(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113214084 A
(43)申请公布日 2021.08.06

(21)申请号 202110499479.8

(22)申请日 2016.09.09

(30)优先权数据
62/258,993 2015.11.23 US

(62)分案原申请数据
201680079610.2 2016.09.09

(71)申请人 乐巢拓普有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 德拉斯拉夫·维多维克
米哈伊尔·谢尔盖维奇·什彻皮诺夫

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
代理人 王达佐 安佳宁

(51)Int.Cl.
C07C 69/587(2006.01)
C07C 67/30(2006.01)
C07B 59/00(2006.01)
A61K 31/232(2006.01)
A61K 31/231(2006.01)
A61P 39/06(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 3/06(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

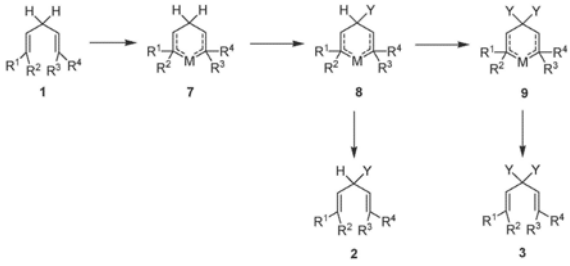
权利要求书1页 说明书37页 附图4页

(54)发明名称

1,4-二烯体系的位点特异性同位素标记

(57)摘要

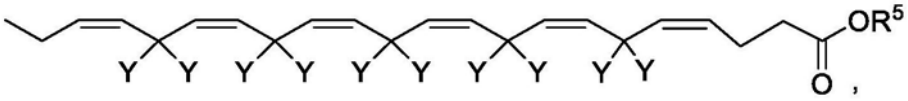
由未经同位素修饰的1,4-二烯制备同位素修饰的1,4-二烯体系的方法涉及选择性氧化一个或多个双烯丙基位置,或通过用氘源或氚源捕获π-烯丙基配合物来制备同位素修饰的1,4-二烯体系。这些方法可用于制备同位素修饰的包括多不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸衍生物在内的多不饱和脂质。



CN 113214084 A

1.包含主要在两个或更多个双烯丙基位点具有同位素的一种或多种同位素修饰的多不饱和脂质的组合物，其中所述一种或多种同位素修饰的多不饱和脂质选自亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸及其盐或酯，其中所述组合物不包含所述同位素修饰的多不饱和脂质的顺式-反式异构体。

2.如权利要求1所述的组合物，其包含具有如下结构的化合物：



其中R^5为C_1-C_{20}烷基、C_1-C_{20}烯基、C_1-C_{20}炔基、C_1-C_{20}环烷基、C_1-C_{20}环烯基、C_1-C_{20}环炔基、C_1-C_{20}碳环基、C_1-C_{20}杂环基、C_1-C_{20}芳烷基、C_1-C_{20}杂芳烷基或C_1-C_{20}杂脂环基烷基；并且每个Y独立地为氘或氚。

3.如权利要求2所述的组合物，其中所述C_1-C_{20}杂环基为C_1-C_{20}杂芳基或C_1-C_{20}杂脂环基。

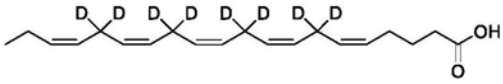
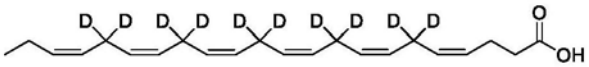
4.根据权利要求2所述的组合物，其中R^5为未取代的C_1-C_5烷基基团。

5.根据权利要求4所述的组合物，其中R^5为未取代的乙基。

6.根据权利要求2至5中任一项所述的组合物，其中每个Y为氘。

7.根据权利要求2所述的组合物，其中所述化合物具有在5％至50％、25％至50％、或25％至35％范围内的同位素负荷。

8.根据权利要求1所述的组合物，其中所述组合物具有在5％至95％、5％至50％、或5％至25％范围内的同位素纯度。

9.根据权利要求1所述的组合物，其包含选自具有结构的7,7,10,10,13,13,16,16-D_8-二十碳五烯酸或其盐，或具有结构的6,6,9,9,12,12,15,15,18,18-D_{10}-二十二碳六烯酸或其盐的化合物。

1,4-二烯体系的位点特异性同位素标记

[0001] 本申请是2016年09月09日提交的发明名称为“1,4-二烯体系的位点特异性同位素标记”的第201680079610.2号中国专利申请的分案申请。

[0002] 通过引用并入任何优先权申请

[0003] 在申请数据表中确定的任何的和所有的优先权要求或对其的任何更正在此通过引用被并入。本申请要求2015年11月23日提交的美国临时申请第62/258,993号的权益。上述申请通过引用以其整体并入本文中,并且在此明确地作为本说明书的一部分。

[0004] 背景

[0005] 领域

[0006] 提供了同位素修饰的多不饱和脂质、同位素修饰的多不饱和脂质的混合物、制备此类化合物或混合物的方法、包含此类化合物或混合物的药物组合物和药物,以及使用此类化合物或混合物治疗、预防、缓解或诊断疾病、病症或疾病状态的方法。也公开了同位素修饰的1,4-二烯体系,如多不饱和脂肪酸(“PUFA”)。

[0007] 相关技术的描述

[0008] 氧化损伤涉及多种疾病,包括但不限于线粒体疾病、神经退行性疾病、神经退行性肌肉疾病、视网膜疾病、能量加工障碍(energy processing disorder)、肾脏疾病、肝脏疾病、脂血症、心脏疾病、炎症和遗传性病症。

[0009] 尽管与氧化应激相关的疾病的数量众多且多种多样,但已经确定氧化应激是由细胞内正常的氧化还原状态的紊乱引起的。在诸如过氧化物和自由基等活性氧(“ROS”)的常规生产和解毒之间的不平衡可能导致对细胞结构和机制的氧化损伤。在正常情况下,有氧生物体中ROS的潜在重要来源是在正常氧化呼吸期间活性氧从线粒体中泄漏。此外,已知巨噬细胞和酶促反应也有助于细胞内ROS的产生。由于细胞及其内部细胞器是脂质膜包裹的,因此ROS可以容易接触膜成分并引起脂质氧化。最终,通过与活性氧、氧化的膜成分或其它氧化的细胞组分直接和间接接触,这种氧化损伤可以被传递到膜和细胞内的其它生物分子,例如蛋白质和DNA。因此,可以很容易想象氧化损伤如何在遍及整个细胞中传播,从而赋予内部成分的移动性和细胞通路的相互关联性。

[0010] 众所周知,形成脂质的脂肪酸是活细胞的主要组分之一。因此,它们参与众多的代谢途径,并在多种病理中发挥重要作用。多不饱和脂肪酸(“PUFA”)是脂肪酸的重要亚类。必需营养素是直接或通过转化而发挥必要生物学功能的食物组分,它不是内源性产生的,也不是足够大量以满足要求。对于恒温动物而言,两种严格必需的PUFA是亚油酸(顺,顺-9,12-十八碳二烯酸;(9Z,12Z)-9,12-十八碳二烯酸;“LA”;18:2;n-6)和α-亚麻酸(顺,顺,顺-9,12,15-十八碳三烯酸;(9Z,12Z,15Z)-9,12,15-十八碳三烯酸;“ALA”;18:3;n-3),以前称为维生素F(Cunnane SC.Progress in Lipid Research 2003;42:544-568)。通过进一步的酶促去饱和和延长,LA被转化为更高级的n-6PUFA,如花生四烯酸(AA;20:4;n-6)酸;而ALA产生更高的n-3系列,包括但不限于二十碳五烯酸(EPA;20:5;n-3)和二十二碳六烯酸(DHA;22:6;n-3)(Goyens PL.et al.Am.J.Clin.Nutr.2006;84:44-53)。由于某些PUFA或PUFA前体的本质属性,存在许多已知的与它们缺乏相关的情况,这些通常与医学病况有关。此外,

许多PUFA补充剂可以非处方获得,对于某些疾病经证明有效力(参见例如美国专利号7,271,315和美国专利号7,381,558)。

[0011] PUFA赋予线粒体膜适当的流动性,这对于最佳的氧化磷酸化性能是必要的。PUFA也在氧化应激的引发和传播中起重要作用。PUFAs通过扩增原始事件的链式反应与ROS反应(Sun M,Salomon RG,J.Am.Chem.Soc.2004;126:5699-5708)。然而,已知非酶促形成高水平的脂质氢过氧化物会导致一些有害的变化。实际上,辅酶Q10与经由PUFA过氧化的增加的PUFA毒性和所得产物的毒性相关(Do TQ等人,PNAS USA 1996;93:7534-7539)。这种经氧化的产物负面影响其膜的流动性和渗透性;它们导致膜蛋白的氧化;并且它们可以被转化成大量的高度反应性的羰基化合物。后者包括反应性物质,例如丙烯醛、丙二醛、乙二醛、甲基乙二醛等(Negre-Salvayre A等,Brit.J.Pharmacol.2008;153:6-20)。

[0012] 消除与ROS有关的损害的合理方法是用抗氧化剂中和它们。然而,迄今为止抗氧化疗法的成功有限。这可能是由于几个原因造成的,包括(1)活细胞中已经存在近饱和量的抗氧化剂以及ROS的随机性造成了损害,(2)ROS在细胞信号传导和保护机制的激效(hormetic)(适应性)上调中的重要性,(3)某些抗氧化剂(如维生素E)的促氧化性质,(4)PUFA过氧化产物的非自由基性质,其不再被大多数抗氧化剂淬灭。

[0013] 概述

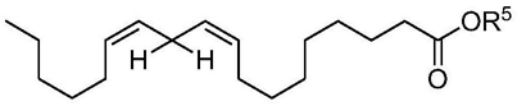
[0014] 一些实施方案提供了制备同位素修饰的1,4-二烯体系的方法,其包括在双烯丙基位置氧化1,4-二烯以提供过氧化物;并在氧化的双烯丙基位置插入同位素。在一些实施方案中,氧化1,4-二烯的双烯丙基位置使用选自铑、铱、镍、铂、钯、铝、钛、锆、铪或钌的过渡金属。在其它实施方案中,过渡金属是铑(II)金属或钌(III)金属。在一些实施方案中,在氧化的双烯丙基位置插入同位素还包括在双烯丙基位置还原过氧化物以提供醇。在其它实施方案中,汞齐化的铝或膦还原过氧化物。在一些实施方案中,在氧化的双烯丙基位置插入同位素还包括用同位素交换醇。在其它实施方案中,氘化的三丁基锡用氘交换醇。

[0015] 一些实施方案提供了制备同位素修饰的1,4-二烯体系的方法,包括在双烯丙基位置氧化醇以得到酮;并且还原酮以在双烯丙基位置提供同位素取代的亚甲基。在其它实施方案中,还原酮采用Wolff-Kishner反应条件。

[0016] 一些实施方案提供了制备同位素修饰的1,4-二烯体系的方法,其包括在1,4-二烯和金属之间形成一种或多种π-烯丙基配合物;并在一个或多个双烯丙基位置插入一个或多个同位素。在一些实施方案中,金属选自Ni、Pd和Ir。在其它实施方案中,一个或多个π-烯丙基配合物形成为六元环。在一些实施方案中,两个或更多个π-烯丙基配合物形成为六元环。在其它实施方案中,同位素是一个或多个氘原子。

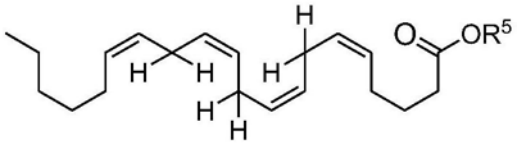
[0017] 在一些实施方案中,可以重复任何一种或多种化学转化以在一个或多个双烯丙基位置处引入一个或多个同位素。

[0018] 在一些实施方案中,1,4-二烯体系是PUFA。在其它实施方案中,PUFA是式1A、1B或1C的化合物,其中R^5是C_a-C_b烷基,其中C_a-C_b的“a”和“b”是1、2、3、4或5中的任何一个或多个。

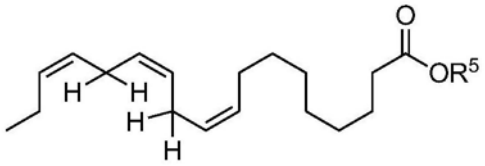


1A

[0019]



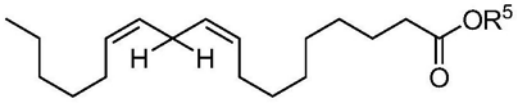
1B



1C

[0020] 在一些实施方案中,PUFA是式1A化合物,并且R^5是C_1-C_4烷基。

[0021]



1A

[0022] 一些实施方案涉及用同位素位点-特异性修饰多不饱和脂质的方法,所述方法包括使多不饱和脂质与含有同位素的试剂在基于过渡金属的催化剂存在下反应,由此获得在一个或多个单烯丙基或双烯丙基位点处具有同位素的同位素修饰的多不饱和脂质,其中所述含有同位素的试剂包含至少一种选自氘、氚及其组合的同位素。

[0023] 一些实施方案涉及用同位素位点-特异性修饰多不饱和脂质混合物的方法,所述方法包括使多不饱和脂质混合物与含有同位素的试剂在基于过渡金属的催化剂存在下反应,由此获得在一个或多个单烯丙基或双烯丙基位点处具有同位素的同位素修饰的多不饱和脂质混合物,其中所述含有同位素的试剂包含至少一种选自氘、氚及其组合的同位素。

[0024] 一些实施方案涉及包含一种或多种同位素修饰的多不饱和脂质的组合物,所述脂质主要在一个或多个烯丙基位点具有同位素,其中所述同位素选自氘、氚及其组合。

[0025] 附图的简要说明

[0026] 图1是用于同位素修饰的1,4-二烯体系的直接交换方法的图示。

[0027] 图2是制备同位素修饰的1,4-二烯体系的方法的示意图。

[0028] 图3是使用π-烯丙基配合物并伴随插入一种或多种同位素以制备同位素修饰的1,4-二烯体系的示意图。

[0029] 图4显示了经测试的用于多不饱和脂质氘化的一系列的基于钌的配合物。

[0030] 图5显示亚麻酸乙酯(E-1nn)的双烯丙基位置上的氘化反应的中间体。

[0031] 优选实施方案的详细说明

[0032] 这里使用的章节标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所描述的主题。

[0033] 如本文所用,缩写被如下定义:

