルミニウム、チタン、ジルコニウム、ハフニウムおよびルテニウムからなる群より選択され；

L^1 は、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員のヘテロアリールおよび3～10員の複素環式環からなる群より選択され、 L^1 は、置換されるか、または非置換であり；

各 L^2 は、独立して、アミン、イミン、カルベン、アルケン、ニトリル、イソニトリル、アセトニトリル、エーテル、チオエーテル、ホスフィン、ピリジン、置換 C_{3-10} シクロアルキル、非置換 C_{3-10} シクロアルキル、置換 C_{6-10} アリール、4～10員の置換ヘテロアリール、非置換 C_{6-10} アリール、4～10員の非置換ヘテロアリール、3～10員の置換複素環式環、3～10員の非置換複素環式環およびそれらの組み合わせからなる群より選択され；

mは、1～3の整数であり；

Qは、単一電荷を有するアニオンであり、

nは、0または1である)。

【請求項 29】

Mが、ルテニウムである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

L^2 が、 $-P(R^4)_3$ であり、各 R^4 が、独立して、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～10員のヘテロアリール、 C_{6-15} アリールからなる群より選択され、各々が、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケン、 C_{2-15} アルキン、OH、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、4～10員のヘテロアリールおよび C_{6-15} アリールで必要に応じて置換される、請求項 28 又は 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記同位体含有物質が、 D_2O 、 $DO-C_{1-10}$ アルキル、 T_2O および $TO-C_{1-10}$ アルキルからなる群より選択される、請求項 14～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記多価不飽和脂質が、多価不飽和脂質の混合物である、請求項 14～31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

主に1つ以上のアリル部位に同位体を有する1つ以上の同位体的に修飾された多価不飽和脂質を含む組成物であって、該同位体は、ジュウテリウム、トリチウムおよびそれらの組み合わせからなる群より選択され、前記同位体的に修飾された多価不飽和脂質は、請求項 14～32 のいずれか一項の方法に従って調製される、組成物。