[0034] ALA α-亚麻酸

[0035] LIN 亚油酸盐(酯)

[0036] LNN 亚麻酸盐(酯)

[0037] ARA 花生四烯酸

[0038] cap 己内酰胺

[0039] D^- 带负电荷的氘离子

[0040] T^- 带负电荷的氚离子

[0041] DHA 二十二碳六烯酸

[0042] DNA 脱氧核糖核酸

[0043] EPA 二十碳五烯酸

[0044] HPLC 高效液相色谱法

[0045] IR 红外线

[0046] LA 亚油酸

[0047] LC/MS 液相色谱/质谱法

[0048] mg 毫克

[0049] mmol 毫摩尔

[0050] NMR 核磁共振

[0051] PUFAs 多不饱和脂肪酸

[0052] R_f 保留因子

[0053] ROS 活性氧

[0054] TBHP 叔丁基过氧化氢

[0055] TLC 薄层色谱法

[0056] UV 紫外线

[0057] Cp 环戊二烯基

[0058] 如本文所用,任何“R”基团,例如但不限于,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R’表示可以连接至指定原子的取代基。R基团可以是取代的或未取代的。

[0059] 如本文所用,其中“a”和“b”是整数的“C_a至C_b”是指烷基、烯基或炔基中的碳原子数,或者环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂脂环基的环中的碳原子数。即,烷基、烯基、炔基、环烷基的环、环烯基的环、环炔基的环、芳基的环、杂芳基的环或杂脂环基的环可含有从“a”至“b”包括二者在内的碳原子。因此,例如,“C_1至C_4烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基,即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-和$(CH_3)_3C$-。如果关于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂脂环基基团没有指定“a”和“b”,则假定这些定义中描述的最宽范围。

[0060] 如本文所用,“烷基”是指包含完全饱和(无双键或叁键)的烃基的直链或支链烃链。烷基可具有1至20个碳原子(无论何时在本文中出现,诸如“1至20”的数值范围是指在给定范围内的每个整数;例如“1至20个碳原子”是指烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,至多并且包括20个碳原子,尽管本定义也涵盖了其中没有指定数值范围的术语“烷基”的出现)。烷基也可以是具有1至10个碳原子的中等大小的烷基。烷基也可以是具有1-6个碳原子的低级烷基。化合物的烷基可以被指定为“C_1-C_4烷基”或类似的指定。仅举例

而言，“C_1-C_4烷基”表示烷基链中存在1至4个碳原子，即，该烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。烷基可以是取代的或未取代的。

[0061] 如本文所用，“烯基”是指在直链或支链烃链中含有一个或多个双键的烃基。烯基可具有2至20个碳原子，尽管本定义还涵盖了其中未指定数值范围的术语“烯基”的出现。烯基也可以是具有2至9个碳原子的中等大小的烯基。烯基也可以是具有2至4个碳原子的低级烯基。化合物的烯基可以被指定为“C_{2-4}烯基”或类似的指定。仅举例而言，“C_{2-4}烯基”表示烯基链中存在2至4个碳原子、即、该烯基链选自乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丙烯-3-基、丁烯-1-基、丁烯-2-基、丁烯-3-基、丁烯-4-基、1-甲基-丙烯-1-基、2-甲基-丙烯-1-基、1-乙基-乙烯-1-基、2-甲基-丙烯-3-基、丁-1,3-二烯基、丁-1,2-二烯基和丁-1,2-二烯-4-基。典型的烯基包括但绝不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基等。烯基可以是未取代的或取代的。

[0062] 如本文所用，“炔基”是指在直链或支链烃链中含有一个或多个叁键的烃基。炔基可以具有2至20个碳原子，尽管本定义还涵盖了其中未指定数值范围的术语“炔基”的出现。炔基也可以是具有2-9个碳原子的中等大小的炔基。炔基也可以是具有2至4个碳原子的低级炔基。化合物的炔基可以被指定为“C_{2-4}炔基”或类似的指定。仅举例而言，“C_{2-4}炔基”表示在炔基链中存在二至四个碳原子，即，该炔基链选自乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-3-基、丁炔-4-基和2-丁炔基。典型的炔基包括但绝不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基等。炔基可以是未取代的或取代的。

[0063] 如本文所用，“环烷基”是指完全饱和的(不含双键或叁键)单环或多环烃环体系。当由两个或更多个环组成时，这些环可以以稠合方式连接在一起。环烷基可以在环中含有3至10个原子或在环中含有3至8个原子。环烷基可以是未取代的或取代的。典型的环烷基包括但绝不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。环烷基可以未被取代或被取代。

[0064] 如本文所用，“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环烃环体系；尽管如果存在多于一个双键，则双键不能形成遍及所有环的完全离域的π电子体系(否则该基团将是如本文所定义的“芳基”)。当由两个或更多个环组成时，环可以以稠合方式连接在一起。环烯基可以未被取代或被取代。

[0065] 如本文所用，“环炔基”是指在至少一个环中含有一个或多个叁键的单环或多环烃环体系。如果存在多于一个叁键，则叁键不能形成遍及所有环的完全离域的π电子体系。当由两个或更多个环组成时，这些环可以以稠合方式连接在一起。环炔基可以是未取代的或取代的。

[0066] 如本文所用，“碳环基”是指所有的碳环体系。这样的体系可以是不饱和的、可以包括一些不饱和、或者可以含有一些芳香族部分，或者全部是芳香族的。碳环基可以是未取代的或取代的。

[0067] 如本文所用，“芳基”是指碳环(全碳)的单环或多环芳香环体系(包括例如，稠合的、桥接的或螺环体系，其中两个碳环共享化学键，例如一个或多个芳环具有一个或多个芳基或非芳基环)，其具有遍及至少一个环的完全离域的π电子体系。芳基中的碳原子数可以变化。例如，芳基可以是C_6-C_{14}芳基，C_6-C_{10}芳基或C_6芳基。芳基的实例包括但不限于苯、萘和

奠。芳基可以被取代或未被取代。

[0068] 如本文所用，“杂环基”是指包含至少一个杂原子(例如O、N、S)的环体系。这样的体系可以是不饱和的，可以包括一些不饱和，或者可以含有一些芳香族部分，或者全部是芳香族的。杂环基可以未被取代或被取代。

[0069] 如本文所用，“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子和至少一个芳环的单环或多环芳香族环体系(具有至少一个具有完全离域的π电子体系的环的环体系)，所述杂原子即除了碳以外的其它元素，包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基的环中的原子数可以变化。例如，杂芳基可以在环中含有4至14个原子，在环中含有5至10个原子或在环中含有5至6个原子。此外，术语“杂芳基”包括稠环体系，其中两个环，例如至少一个芳环和至少一个杂芳环或至少两个杂芳环，共享至少一个化学键。杂芳环的实例包括但不限于呋喃、呋咱、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、吡唑、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基可以被取代或未被取代。

[0070] 如本文所用，“杂脂环”或“杂脂环基”是指三、四、五、六、七、八、九、十、至多18元的单环、双环和三环环体系，其中碳原子连同1-5个杂原子一起构成所述环体系。杂环可以任选地含有一个或多个不饱和键，然而在此情况下，完全离域的π电子体系不会在遍及所有环上发生。杂原子独立地选自氧、硫和氮。杂环可以还含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团，这使得定义包括氧代体系和硫代体系，如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当由两个或更多个环组成时，环可以以稠合方式连接在一起。另外，在杂脂环中的任何氮可以被季铵化。杂脂环基或杂脂环基团可以是未取代的或取代的。这种“杂脂环”或“杂脂环基”的实例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、pyrrolidione、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑烷、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砜、硫代吗啉砜及它们的苯并稠合类似物(例如、苯并咪唑烷酮、四氢喹啉、3,4-亚甲基二氧基苯基)。

[0071] 如本文所用，“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基连接的作为取代基的芳基。芳烷基的低级亚烷基和芳基可以被取代或未被取代。实例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0072] 如本文所用，“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基连接的作为取代基的杂芳基。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基可以被取代或未被取代。实例包括但不限于2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噁唑基烷基和咪唑基烷基，以及它们的苯并稠合类似物。

[0073] “(杂脂环基)烷基”是经由低级亚烷基连接的作为取代基的杂环基或杂脂环基。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环或杂环基可以是取代的或未取代的。实例包括但不限

于四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、(哌啶-4-基)乙基、(哌啶-4-基)丙基、(四氢-2H-噻喃-4-基)甲基和(1,3-噻嗪烷-4-基)甲基。

[0074] “低级亚烷基”是直链的-CH_2-连接基团(tethering group),形成键以经由其末端碳原子连接分子片段。实例包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)和亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)。低级亚烷基可以通过用“取代的”定义下列出的取代基替换低级亚烷基的一个或多个氢而被取代。

[0075] 本文所述的胺配体可以是单齿或多齿的,并包括单胺、二胺和三胺部分。单胺可以具有为$N(R_b)_2$的式,并且示例性的单胺包括但不限于二烷基单胺(例如二-ra-丁胺或DBA)和三烷基单胺(例如N,N-二甲基丁胺或DMBA)。合适的二烷基单胺包括二甲胺、二-ra-丙胺、二-ra-丁胺、二仲丁胺、二叔丁胺、二戊胺、二己胺、二辛胺、二癸胺、二苄胺、甲基乙胺、甲基丁胺、二环己胺、N-苯基乙醇胺、N-(对甲基)苯基乙醇胺、N-(2,6-二甲基)苯基乙醇胺、N-(对-氯)苯基乙醇胺、N-乙基苯胺、N-丁基苯胺、N-甲基-2-甲基苯胺、N-甲基-2,6-二甲基苯胺、二苯胺等,以及它们的组合。合适的三烷基单胺包括三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、丁基二甲胺、苯基二乙胺等,以及它们的组合。二胺可以具有为$(R^b)_2N-R^a-N(R^b)_2$的式,并且示例性的二胺可以包括亚烷基二胺,例如N,N’-二-ieri-丁基乙二胺或DBEDA。三胺是指具有三个胺部分的有机分子,包括但不限于二亚乙基三胺(DETA)、盐酸胍、四甲基胍等。对于单胺和二胺的式二者,R^a是取代或未取代的二价残基;并且每个R^b独立地为氢、C_1-C_8烷基或C_{6-10}芳基。在上式的一些实例中,两个或三个脂肪族碳原子形成在两个二胺氮原子之间的最紧密的连接。具体的亚烷基二胺配体包括其中R^a是二亚甲基(-CH_2CH_2-)或三亚甲基(-$CH_2CH_2CH_2$-)的那些。R^b可以独立地为氢、甲基、丙基、异丙基、丁基或C_4-C_8α-叔烷基。在一些实施方案中,二胺可以是乙二胺。在一些实施方案中,三胺可以是二亚乙基三胺。

[0076] 亚烷基二胺配体可以是单齿或多齿的,并且实例包括N,N,N’,N’-四甲基乙二胺(TMED)、N,N’-二叔丁基乙二胺(DBEDA)、N,N,N’,N’-四甲基-1,3-二氨基丙烷(TMPD)、N-甲基-1,3-二氨基丙烷、N,N’-二甲基-1,3-二氨基丙烷、N,N,N’-三甲基-1,3-二氨基丙烷、N-乙基-1,3-二氨基丙烷、N-甲基-1,4-二氨基丁烷、N,N’-二甲基-1,4-二氨基丁烷、N,N,N’-三甲基-1,4-二氨基丁烷、N,N,N’,N’-四甲基-1,4-二氨基丁烷、N,N,N’,N’-四甲基-1,5-二氨基戊烷及其组合。在一些实施方案中,胺配体选自二-ra-丁胺(DBA)、N,N-二甲基丁胺(DMBA)、N,N’-二叔丁基乙二胺(DBEDA)及其组合。

[0077] 本文描述的烯烃配体是单齿或多齿的,并且包括具有至少一个非芳香性碳-碳双键并且可以包括但不限于单烯烃和二烯烃的分子。烯烃配体的实例可以包括乙烯、丙烯、丁烯、己烯、癸烯、丁二烯等。

[0078] 本文所述的异腈配体是指具有至少一个-NC部分的分子,并且可以是单齿或多齿的,包括但不限于单异腈和二异腈配体。单异腈和二异腈的实例包括但不限于C_{1-10}烷基-NC和CN-R-NC,其中R为C_{1-10}亚烷基、叔丁基-NC、甲基-NC、PhP(O)$(OCH_2CH(t\text{-}Bu)NC)_2$、PhP(O)$(OCH_2CH(Bn)NC)_2$、PhP(O)$(OCH_2CH(i\text{-}Pr)NC)_2$、PhP(O)$(OCHCH_3CH(i\text{-}Pr)NC)_2$、PhP(O)$(OCH_2CH(CH_3)NC)_2$。另外的异腈配体可以参见Naik等人,Chem.Commun.,2010,46,4475-4477,将其全部内容通过引用并入本文。

[0079] 本文所述的腈配体是指具有至少一个-CN部分的分子,并且可以是单齿或多齿的,包括但不限于单异腈和二异腈配体。单异腈和二异腈的实例包括但不限于C_{1-10}烷基-CN和

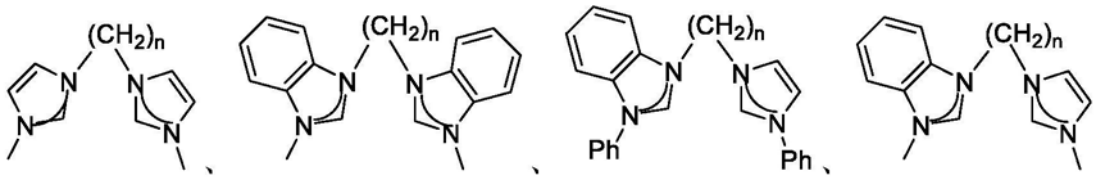
CN-R-CN、其中R是C_{1-10}亚烷基，乙腈、1,3,5-环己烷三甲腈、丙腈、丁腈、戊二腈、新戊腈、己腈、$(CH_2)_3CN$、$(CH_2)_4CN$、$(CH_2)_5CN$。另外的腈配体可以参见Lee等人，Inorganic and Nuclear Chemistry letters,v10,10(1974年10月)p.895-898,895-898，将其全部内容通过引用并入本文。

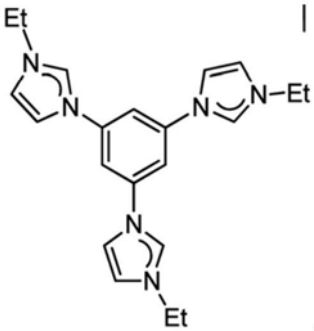
[0080] 本文所述的醚配体是指具有至少一个R-O-R部分的分子，其中每个R独立地为烷基或芳基，可以是单齿或多齿的，并且包括单醚、二醚和三醚配体。单醚、二醚、三醚和其它合适的醚的实例包括但不限于二甲醚、二乙醚、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲醚、聚乙二醇和茴香醚。

[0081] 本文所述的硫醚配体是指具有至少一个R-S-R部分的分子，其中每个R独立地为烷基或芳基，可以是单齿或多齿的，并且包括单硫醚、二硫醚和三硫醚配体。单硫醚、二硫醚和三硫醚的实例包括但不限于二甲基硫醚和甲基苯基硫醚。

[0082] 本文所述的亚胺配体是指具有至少一个碳氮双键部分的分子，可以是单齿或多齿的，并且包括单亚胺、二亚胺和三亚胺配体。亚胺配体的实例包括但不限于1,2-乙烷二亚胺、咪唑啉-2-亚胺、1,2-二酮亚胺、二甲基乙二肟、邻苯二胺、1,3-二酮亚胺和乙二醛-双(异亚丙基丙酮亚胺)。

[0083] 本文所述的卡宾配体是指具有至少一个二价碳原子的化合物，当不与金属配位时，所述碳原子的价电子层中仅有六个电子。该定义不限于由卡宾合成的金属-卡宾配合物，而是旨在解决与和金属结合的碳原子相关的轨道结构和电子分布。该定义认识到“卡宾”在与金属结合时在技术上可能不是二价的，但如果它与金属分离则它将是二价的。尽管通过首先合成卡宾、然后将其与金属结合来合成许多这样的化合物，但是该定义旨在涵盖通过其它方法合成的具有类似的轨道结构和电子构型的化合物。Lowry&Richardson，Mechanism and Theory in Organic Chemistry 256(Harper&Row,1976)以与本文使用的术语相一致的方式定义“卡宾”。本文所述的卡宾配体可以是单卡宾、二卡宾和三卡宾。卡宾配体的实例包括但不限于1,10-二甲基-3,30-亚甲基二咪唑啉-2,20-二亚基、1,10-二甲基-3,30-亚乙基二咪唑啉-2,20-二亚基、1,10-二甲基-3,30-亚丙基二咪唑啉-2,20-二亚基、1,10-二甲基-3,30-亚甲基二苯并咪唑啉-2,20-二亚基、1,10-二甲基-3,30-亚乙基二苯并咪唑啉-2,20-二亚基、1,10-二甲基3,30-亚丙基二苯并咪唑啉-2,20二亚基、

[0084] 

其中n为1、2或3，和  另外的卡宾配体可参见Huynh

。

[0085] 等人,Journal of Organometallic Chemistry,第69卷,21,(2011年10月),第3369-3375页和Maity等人,Chem.Commun.,2013,49,1011-101,将其全部内容通过引用并入本文。

[0086] 本文所述的吡啶配体是指具有至少一个吡啶环部分的分子,并且可以包括单吡啶、二吡啶和三吡啶配体。吡啶配体的实例包括但不限于2,2'-二吡啶和2,6-二(2-吡啶基)吡啶。

[0087] 本文所述的膦配体是指具有至少一个$P(R^4)_3$的分子,其中每个R^4独立地选自氢、任选取代的C_{1-15}烷基、任选取代的C_{3-8}环烷基、任选取代的C_{6-15}芳基和任选取代的4-10元杂芳基。膦配体可以包括单膦、双膦和三膦。合适的膦配体的实例可以包括但不限于PH_3、三甲基膦、三苯基膦、甲基二苯基膦、三氟膦、三甲基亚磷酸酯、三苯基亚磷酸酯、三环己基膦、二甲基膦基甲烷(dmpm)、二甲基膦基乙烷(dmpe)、PROPHOS、PAMP、DIPAMP、DIOP、DuPHOS、$P(tBu)_2Ph$、1,2-双(二苯基膦基)乙烷(dppe)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf)、4-(叔丁基)-2-(二异丙基膦烷基)-1H-咪唑、$P(t-Bu)_2(C_6H_5)$。

[0088] 如本文所用的,取代的基团衍生自未取代的母基团,其中已经存在一个或多个氢原子与另一个原子或基团的交换。除非另有说明,否则当基团被认为是"取代的"时,意指该基团被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_7碳环基(被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基任选取代)、C_3-C_7-碳环基-C_1-C_6-烷基(被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基任选取代)、5-10元杂环基(被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基任选取代)、5-10元杂环基-C_1-C_6-烷基(被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基任选取代)、芳基(被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基任选取代)、芳基(C_1-C_6)烷基(被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基任选取代)、5-10元杂芳基(被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基任选取代)、5-10元杂芳基(C_1-C_6)烷基(被卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6卤代烷氧基任选取代)、卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基(C_1-C_6)烷基(即、醚)、芳氧基、氢硫基(巯基)、卤代(C_1-C_6)烷基(如-CF_3)、卤代(C_1-C_6)烷氧基(如-OCF_3)、C_1-C_6烷硫基、芳硫基、氨基、氨基(C_1-C_6)烷基、硝基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、酰基、氰基、异氰酸基、硫氰酸根、异硫氰酸根、亚磺酰基、磺酰基和氧代(=O)。无论在何处基团被描述为"取代的",则该基团可以被上述取代基取代。

[0089] 在一些实施方案中,取代的基团分别被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自C_1-C_4烷基、氨基、羟基和卤素。

[0090] 应理解,某些基团命名惯例可以包括单基或双基,这取决于上下文。例如,当取代基需要两个连接点与分子的其余部分连接时,应理解取代基是双基。例如,被确定为需要两个连接点的烷基的取代基包括双基,如-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-等。其它基团命名惯例清楚地表明该基团是双基,例如"亚烷基"或"亚烯基"。

[0091] 如本文所用的,术语"多不饱和脂质"是指在其疏水性尾部含有一个或多个不饱和键、例如双键或叁键的脂质。这里的多不饱和脂质可以是多不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸

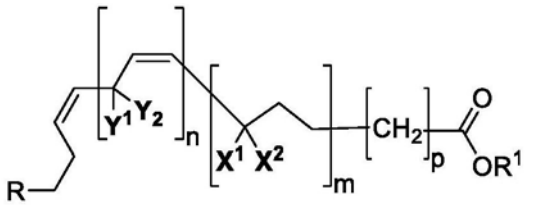
酯、多不饱和脂肪酸硫酯、多不饱和脂肪酸酰胺、多不饱和脂肪酸模拟物或多不饱和脂肪酸前药。

[0092] 如本文所用的，术语“单-烯丙基位点”是指多不饱和脂质(例如多不饱和脂肪酸或其酯)的位置，该位置对应于仅与一个乙烯基连接并且不与两个或更多个乙烯基相邻的亚甲基。例如，(9Z,12Z)-9,12-十八碳二烯酸(亚油酸)中的单-烯丙基位点包括在碳8和碳14位的亚甲基。

[0093] 如本文所用的，术语“双-烯丙基位点”是指多不饱和脂质(例如多不饱和脂肪酸或其酯)的位置，该位置对应于1,4-二烯体系的亚甲基。在一个或多个双烯丙基位置具有氘的多不饱和脂质的实例包括但不限于11,11-二氘代-顺式,顺式-9,12-十八碳二烯酸(11,11-二氘代-(9Z,12Z)-9,12-十八碳二烯酸;D2-LA)；和11,11,14,14-四氘代-顺式,顺式,顺式-9,12,15-十八碳三烯酸(11,11,14,14-四氘代-(9Z,12Z,15Z)-9,12,15-十八碳三烯酸;D4-ALA)。

[0094] 如本文所用的，术语“前-双-烯丙基位置”是指在去饱和时变为双-烯丙基位置的亚甲基。在前体PUFA中不是双-烯丙基的一些位点在生化转化时将变成双-烯丙基。除了氘化之外，前-双-烯丙基位置还可以被碳-13增强，碳-13的同位素丰度水平高于天然存在的丰度水平。例如，除了现有的双-烯丙基位置之外，前-双-烯丙基位置还可以通过同位素取代来增强，如下面式(2)中所示，其中R^1是烷基、阳离子或H;m＝1-10;n＝1-5;和p＝1-10。在式(2)中，X原子的位置表示前-双-烯丙基位置，而Y原子的位置表示双-烯丙基位置，并且X^1、X^2、Y^1或Y^2原子中的一个或多个可以是氘原子。

[0095]

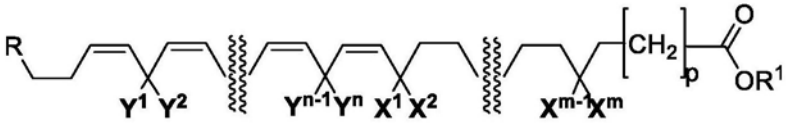


(2)

R=H、C_3H_7; R^1=H、烷基或阳离子; Y^1 和 Y^2=H 或 D; X^1 和 X^2=H 或 D

[0096] 具有双-烯丙基和前-双-烯丙基位置的化合物的另一个实例如式(3)中所示，其中Y^1-Y^n对和/或X^1-X^m对中的任何一对分别代表PUFA的双烯丙基位置和前-双-烯丙基位置，这些位置可以包含氘原子。

[0097]



(3)

R=H、C_3H_7; R^1=H、烷基或阳离子; Y^1 至 Y^n=H 或 D; X^1 至 X^m=H 或 D; m=1-10; n=1-6; 以及 p=1-10

[0098] 应理解，在本文所述的任何的具有一个或多个手性中心的化合物中，如果未明确指出绝对立体化学，则每个中心可独立地为R-构型或S-构型或其混合物。因此，本文提供的化合物可以是对映体纯的、对映体富集的，或可以是立体异构体混合物，并且包括所有的非对映体形式和对映体形式。此外，应理解，在本文所述的任何的具有一个或多个双键的化合物中，所述双键产生可被定义为E或Z的几何异构体，每个双键可独立地为E或Z或其混合物。如果需要，通过诸如立体选择性合成和/或通过手性色谱柱分离立体异构体的方法来获得

立体异构体。

[0099] 同样，应理解在所述的任何化合物中，也旨在包括所有的互变异构形式。

[0100] 如本文所用的，术语“硫酯”是指其中羧酸和硫醇基通过酯键连接或其中羰基碳与硫原子形成共价键的结构-COSR，其中R可以包括氢、C_{1-30}烷基(支链或直链的)和任选取代的C_{6-10}芳基、杂芳基、环状或杂环状结构。“多不饱和脂肪酸硫酯”是指结构P-COSR，其中P是本文所述的多不饱和脂肪酸。

[0101] 如本文所用的，术语“酰胺”是指含有与羰基或硫代羰基的碳键合的氮原子的化合物或部分，例如含有-C(O)NR^1R^2或-S(O)N NR^1R^2的化合物，其中R^1和R^2可独立地为C_{1-30}烷基(支链或直链的)、任选取代的C_{6-10}芳基、杂芳基、环状、杂环基或C_{1-20}羟基烷基。“多不饱和脂肪酸酰胺”是指其中酰胺基团通过羰基部分的碳与本文所述的多不饱和脂肪酸连接的结构。

[0102] 如本文所用的，术语“前药”是指在体内经历代谢性活化以产生活性药物的前体化合物。众所周知，羧酸可以转化为酯和各种其它官能团以增强药代动力学，如吸收、分布、代谢和排泄。众所周知，酯是羧酸的前药形式，其通过醇(或其化学等价物)与羧酸(或其化学等价物)的缩合形成。在一些实施方案中，用于并入PUFA的前药中的醇(或其化学等价物)包括药学上可接受的醇或在代谢时产生药学上可接受的醇的化学品。这些醇包括但不限于丙二醇，乙醇，异丙醇，2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(Transcutol®，Gattefosse，Westwood，N.J.07675)，苯甲醇，甘油，聚乙二醇200，聚乙二醇300或聚乙二醇400；聚氧乙烯蓖麻油衍生物(例如，聚氧乙烯甘油三聚蓖麻酸酯或聚乙二醇35蓖麻油(Cremophor®EL，BASF Corp.)，聚氧乙烯甘油氧基硬脂酸酯(Cremophor®RH 40(聚乙二醇40氢化蓖麻油)或Cremophor®RH60(聚乙二醇60氢化蓖麻油)，BASF Corp.)；饱和的聚乙二醇化甘油酯(例如，Gelucire® 35/10、Gelucire® 44/14、Gelucire® 46/07、Gelucire® 50/13或Gelucire® 53/10，购自Gattefosse，Westwood，N.J.07675)；聚氧乙烯烷基醚(例如，cetomacrogol 1000)；聚氧乙烯硬脂酸酯(例如，PEG-6硬脂酸酯、PEG-8硬脂酸酯、聚乙二醇40硬脂酸酯NF、聚氧乙基50硬脂酸酯NF、PEG-12硬脂酸酯、PEG-20硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-12二硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯或PEG-150二硬脂酸酯)；油酸乙酯、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯；二甲基异山梨醇；N-甲基吡咯烷酮；石蜡；胆固醇；卵磷脂；栓剂基质；药学上可接受的蜡(例如，巴西棕榈蜡、黄蜡、白蜡、微晶蜡或乳化蜡)；药学上可接受的硅流体；脱水山梨糖醇脂肪酸酯(包括脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇油酸酯、脱水山梨糖醇棕榈酸酯或脱水山梨糖醇硬脂酸酯)；药学上可接受的饱和脂肪或药学上可接受的饱和油(例如，氢化蓖麻油(甘油基-tris-12-羟基硬脂酸酯)、十六烷基酯蜡(具有约43℃-47℃的熔点范围的主要是C14-C18饱和脂肪酸的C14-C18饱和酯的混合物)，或单硬脂酸甘油酯)。

[0103] 在一些实施方案中，脂肪酸前药由酯P-B表示，其中基团P是PUFA，基团B是生物学上可接受的分子。因此，酯P-B的裂解产生PUFA和生物学上可接受的分子。这种裂解可以被酸、碱、氧化剂和/或还原剂诱导。生物学上可接受的分子的实例包括但不限于营养材料、肽、氨基酸、蛋白质、碳水化合物(包括单糖、二糖、多糖、糖胺聚糖和寡糖)、核苷酸、核苷、脂质(包括单-、双-和三取代的甘油、甘油磷脂、鞘脂和类固醇)。在一些实施方案中，用于并入

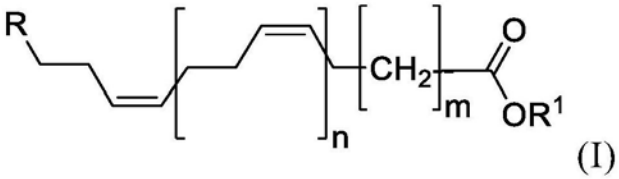
PUFA的前药中的醇(或其化学等价物)包括多元醇,例如二醇、三醇、四醇、五醇等。醇的实例包括甲基、乙基、异丙基和其它烷基醇。多元醇的实例包括乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇、甲基丙二醇、乙氧基二甘醇、己二醇、二丙二醇甘油和碳水化合物。由多元醇和PUFA形成的酯可以是单酯、二酯、三酯等。在一些实施方案中,多重酯化的多元醇用相同的PUFA酯化。在其它实施方案中,多重酯化的多元醇用不同的PUFA酯化。在一些实施方案中,不同的PUFA以相同的方式稳定。在其它实施方案中,不同的PUFA以不同的方式稳定(例如在一个PUFA中的氘取代和在另一个PUFA中的^{13}C取代)。在一些实施方案中,一个或多个PUFA是ω-3脂肪酸,并且一个或多个PUFA是ω-6脂肪酸。在一些实施方案中,酯是乙酯。在一些实施方案中,酯是甘油单酯,甘油二酯或甘油三酯。

[0104] 还预期将PUFA和/或PUFA模拟物和/或PUFA前药配制成用于实施方案中的盐可能是有用的。例如,使用盐的形成作为调整药物化合物的性质的手段是众所周知的。参见Stahl et al.,Handbook of pharmaceutical salts:Properties,selection and use(2002)Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA;Gould,Salt selection for basic drugs,Int.J.Pharm.(1986),33:201-217。盐的形成可用于增加或降低溶解度,改善稳定性或毒性,以及降低药物产品的吸湿性。

[0105] 将PUFA和/或PUFA酯和/或PUFA模拟物和/或PUFA前药配制为盐可包括本文所述的任何PUFA盐。

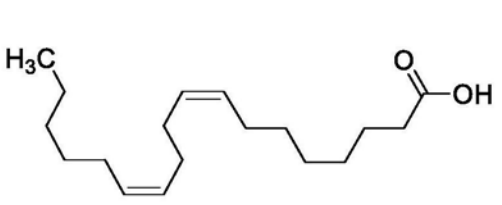
[0106] 如本文所用的,术语“多不饱和脂肪酸模拟物”是指在结构上与天然存在的多不饱和脂肪酸相似但是非-同位素修饰以防止在双-烯丙基位置夺氢的化合物。可以使用各种方法来非同位素修饰多不饱和脂肪酸以产生多不饱和脂肪酸模拟物,并且实例包括但不限于移动不饱和键以消除一个或多个双烯丙基位置,用氧或硫替换在双烯丙基位置处的至少一个碳原子,用烷基替换在双烯丙基位置处的至少一个氢原子,用环烷基替换在双烯丙基位置处的氢原子,以及用环烷基替换至少一个双键。

[0107] 在一些实施方案中,通过移动不饱和键以消除一个或多个双烯丙基位置来实现非同位素修饰。多不饱和脂肪酸可具有式(I)的结构:

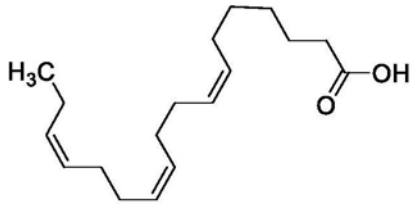
[0108] 

(I)

[0109] 其中R是H或C_{1-10}烷基,R^1是H或C_{1-10}烷基,n是1-4,且m是1-12。在一些实施方案中,R^1可以是$-C_3H_7$。多不饱和脂肪酸模拟物的实例包括但不限于:

[0110] 

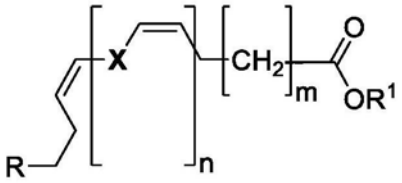
十八碳-8,12-二烯酸



和 十八碳-7,11,15-三烯酸 。

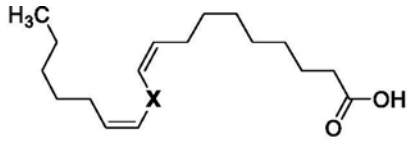
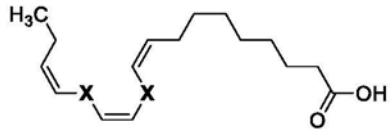
[0111] 在一些实施方案中,通过用氧或硫替换在双烯丙基位置处的至少一个碳原子来实

现非同位素修饰。多不饱和脂肪酸可具有式(II)的结构:

[0112] 

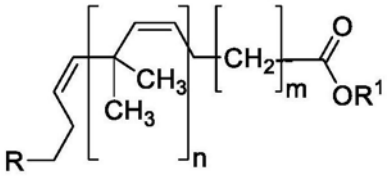
(II)

[0113] 其中R是H或C_{1-10}烷基,R^1是H或C_{1-10}烷基,X是O或S,n是1-4,且m是1-12。在一些实施方案中,R^1可以是-C_3H_7。多不饱和脂肪酸模拟物的实例包括但不限于:

[0114]  

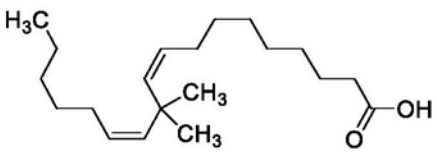
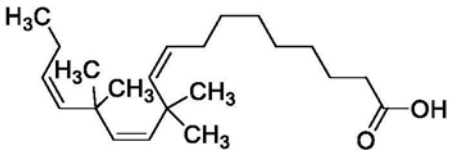
X=S: 10-庚-1-烯基硫烷基-癸-9-烯酸
X=O: 10-庚-1-烯基氧基-癸-9-烯酸 和 X=S: 10-(2-丁-1-烯基硫烷基-乙烯基硫烷基)-癸-9-烯酸
X=O: 10-(2-丁-1-烯基氧基-乙烯基氧基)-癸-9-烯酸 。

[0115] 在一些实施方案中,通过用烷基替换在双烯丙基位置处的至少一个氢原子来实现非同位素修饰。多不饱和脂肪酸可具有式(III)的结构

[0116] 

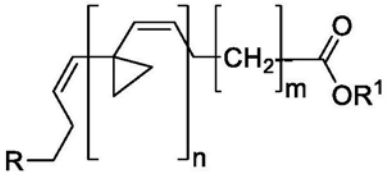
III

[0117] 其中R是H或C_{1-10}烷基,R^1是H或C_{1-10}烷基,X是O或S,n是1-4,且m是1-12。在一些实施方案中,R^1可以是-C_3H_7。多不饱和脂肪酸模拟物的实例包括但不限于:

[0118]  

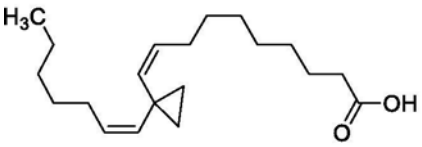
11,11-二甲基-十八碳-9,12-二烯酸 和 11,11,14,14-四甲基-十八碳-9,12,15-三烯酸 。

[0119] 在一些实施方案中,通过用环烷基替换在双烯丙基位置处的氢原子来实现非同位素修饰。多不饱和脂肪酸可具有式(IV)的结构:

[0120] 

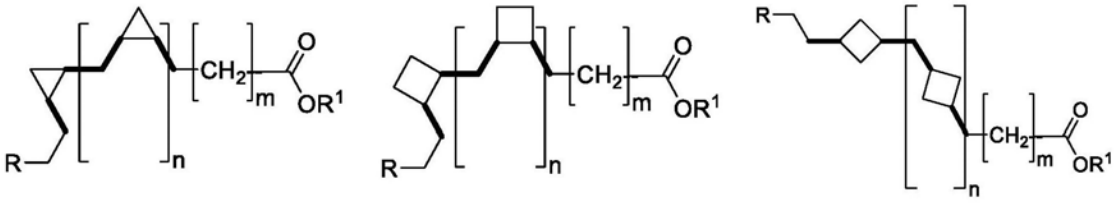
(IV)

[0121] 其中R是H或C_{1-10}烷基,R^1是H或C_{1-10}烷基,n是1-5,且m是1-12。在一些实施方案中,R^1可以是-C_3H_7。多不饱和脂肪酸模拟物的实例包括但不限于:

[0122]  

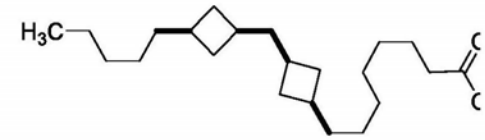
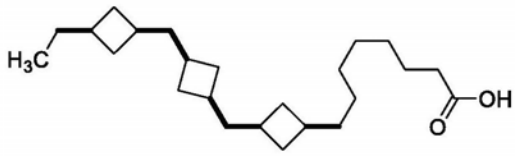
10-(1-庚-1-烯基-环丙基)-癸-9-烯酸 和 10-{1-[2-(1-丁-1-烯基-环丙基)-乙烯基]-环丙基}-癸-9-烯酸。

[0123] 在一些实施方案中，通过用环烷基替换至少一个双键来实现非同位素修饰。多不饱和脂肪酸可具有式(V)、(VI)或(VII)的结构

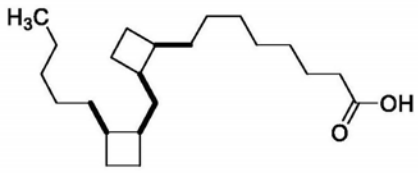
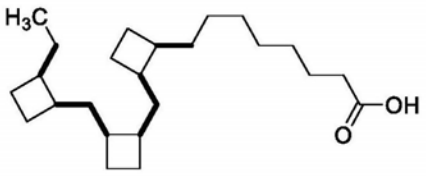
[0124] 

(V) (VI) (VII)

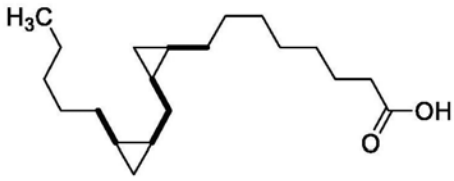
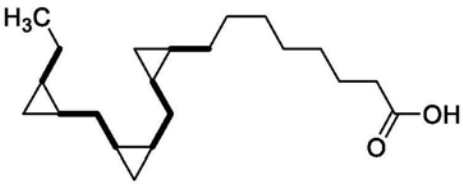
[0125] 其中R是H或C_{1-10}烷基，R^1是H或C_{1-10}烷基，n是1-5，且m是1-12。在一些实施方案中，R^1可以是-C_3H_7。多不饱和脂肪酸模拟物的实例包括但不限于：

[0126]  

8-[3-(3-戊基-环丁基甲基)-环丁基]-辛酸、8-{3-[3-(3-乙基-环丁基甲基)-环丁基甲基]-环丁基}-辛酸、

8-[2-(2-戊基-环丁基甲基)-环丁基]-辛酸、8-{2-[2-(2-乙基-环丁基甲基)-环丁基甲基]-环丁基}-辛酸、

[0127]  

8-[2-(2-戊基-环丙基甲基)-环丙基]-辛酸、8-{2-[2-(2-乙基-环丙基甲基)-环丙基甲基]-环丙基}-辛酸。

[0128] 如本文所用的，“主要地”是指约40％以上。在一个实施方案中，主要地是指大于约40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％。在一个实施方案中，主要地是指约40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％。在一个实施方案中，主要地是指约50％-98％、55％-98％、60％-98％、70％-98％、50％-95％、55％-95％、60％-95％或70％-95％。例如，“在双烯丙基位点主要具有同

位素”意味着在双烯丙基位点处同位素修饰的量大于约40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％。在另一实施方案中，“在一个或多个烯丙基位点主要具有同位素”意味着在烯丙基位点处同位素修饰的量大于约40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％。

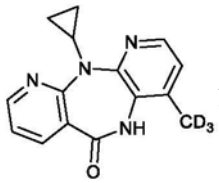
[0129] 如本文所用的，“个体”是指人或非人的哺乳动物，例如狗、猫、小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、山羊、非人的灵长类动物或鸟，例如鸡，以及任何其它脊椎动物或无脊椎动物。

[0130] 术语“哺乳动物”以其通常的生物学意义使用。因此，它具体包括但不限于灵长类动物，包括类人猿(黑猩猩、猿猴、猴子)和人、牛、马、绵羊、山羊、猪、兔、狗、猫、啮齿动物、大鼠、小鼠、豚鼠等等。

[0131] 本文所用的“有效量”或“治疗有效量”是指在一定程度上有效缓解或降低疾病或病况的一种或多种症状的发作的可能性并包括治愈疾病或病况的治疗剂的量。“治愈”意味着消除疾病或病况的症状；然而，即使在获得治愈后(例如广泛的组织损伤)，也可能存在某些长期或永久的影响。

[0132] 如本文所用的，“治疗”(“treat”、“treatment”或“treating”)是指将化合物或药物组合物施用于个体以用于预防和/或治疗目的。术语“预防性治疗”是指治疗尚未表现出疾病或病况的症状但对特定的疾病或病况易感或处于特定的疾病或病况的风险中的个体，由此治疗降低了患者会发展疾病或病况的可能性。术语“治疗性治疗”是指对已经患有疾病或病况的个体施用治疗。

[0133] 涉及用氢的较重同位素氘(^{2}H或D)替代氢(^{1}H)的氘化(或H/D交换)的过程可用于核磁共振(NMR)光谱学、质谱、聚合物科学等。另外，选择性氘化可以是制药工业中关于药物设计、开发和发现的工具，因为某一药物的代谢途径可能受H/D交换的显着影响。然后，这可以用于例如减少给药的剂量，因为可能延长药物的生物半衰期。此外，某些药物和生物分子也面临着降解代谢途径，这导致可能通过特定的H/D交换过程来避免的破坏性副作用。例如，由用于治疗HIV感染的奈韦拉平(维乐命®(Viramune®))引起的人的皮疹和肝毒性可通过选择性氘化该药物而减轻。多不饱和脂肪酸(PUFA)(在每个细胞和一些细胞器(亚细胞部分)的膜中发现的分子)的有害代谢途径与许多神经系统疾病如帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、弗里德赖希氏共济失调等有关。PUFA中有害的代谢途径通常由基于自由基的分子(自由基含有自由的电子)诱导，其在正常的细胞耗氧过程中不断产生。然后，这些非常具有反应性的自由基物质攻击并裂解PUFA中的特定的C-H键，对这些生物分子造成不可挽回的损害，这可以通过选择性的H/D或H/T交换来阻止。基于选择性氘化的PUFA的药物，其先前显示出没有严重的副作用，可用于治疗弗里德赖希氏共济失调。对于许多其它潜在的药物，在目标双烯丙基(在两个烯烃片段之间发现的CH_2基团)位置处的PUFA的选择性氘化已受限于广泛的合成程序(或全合成)，这些程序在工业规模上可能在经济上和实际上都不可行。因此，选择性和催化的H/D或H/T交换过程的开发(优选通过基于过渡金属的配合物实施)对于这些生物学上重要的分子的进一步探索和商业可用性将是有重大价值的。

[0134]  氘化的奈韦拉平

[0135] 用于本文所述方法的基于过渡金属的催化剂和其它试剂可包括在如下文献中描述的催化剂和试剂:J.W.Faller,H.Felkin,Organometallics 1985,4,1487;J.W.Faller,C.J.Smart,Organometallics1989,8,602;B.Rybtchinski,R.Cohen,Y.Ben-David,J.M.L.Martin,D.Milstein,J.Am.Chem.Soc.2003,125,11041;R.Corberán,M.Sanaú,E.Peris,J.Am.Chem.Soc.2006,128,3974;S.K.S.Tse,P.Xue,Z.Lin,G.Jia,Adv.Synth.Catal.2010,352,1512;A.Di Giuseppe,R.Castarlenas,J.J.Pérez-Torrente,F.J.Lahoz,V.Polo,L.A.Oro,Angew.Chem.Int.Ed.2011,50,3938;M.Hatano,T.Nishimura,H.Yorimitsu,Org.Lett.2016,18,3674;S.H.Lee,S.I.Gorelsky,G.I.Nikonov,Organometallics 2013,32,6599;G.Erdogan and D.B.Grotjahn,J.Am.Chem.Soc.2009,131,10354;G.Erdogan and D.B.Grotjahn,Top Catal.2010,53,1055;M.Yung,M.B.Skaddan,R.G.Bergman,J.Am.Chem.Soc.2004,126,13033;M.H.G.Prechtl,M.Hölscher,Y.Ben-David,N.Theyssen,R.Loschen,D.Milstein,W.Leitner,Angew.Chem.Int.Ed.2007,46,2269;T.Kurita,K.Hattori,S.Seki,T.Mizumoto,F.Aoki,Y.Yamada,K.Ikawa,T.Maegawa,Y.Monguchi,H.Sajiki,Chem.Eur.J.2008,14,664;Y.Feng,B.Jiang,P.A.Boyle,E.A.Ison,Organometallics 2010,29,2857;S.K.S.Tse,P.Xue,C.W.S.Lau,H.H.Y.Sung,I.D.Williams,G.Jia,Chem.Eur.J.2011,17,13918;E.Khaskin,D.Milstein,ACS Catal.2013,3,448;每一篇通过引用将其整体并入本文。

[0136] 另外合适的过渡金属催化剂可包括在如下文献中描述的那些催化剂:D.B.Grotjahn,C.R.Larsen,J.L.Gustafson,R.Nair,A.Sharma,J.Am.Chem.Soc.2007,129,9592;J.Tao,F.Sun,T.Fang,J.Organomet.Chem.2012,698,1;Atzrodt,V.Derdau,T.Fey,J.Zimmermann,Angew.Chem.Int.Ed.2007,46,7744.b)T.Junk,W.J.Catallo,Chem.Soc.Rev.1997,26,401;L.Neubert,D.Michalik,S.Bähn,S.Imm,H.Neumann,J.Atzrodt,V.Derdau,W.Holla,M.Beller,J.Am.Chem.Soc.2012,134,12239;T.G.Grant,J.Med.Chem.2014,57,3595;R.P.Yu,D.Hesk,N.Rivera,I.Pelczer,P.J.Chirik,Nature 2016,529,195;全部通过引用将其整体并入本文。

[0137] 已经通过6步合成将亚油酸(产生诸如花生四烯酸等更高级同系物的ω-6必需PUFA)成功地制备为11,11-D2-衍生物(美国专利申请号12/916347)。本文描述了合成同位素修饰的1,4-二烯(如PUFA)的方法。

[0138] 同位素修饰的1,4-二烯的合成:

[0139] 通过“直接交换”合成路线由未修饰的1,4-二烯体系制备在双烯丙基位置同位素修饰的1,4-二烯体系代表了制备在双烯丙基位置具有同位素修饰的化合物的有效方法。然而,用碱提取双烯丙基氢,用D_2O淬灭所得自由基,然后重复该过程以替代第二个双烯丙基氢将由于1,4-二烯的固有倾向(intrinsic propensity)而不可避免地导致双键位移,以便从双烯丙基位置提取氢时重排成共轭的1,3-二烯。因此需要“更温和”的方法,即,不会导致

双键重排的方法。

[0140] 已知一些过渡金属削弱C-H(碳-氢)键。例如,铂配合物可以将铂原子插入C-H键中。然后所得有机金属化合物适于随后的衍生化以获得同位素标记的化合物。然而,使用铂作为过渡金属,例如采用Shilov系统(Chem.Rev.1997,97(8),2879-2932)可能不直接适用于某些化合物,例如PUFA,这是因为(1)相比于较弱的C-H键,Shilov系统优先活化较强的C-H键,和(2)铂配合物对双键具有反应性。

[0141] 在一些实施方案中,直接交换方法提供了在双烯丙基位置用一个或多个氘原子和/或一个或多个氚原子同位素修饰的1,4-二烯体系。这样的实施方案表示于图1中,其中R^1、R^2、R^3和R^4是C_a-C_b烷基、C_a-C_b烯基、C_a-C_b炔基、C_a-C_b环烷基、C_a-C_b环烯基、C_a-C_b环炔基、C_a-C_b碳环基、C_a-C_b杂环基、C_a-C_b杂芳基、C_a-C_b杂脂环基、C_a-C_b芳烷基、C_a-C_b杂芳烷基、C_a-C_b杂脂环基(烷基)或C_a-C_b低级亚烷基中的任何一种或多种,其中C_a-C_b中的“a”和“b”为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20中的任何一个或多个,以及Y为氘或氚。R^1、R^2、R^3和R^4中的每一个可以独立地为取代的或未取代的。

[0142] 在一些实施方案中,1,4-二烯体系的双-烯丙基位置通过用过渡金属和同位素源处理而被同位素修饰。在其它实施方案中,过渡金属是铑、铱、镍、铂、钯、铝、钛、锆、铪或钌中的任何一种或多种。在其它实施方案中,过渡金属是铑(II)金属或钌(III)金属。在其它实施方案中,过渡金属是二铑(II)或钌(III)并且使用配体。在其它实施方案中,过渡金属和配体是己内酰胺铑(II)配合物或氯化钌(III)配合物。在一些实施方案中,以催化量使用过渡金属。在其它实施方案中,以化学计量的量使用过渡金属。在一些实施方案中,使用助催化剂。在一些实施方案中,同位素源是D^-或T^-的源。在其它实施方案中,同位素源是氚化三丁基锡。

[0143] 在一些实施方案中,图2中从式1化合物至式2和式3化合物和/或从式2化合物至式3化合物的合成路线涉及通过中间体如式4-式6化合物的程序,其中R’独立地选自C_a-C_b烷基、C_a-C_b烯基、C_a-C_b炔基、C_a-C_b环烷基、C_a-C_b环烯基、C_a-C_b环炔基、C_a-C_b碳环基、C_a-C_b杂环基、C_a-C_b杂芳基、C_a-C_b杂脂环基、C_a-C_b芳烷基、C_a-C_b杂芳烷基、C_a-C_b杂脂环基(烷基)或C_a-C_b低级亚烷基,其中C_a-C_b中的“a”和“b”为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20中的任何一个或多个。这样的技术方案以示意图表示于图2中,其中R^1、R^2、R^3、R^4和Y已先前被定义。

[0144] 在图2的反应(a)中,采用被称为“烯丙基氧化”的方法的改编本由式1化合物得到式5化合物(参见Catino AJ et al,JACS2004;126:13622;Choi H.et al Org.Lett.2007;9:5349;和美国专利第6,369,247号,其公开内容通过引用以其整体并入本文)。在过渡金属和有机过氧化物的存在下,氧化式1化合物容易得到式5的有机过氧化物。在一些实施方案中,过渡金属是铑、铱、镍、铂、钯、铝、钛、锆、铪或钌中的任何一种或多种。在其它实施方案中,过渡金属是铑(II)金属或钌(III)金属。在其它实施方案中,过渡金属是二铑(II)或钌(III)并且使用配体。在其它实施方案中,过渡金属和配体是己内酰胺铑(II)配合物或氯化钌(III)配合物。在一些实施方案中,以催化量使用过渡金属。在其它实施方案中,以化学计量的量使用过渡金属。

[0145] 许多有机过氧化物可用于本文所述的实施方案中。在一些实施方案中,这些有机过氧化物包括C_a-C_b烷基过氧化物、C_a-C_b烯基过氧化物、C_a-C_b炔基过氧化物、C_a-C_b环烷基过

氧化物、C_a-C_b环烯基过氧化物、C_a-C_b环炔基过氧化物、C_a-C_b碳环基过氧化物、C_a-C_b杂环基过氧化物、C_a-C_b杂芳基过氧化物、C_a-C_b杂脂环基过氧化物、C_a-C_b芳烷基过氧化物、C_a-C_b杂芳烷基过氧化物、C_a-C_b杂脂环基(烷基)过氧化物或C_a-C_b低级亚烷基过氧化物,其中C_a-C_b中的"a"和"b"为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20中的任何一个或多个。在其它实施方案中,有机过氧化物是TBHP。

[0146] 在图2中,式5化合物代表用于在1,4-二烯体系的双烯丙基位置引入氘和/或氚的通用中间体。可以还原式5化合物以得到在双烯丙基位置具有醇的式6化合物。有机过氧化物的这种还原可以用多种条件实现,所述条件包括但不限于氢和催化剂;$LiAlH_4$、Na于醇中;锌于乙酸中;CuCl;膦,如三苯基膦和三丁基膦;H_2NCSNH_2;$NaBH_4$;SmI_2;和铝汞齐(参见,例如Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed.,第1073-1075页及其中引用的所有文献,所有文献均通过引用并入本文)。

[0147] 在图2中,式6化合物还代表了用于在1,4-二烯体系的双烯丙基位置引入氘和/或氚的通用中间体。可以使用多种方法(反应c)还原式6化合物以提供式2化合物,所述方法包括但不限于氘化三丁基锡脱氧(Watanabe Y et al,Tet.Let.1986;27:5385);$LiBDEt_3$(J.Organomet.Chem.1978;156,1,171;ibid.1976;41:18,3064);Zn/NaI(Tet.Lett.1976;37:3325);DCC(Ber.1974;107:4,1353);硫缩醛(Tet.Lett.1991;32:49,7187)。重复图2中对于反应a、b和c的上文描述的步骤,可以用于将式2的单同位素修饰的化合物转化为式3的双同位素修饰的化合物。

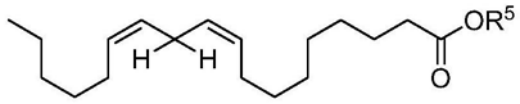
[0148] 或者,可以将式6化合物进一步氧化,得到具有双烯丙基羰基的式4化合物(反应d)。这种氧化可以用多种条件实现(参见例如Comprehensive Organic Transformations,2nd Ed.,第1234-1250页及其中引用的文献,所有这些文献都通过引用并入本文)。可以使用多种反应条件将式4化合物中存在的羰基进一步还原为氘代亚甲基,$-CD_2-$,所述条件包括但不限于Wolff-Kishner反应(参见,例如Furrow ME et al.,JACS 2004;126:5436,将其通过引用并入本文)。

[0149] 也可以使用过渡金属直接解决1,4-二烯体系(例如上述式1和式2化合物中存在的体系)的双烯丙基位点。过渡金属的这种应用由图2的反应表示。这种过渡金属的应用可涉及形成π-烯丙基配合物,并伴随插入同位素如氘和/或氚,而不重排双键。该过程的实施方案在图3中表示。

[0150] 在图3中,诸如式7化合物的过渡金属配合物包括含有氘原子的过渡金属配合物,如式8和式9化合物,其有助于将该1,4-二烯片段折叠成六元环体系。然后,可以通过与众所周知的苯中氘加扰(deuterium scrambling)方法类似的方法氘化在六元结构顶部的双烯丙基亚甲基。在一些实施方案中,M是铑、铱、镍、铂、钯、铝、钛、锆、铪或钌中的任何一种或多种。在其它实施方案中,M是铑(II)金属或钌(III)金属。在其它实施方案中,M是二铑(II)或钌(III)并且使用配体。在其它实施方案中,M是己内酰胺铑(II)配合物或氯化钌(III)配合物。在图3中,R^1、R^2、R^3、R^4和Y如上文所定义。

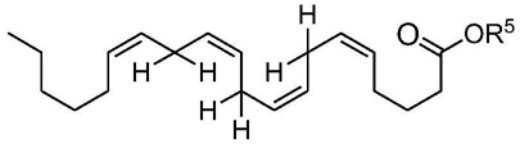
[0151] 同位素修饰的PUFA的合成:

[0152] 通过"直接交换"合成路线由未修饰的PUFA制备同位素修饰的PUFA可以如上文图1-图3中所述完成。在一些实施方案中,式1化合物选自以下化合物中的任何一个或多个:

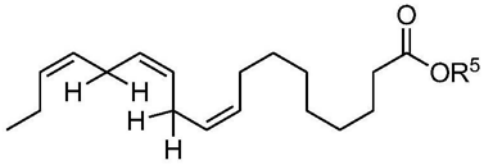


1A

[0153]



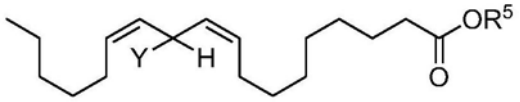
1B



1C

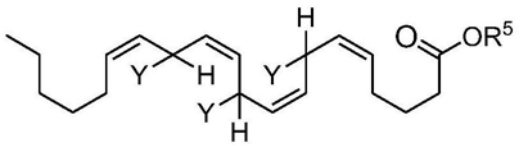
[0154] 在式1A至式1C化合物中，R^5是C_a-C_b烷基、C_a-C_b烯基、C_a-C_b炔基、C_a-C_b环烷基、C_a-C_b环烯基、C_a-C_b环炔基、C_a-C_b碳环基、C_a-C_b杂环基、C_a-C_b杂芳基、C_a-C_b杂脂环基、C_a-C_b芳烷基、C_a-C_b杂芳烷基、C_a-C_b杂脂环基(烷基)或C_a-C_b低级亚烷基、其中C_a-C_b中的“a”和“b”为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20中的任何一个或多个。在一些实施方案中，R^5为C_a-C_b烷基，其中C_a-C_b中的“a”和“b”为1、2、3、4或5中的任何一个或多个。

[0155] 在一些实施方案中，式2化合物选自以下化合物中的任何一个或多个：

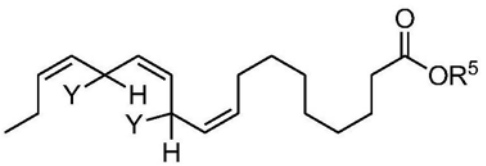


2A

[0156]



2B

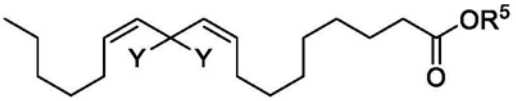


2C

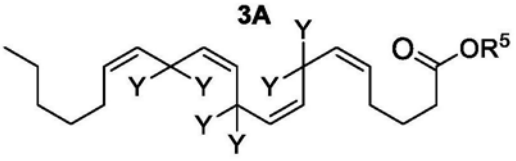
[0157] 在式2A至式2C化合物中，Y和R^5如先前所定义。

[0158] 在一些实施方案中，式3化合物选自以下化合物中的任何一个或多个：

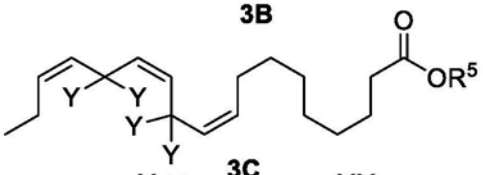
[0159]



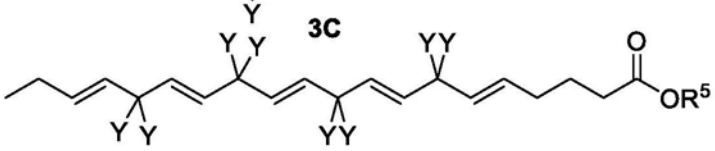
3A



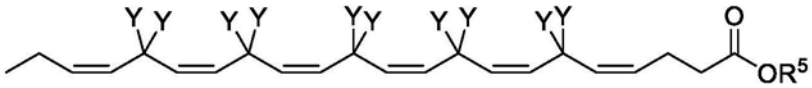
3B



3C



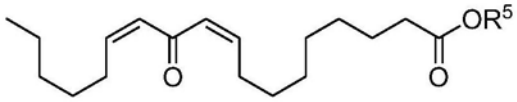
3D



3E

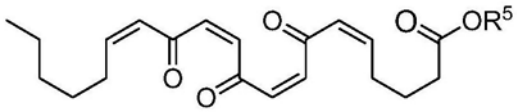
[0160] 在式3A至式3E化合物中，Y和R^5如先前所定义。

[0161] 在一些实施方案中，式4化合物选自以下化合物中的任何一个或多个：

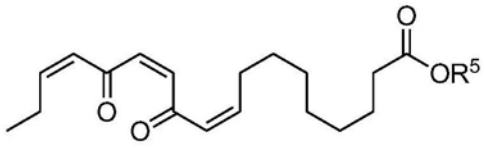


4A

[0162]



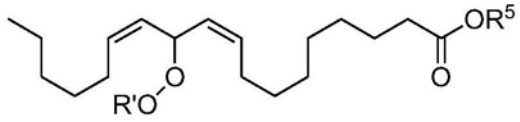
4B



4C

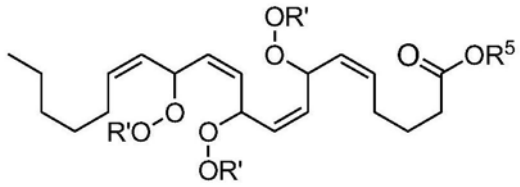
[0163] 在式4A至式4C化合物中，R^5如先前所定义。

[0164] 在一些实施方案中，式5化合物选自以下化合物中的任何一个或多个：

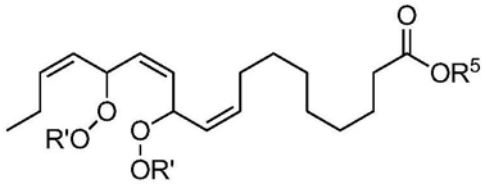


5A

[0165]



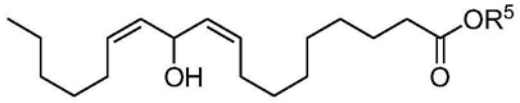
5B



5C

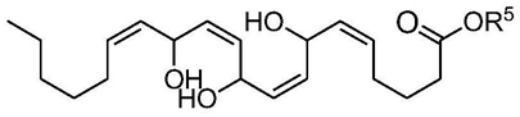
[0166] 在式5A至式5C化合物中,R’和R^5如先前所定义。

[0167] 在一些实施方案中,式6化合物选自以下化合物中的任何一个或多个:

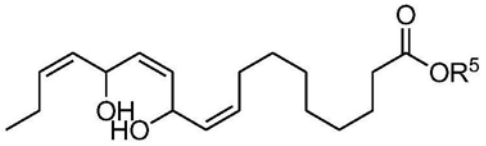


6A

[0168]



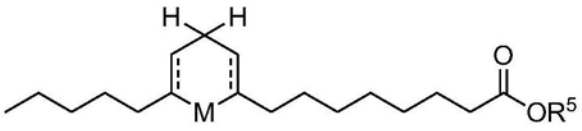
6B



6C

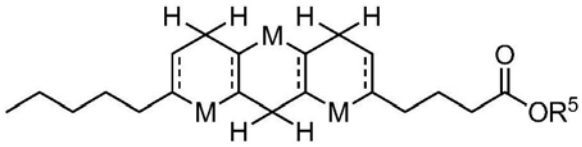
[0169] 在式6A至式6C化合物中,R^5如先前所定义。

[0170] 在一些实施方案中,式7化合物选自以下化合物中的任何一个或多个:

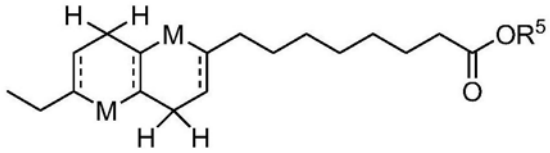


7A

[0171]



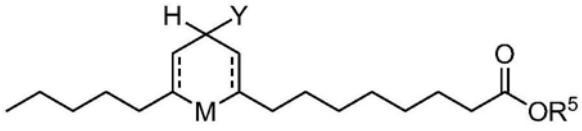
7B



7C

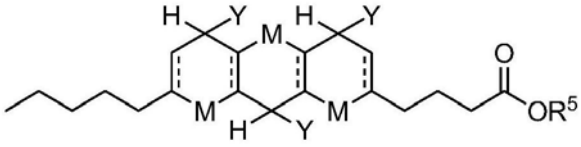
[0172] 在式7A至式7C化合物中，M和R^5如先前所定义。

[0173] 在一些实施方案中，式8化合物选自以下化合物中的任何一个或多个：

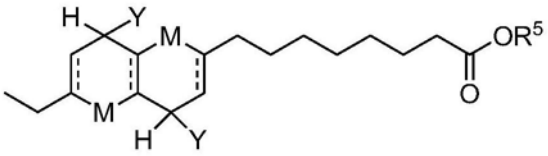


8A

[0174]



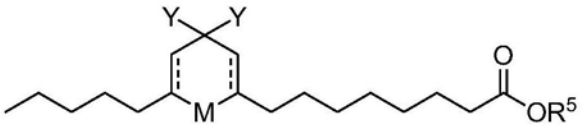
8B



8C

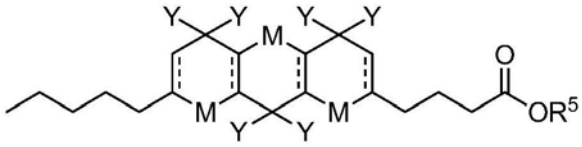
[0175] 在式8A至式8C化合物中，M、Y和R^5如先前所定义。

[0176] 在一些实施方案中，式9化合物选自以下化合物中的任何一个或多个：

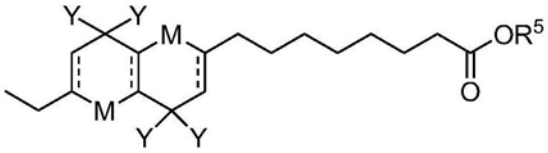


9A

[0177]



9B



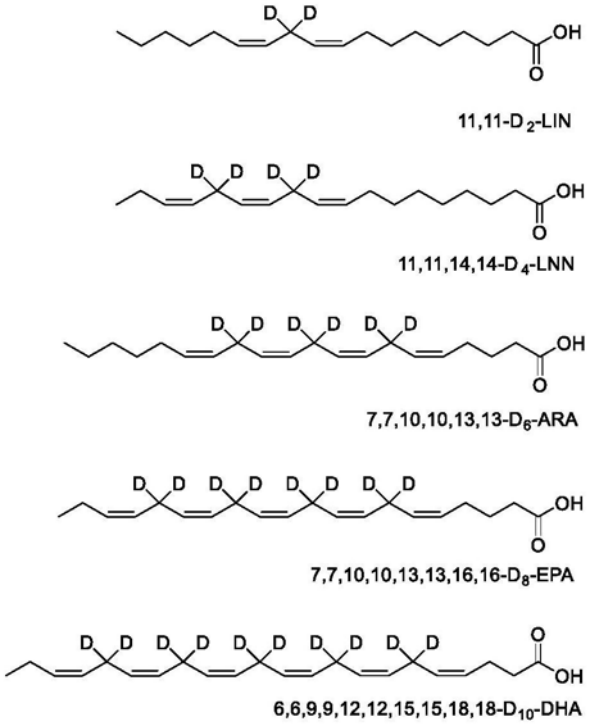
9C

[0178] 在式9A至式9C化合物中,M、Y和R^5如先前所定义。

[0179] 位点特异性同位素修饰的方法

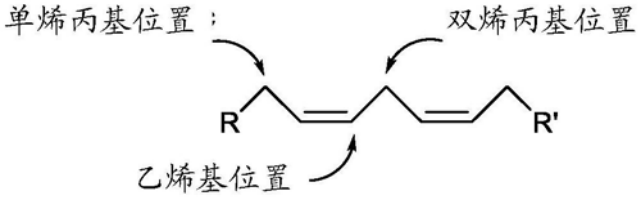
[0180] 可以通过全合成制备D-PUFA,由此简单的片段以逐步的方式被化学组装以产生所需的衍生物。可以使用该方法制备简单的D-PUFA,D_2-亚油酸(D_2-Lin)。然而,随着双键数目的增加,合成变得更加复杂和昂贵,产生更低的产率和更高水平的杂质。具有双键数大于2的D-PUFA,例如亚麻酸(LNN)、花生四烯酸(ARA)、二十碳五烯酸(EPA)和十二碳六烯酸(DHA)越来越难以生产。非常期望不需要纯化步骤的合成方法。但是对于双键数大于2,D-PUFA需要昂贵且耗时的色谱纯化步骤。对于双键数超过4的D-PUFA,基于经硝酸银浸渍的硅胶色谱法的纯化效率越来越低,使得全合成制造方法基本上不适当。本文所述的方法不仅实现了具有较少反应步骤的选择性和有效的同位素修饰,而且避免了昂贵且耗时的纯化步骤。

[0181]



[0182] 使用过渡金属作为催化剂的含有一个烯烃的分子的常规氘化通常具有问题，这包括主要是乙烯基位置(连接到双键碳原子的氢原子)被选择性地氘化。许多烯烃含有移动受限制的双键。线性(运动-不受限制的)烯烃的有限实例产生位置异构体，顺式-至-反式异构化总是伴随着氘化过程，并且没有关于涉及多不饱和烯烃的H/D交换的任何报道。不希望受任何理论的束缚，认为一些催化体系不足以在PUFA的双烯丙基位置进行目标H/D交换，因为这些分子的双键不仅处于顺式构型，而且它们被亚甲基分隔开(即，双-烯丙基位置；图1)。这种特定的烯烃排列在热力学上比在共轭构型中包含全部反式键的体系更不利。不希望受任何理论的束缚，认为如果催化体系要通过任何已描述的机理在双烯丙基位置实施选择性氘化，则需要防止“落入”这些热力学坑/陷阱中的聚烯烃；否则，目标H/D交换需要通过新的同位素修饰机制来实施。使用最便宜的氘源D_2O，通过市售的基于Ru的配合物在双烯丙基位点选择性并有效地氘化各种聚烯烃(包括PUFA)可以通过本文所述的方法实现。本文所述的同位素修饰可以在不存在热力学副产物(反式异构体和共轭烯烃)的情况下发生，其具有与已经确立的氘化多种有机底物的机理完全不同的机理。

[0183]



[0184] 可使用易于获得的同位素修饰剂(例如，D_2O作为氘源)，并通过基于过渡金属的催化剂(例如，基于Ru的配合物)采用本文所述的方法在双烯丙基位点实现多种多不饱和脂质(包括PUFA)的选择性的有效的同位素修饰(例如，D或T)。同位素修饰，例如H/D交换，可以在不存在热力学副产物(反式异构体和共轭烯烃)的情况下发生。

[0185] 此外，可采用本文所述的方法实施多不饱和脂质(例如PUFA或PUFA酯)的混合物的选择性同位素修饰，而不必在反应之前分离多不饱和脂质。

[0186] 如本文所述，基于过渡金属的催化剂(例如基于Ru的催化剂)可以氘化或氚化具有三个或更多个双键体系(例如，E-Lnn、E-Ara、E-DHA等)的双烯丙基位置，并且在多不饱和脂质中不引起顺式-反式异构化或烯烃转合。图5中显示了用于氘化E-Lnn的双烯丙基位置的中间体。

[0187] 可采用本文所述的方法获得在一个或多个烯丙基位置被选择性氘化或氚化的多不饱和脂质。在一些实施方案中，本文所述的方法可以产生在一个或多个烯丙基位置氘化或氚化的多不饱和脂质的混合物。

[0188] 使用本文所述的方法实现了直接从非氘代的“天然”的PUFA开始在双烯丙基位点进行催化的H/D交换。本文描述的合成方法可以解决热力学和选择性挑战。PUFA的双键不仅是顺式构型，而且它们被亚甲基(即，双-烯丙基位置或跳过的二烯)分隔开，其在热力学上比在共轭构型中包含所有反式键的体系更不利。此外，如果目标H/D交换的机理可能需要形成烯丙基中间体，则区分单-和双-烯丙基位置可能是困难的。

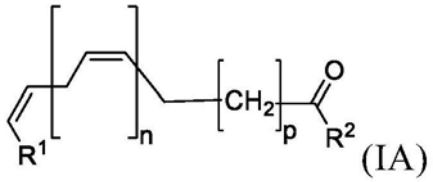
[0189] 本文所述的方法导致多不饱和脂质的位点特异性氘化，其中氘化发生在单烯丙基和双烯丙基位置。对于具有三个或更多个双键的多不饱和脂质，本文所述的方法可导致氘化主要发生在双烯丙基位置。

[0190] 一些实施方案涉及用同位素位点特异性修饰多不饱和脂质的方法，其包括：在基于过渡金属的催化剂的存在下，使多不饱和脂质与含有同位素的试剂反应，由此获得在一个或多个单烯丙基或双烯丙基位点处具有同位素的同位素修饰的多不饱和脂质，其中含有同位素的试剂包含至少一种选自氘、氚及其组合的同位素。

[0191] 在一些实施方案中，多不饱和脂质选自脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酸硫酯、脂肪酸酰胺、脂肪酸模拟物和脂肪酸前药。在一些实施方案中，多不饱和脂质选自脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酸硫酯和脂肪酸酰胺。在一些实施方案中，多不饱和脂质是脂肪酸或脂肪酸酯。

[0192] 具有多个双键的多不饱和脂质可以使用本文描述的方法进行同位素修饰。在一些实施方案中，多不饱和脂质具有两个或更多个碳-碳双键。在一些实施方案中，多不饱和脂质具有三个或更多个碳-碳双键。

[0193] 在一些实施方案中，多不饱和脂肪酸具有根据式(IA)的结构：

[0194] 

(IA)

[0195] 其中：

[0196] R^1选自H和C_{1-10}烷基；

[0197] R^2选自-OH、$-OR^3$、$-SR^3$、磷酸酯和$-N(R^3)_2$；

[0198] 每个R^3独立地选自C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯烃、C_{2-10}炔烃、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、4-10元杂芳基和3-10元杂环，其中每个R^3是取代的或未取代的；

[0199] n是1至10的整数；和

[0200] p是1至10的整数。

[0201] 在一些实施方案中，多不饱和脂质选自ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸和ω-9脂肪酸。在一些实施方案中，多不饱和脂质是ω-3脂肪酸。在一些实施方案中，多不饱和脂质是ω-6脂

肪酸。在一些实施方案中，多不饱和脂质是ω-9脂肪酸。

[0202] 在一些实施方案中，多不饱和脂质选自亚油酸和亚麻酸。在一些实施方案中，多不饱和脂质是亚油酸。在一些实施方案中，多不饱和脂质是亚麻酸。

[0203] 在一些实施方案中，多不饱和脂质选自γ亚麻酸、二高γ亚麻酸、花生四烯酸和二十二碳四烯酸。

[0204] 在一些实施方案中，多不饱和脂肪酸酯选自甘油三酯、甘油二酯和甘油一酯。

[0205] 在一些实施方案中，脂肪酸酯是乙酯。

[0206] 在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在一个或多个双烯丙基位点具有氘的氘代多不饱和脂质。

[0207] 在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在所有的双烯丙基位点具有氘的氘代多不饱和脂质。

[0208] 在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在一个或多个单烯丙基位点具有氘的氘代多不饱和脂质。

[0209] 在一些实施方案中，多不饱和脂质具有至少一个1,4-二烯部分。在一些实施方案中，多不饱和脂质具有两个或更多个1,4-二烯部分。

[0210] 在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是氘代多不饱和脂质，其在双烯丙基位点具有高于20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、92％、95％、96％、97％、98％或99％的氘化度。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在双烯丙基位点具有高于50％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在双烯丙基位点具有高于90％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在双烯丙基位点具有高于95％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在双烯丙基位点具有约50％至约95％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在双烯丙基位点具有约80％至约95％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在双烯丙基位点具有约80％至约99％的氘化度的氘代多不饱和脂质。

[0211] 在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是氘代多不饱和脂质，其在单烯丙基位点具有低于80％、70％、60％、50％、45％、40％、35％、30％、20％或10％的氘化度。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在单烯丙基位点具有低于60％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在单烯丙基位点具有低于50％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在单-烯丙基位点具有低于45％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在单烯丙基位点具有低于40％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在单烯丙基位点具有低于35％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在单烯丙基位点具有低于30％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在单烯丙基位点具有约50％至约20％的氘化度的氘代多不饱和脂质。在一些实施方案中，同位素修饰的多不饱和脂质是在单烯丙基位点具有约60％至约20％的氘化度的氘代多不饱和脂质。

[0212] 在一些实施方案中，基于过渡金属的催化剂包含选自铑、铱、镍、铂、钯、铝、钛、锆、铪、钌及其组合的过渡金属。在一些实施方案中，基于过渡金属的催化剂是钌催化剂。

[0213] 在一些实施方案中，基于过渡金属的催化剂具有根据式(IIA)的结构：

[0214] $[ML^1(L^2)_m]Q_n$ (IIA)

[0215] 其中：

[0216] M选自铑、铱、镍、铂、钯、铝、钛、锆、铪和钌；

[0217] L^1选自C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、4-10元杂芳基和3-10元杂环，其中L^1是取代的或未取代的；

[0218] 每个L^2独立地选自胺、亚胺、卡宾、烯、腈、异腈、乙腈、醚、硫醚、膦、吡啶、未取代的C_{3-10}环烷基、取代的C_{3-10}环烷基、取代的C_{6-10}芳基、取代的4-10元杂芳基、未取代的C_{6-10}芳基、未取代的4-10元杂芳基、取代的3-10元杂环、未取代的3-10元杂环及其任意组合；

[0219] m是1到3的整数，

[0220] Q是带有单电荷的阴离子，以及

[0221] n为0或1。

[0222] 在一些实施方案中，M是钌。

[0223] 在一些实施方案中，L^1是C_{3-10}环烷基并且L^1是取代的或未取代的。在一些实施方案中，L^1是4-10元杂芳基并且L^1是取代的或未取代的。在一些实施方案中，L^1是未取代的环戊二烯基。在一些实施方案中，L^1是取代的环戊二烯基。

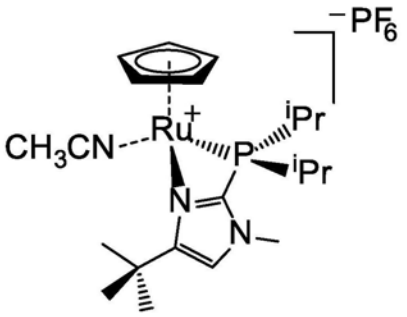
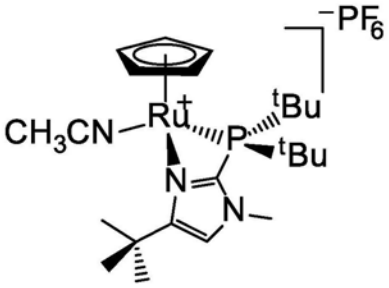
[0224] 在一些实施方案中，每个L^2独立地选自胺、腈、异腈、乙腈、醚、硫醚、膦、亚胺、卡宾、吡啶、取代的C_{6-10}芳基、取代的4-10元杂芳基、未取代的C_{6-10}芳基、未取代的4-10元杂芳基、取代的3-10元杂环和未取代的3-10元杂环。在一些实施方案中，每个L^2是$-NCCH_3$。在一些实施方案中，每个L^2独立地选自$-NCCH_3$、$P(R^4)_3$和取代的4-10元杂芳基及其任何组合。在一些实施方案中，至少一个L^2是$-P(R^4)_3$，其中每个R^4独立地选自氢、C_{1-15}烷基、C_{3-8}环烷基、4-10元杂芳基、C_{6-15}芳基、各自被C_{1-15}烷基、C_{2-15}烯烃、C_{2-15}炔烃、卤素、OH、氰基、烷氧基、C_{3-8}环烷基、4-10元杂芳基和C_{6-15}芳基任选地取代。在一些实施方案中，$P(R^4)_3$是$P(t-Bu)_2(C_6H_5)$。在一些实施方案中，$P(R^4)_3$是4-(叔丁基)-2-(二异丙基磷烷基)-1H-咪唑。在一些实施方案中，每个L^2独立地为乙腈或任选取代的环戊二烯基。

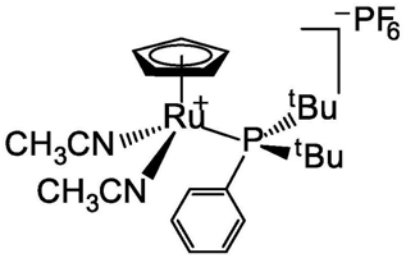
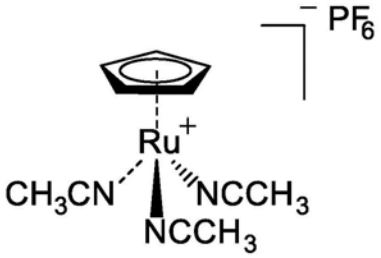
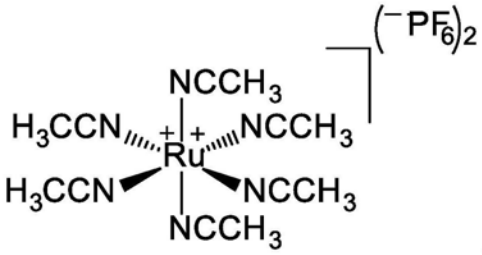
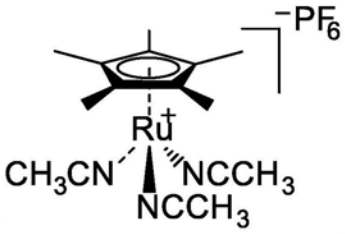
[0225] 在一些实施方案中，m为2。在一些实施方案中，m为3。在一些实施方案中，m为4。

[0226] 在一些实施方案中，Q为$(PF_6)^-$、Cl^-、F^-、I^-、Br^-、NO_3^-、ClO_4^-或BF_4^-。在一些实施方案中，Q为$(PF_6)^-$。

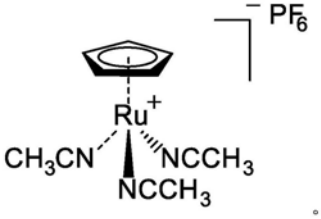
[0227] 对于本文所述的基于过渡金属的催化剂式(IIA)，每个L^2可以独立地选自一系列合适的单齿或多齿配体。在一些实施方案中，每个L^2可独立地包含至少两个选自胺、亚胺、卡宾、烯、腈、异腈、乙腈、醚、硫醚、膦、吡啶、取代的C_{6-10}芳基、取代的4-10元杂芳基、未取代的C_{6-10}芳基、未取代的4-10元杂芳基、取代的3-10元杂环和未取代的3-10元杂环的部分。在一些实施方案中，一个L^2可以是胺，一个L^2可以是卡宾，并且一个L^2可以是亚胺。在一些实施方案中，至少一个L^2可在配体中具有两个或三个螯合原子。在一些实施方案中，式(IIA)中的一个L^2可以是具有亚胺和膦部分及两个或更多个螯合原子的配体。在一些实施方案中，式(IIA)中的一个L^2可以是具有腈、异腈和膦部分及至少三个螯合原子的配体。

[0228] 在一些实施方案中，钌催化剂具有选自如下的结构：

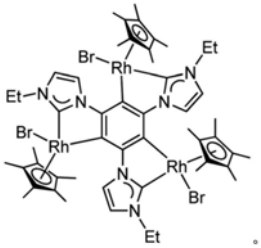
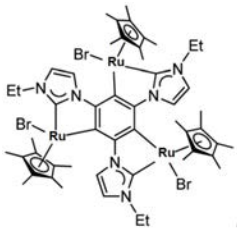



[0229] 



、和

[0230] 在一些实施方案中，钌催化剂具有以下结构：

[0231] 

[0232] 在一些实施方案中，基于过渡金属的催化剂具有如下结构：

[0233] 
在一些实施方案中，钌催化剂具有如下结构：

[0234] 一些实施方案涉及用同位素位点特异性修饰多不饱和脂质混合物的方法，该方法包括在基于过渡金属的催化剂的存在下，使多不饱和脂质混合物与含同位素的试剂反应，由此获得在一个或多个单烯丙基或双烯丙基位点具有同位素的同位素修饰的多不饱和脂质混合物，其中含同位素的试剂包含至少一种选自氘、氚及其组合的同位素。

[0235] 组合物

[0236] 一些实施方案涉及包含一种或多种同位素修饰的多不饱和脂质的组合物，所述多不饱和脂质主要在一个或多个烯丙基位点具有同位素，其中所述同位素选自氘、氚及其组

合。在一些实施方案中,同位素是氘。在一些实施方案中,同位素是氚。

[0237] 在一些实施方案中,根据本文描述的方法制备同位素修饰的多不饱和脂质。

[0238] 在一些实施方案中,本文所述的组合物中的同位素修饰的多不饱和脂质主要在双烯丙基位点被氘代。在一些实施方案中,本文所述的组合物中的同位素修饰的多不饱和脂质主要在单烯丙基位点被氘代。在一些实施方案中,本文所述的组合物包含具有两个或更多个碳-碳双键的多不饱和脂质。在一些实施方案中,本文所述的组合物包含具有三个或更多个碳-碳双键的多不饱和脂质。

[0239] 由所公开的反应方案提供的同位素标记的化合物应该对重要的生物过程具有最小的或不存在的影响。例如,在生物底物中存在的天然丰度的同位素意味着低水平的同位素标记的化合物对生物过程应具有可以忽略不计的影响。另外,氢原子从水中并入生物底物中,并且已知低水平的D_2O或重水的消耗不会对人的健康造成威胁。参见例如"Physiological effect of heavy water."Elements and isotopes:formation,transformation,distribution.Dordrecht:Kluwer Acad.Publ.(2003)pp.111-112(这表明一个70公斤的人可能会饮用4.8升重水而不会造成严重后果)。此外,许多同位素标记的化合物被美国食品和药物管理局批准用于诊断和治疗目的。

[0240] 关于由所公开的反应方案提供的同位素标记化合物,在一些实施方案中,氘的天然丰度为地球上海洋中所有天然存在的氢的约0.0156%。因此,具有大于氘的天然丰度的诸如PUFA的1,4-二烯体系可能具有大于该水平或大于其用氘增强的氢原子的为约0.0156%的天然丰度水平的水平,例如0.02%,但优选约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、65%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%,或在每个PUFA分子中相对于一个或多个氢原子的氘的由上述百分比中的任何两个限定的范围。

[0241] 在一些实施方案中,同位素纯度是指组合物中同位素修饰的1,4-二烯体系(例如PUFA)分子相对于分子总数的百分比。例如,同位素纯度可以是约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、65%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%,或由上述百分比中的任何两个限定的范围。在一些实施方案中,同位素纯度可以是组合物中分子总数的约50%-99%。

[0242] 在一些实施方案中,同位素修饰的化合物可含有一个氘原子,例如当亚甲基中的两个氢之一被氘替代时,因此可称为"D1"化合物。类似地,同位素修饰的化合物可以含有两个氘原子,例如当亚甲基中的两个氢都被氘替代时,因此可以称为"D2"化合物。类似地,同位素修饰的化合物可含有三个氘原子,并可称为"D3"化合物。类似地,同位素修饰的化合物可含有四个氘原子,并可称为"D4"化合物。在一些实施方案中,同位素修饰的化合物可以含有五个氘原子或六个氘原子,并且可以分别称为"D5"或"D6"化合物。

[0243] 分子中的重原子数或同位素负荷可以变化。例如,具有相对低同位素负荷的分子可含有约1、2、3、4、5或6个氘原子。具有中等同位素负荷的分子可含有约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个氘原子。在具有非常高负荷的分子中,每个氢可以被氘替换。因此,同位素负荷是指每个分子中重原子的百分比。例如,与没有相同类型(例如,氢与氘是"相同类型")的重原子的分子相比,同位素负荷可以是相同类型原子数的约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、65%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%,或由上述百分比中的任何两个限定的范围。在组合物特别是PUFA组合物中存

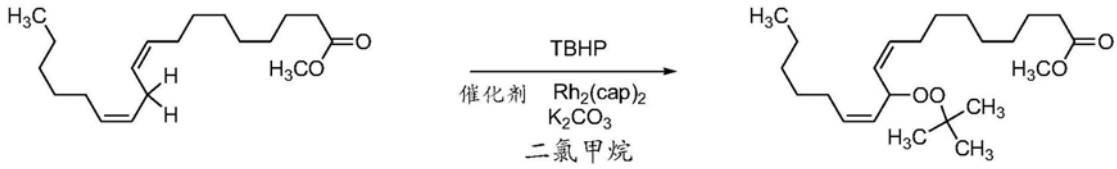
在高同位素纯度但在给定分子中存在低同位素负荷的情况下，预期会降低非预料中的副作用。例如，通过使用具有高同位素纯度但低同位素负荷的PUFA组合物，代谢途径可能受到较小影响。

[0244] 容易理解当亚甲基的两个氢之一被氘原子替代时，所得化合物可具有立体中心。在一些实施方案中，可能需要使用外消旋化合物。在其它实施方案中，可能需要使用对映体纯的化合物。在另外的实施方案中，可能需要使用非对映体纯的化合物。在一些实施方案中，可能需要使用具有约5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、65％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％，或由上述百分比中的任何两个限定的范围的对映体过量和/或非对映体过量的化合物的混合物。在一些实施方案中，可以优选使用实施方案的立体化学纯的对映异构体和/或非对映异构体-例如当酶促反应或与手性分子的接触被靶向以减弱氧化损伤时。然而，在许多情况下，非酶促过程和/或非手性分子被靶向以减弱氧化损伤。在这种情况下，可以使用实施方案而不关注它们的立体化学纯度。此外，在一些实施方案中，即使当化合物靶向酶促反应和/或手性分子以减弱氧化损伤时，也可以使用对映异构体和非对映异构体的混合物。

[0245] 在一些方面，同位素修饰的化合物在施用时在特定组织中赋予一定量的重原子。因此，在一些方面，重分子的量将是组织中相同类型分子的特定百分比。例如，重分子的百分比可以是约1％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％，或由选择任何两个上述百分比限定的范围。

实施例

[0246] 实施例1.亚油酸甲酯的氧化

[0247] 

亚油酸甲酯 11-叔丁基过氧亚油酸甲酯

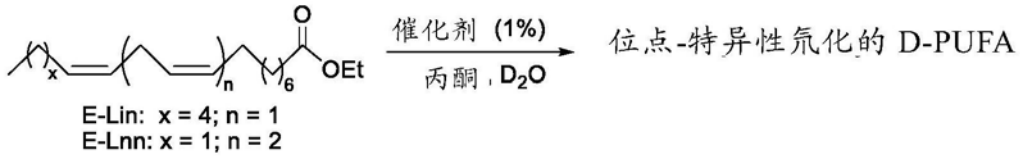
[0248] 将亚油酸甲酯(400mg,1.36mmol;99％纯度)溶于5mL干燥的二氯甲烷中。加入碳酸钾(94mg,0.68mmol)和小晶体(2mg)的己内酰胺铑(II)，将混合物搅拌，得到浅紫色悬浮液。加入叔丁基过氧化氢(0.94mL,6.8mmol;70％水溶液～7.2M)，搅拌反应混合物。在45min时进行TLC(9:1庚烷:乙酸乙酯)显示没有起始原料(R_f＝0.51)，一个主要的近距离跑点(R_f＝0.45)和若干较慢的点。在15％亚硫酸钠水溶液的存在下搅拌反应混合物，用12％盐水和饱和盐水洗涤，然后经硫酸钠干燥。过滤并除去挥发物，得到黄色物质。以此规模进行四次实验并合并，将所得物质在硅胶柱上进行色谱法分离(床＝2.4cm x 25cm)。将柱用99:1庚烷:乙酸乙酯填充，并用1％至7％乙酸乙酯的梯度洗脱。分离出Rf＝0.45的主要产物，为300mg无色物质，通过TLC和LC/MS，其基本上为纯的。该物质的NMR谱与报道的11-叔丁基过氧化亚油酸甲酯相匹配(Lipids 2000,35,947)。UV和IR分析证实分离的产物不是共轭二烯。

[0249] 在美国专利第6,369,247号的实施例3(通过引用将其并入本文)中详细说明的条件下，用TBHP和催化的氯化钌(III)在庚烷/水中氧化亚油酸甲酯，得到与上述反应顺序基本相同的结果。

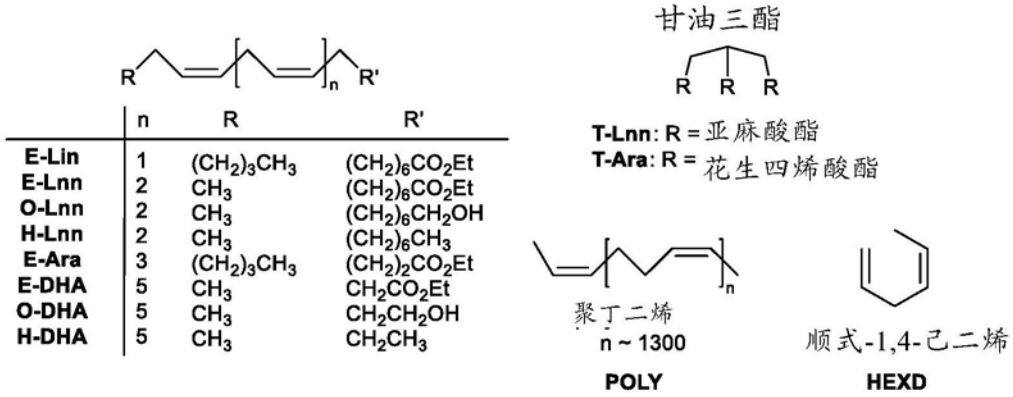
[0250] 实施例2.同位素修饰的多不饱和脂质的合成

[0251] 使用各种基于Ru的配合物在双烯丙基位点选择性地实施同位素修饰。一些测试的PUFA具有两个双键，一些具有三个或更多个双键。反应没有可观察到的反式异构化，也没有形成共轭构型。

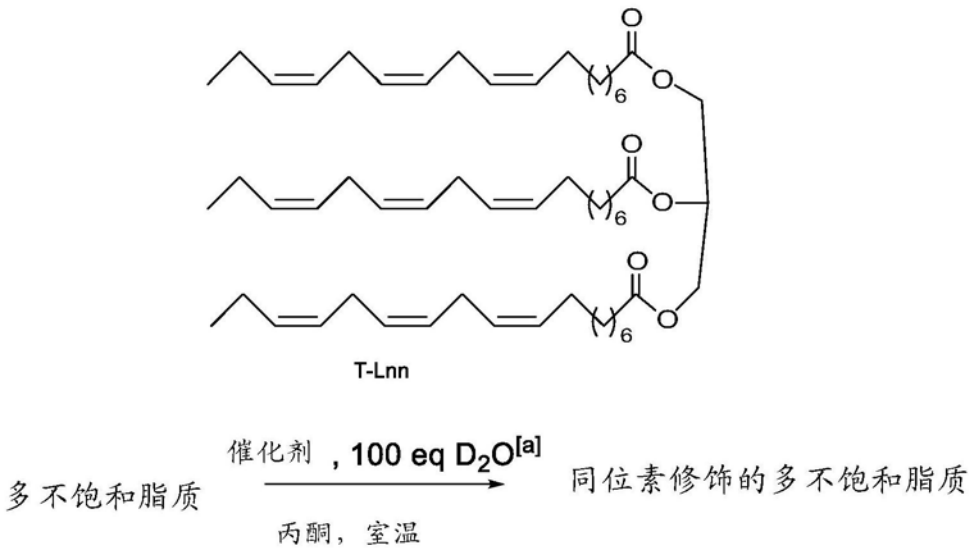
[0252] 图4显示了用于同位素修饰反应的六个基于Ru的配合物。在图4中，配合物1可以在单烯烃的烯丙基位置进行催化氘化。然而，此配合物也可以是优秀的烯烃拉链催化剂，能够移动双键的位置，多达30个位置。

[0253] 

[0254] 在位点特异性同位素修饰反应中测试了各种Ru配合物(图4中的配合物1-6)。在每个测试中，将多不饱和脂质与含有每种配合物的丙酮溶液混合，反应混合物立即形成共轭体系。结果如下表1中所示，表后附有注释，包括表中使用的缩写的定义。



	n	R	R'
E-Lin	1	$(CH_2)_3CH_3$	$(CH_2)_6CO_2Et$
E-Lnn	2	CH_3	$(CH_2)_6CO_2Et$
O-Lnn	2	CH_3	$(CH_2)_6CH_2OH$
H-Lnn	2	CH_3	$(CH_2)_6CH_3$
E-Ara	3	$(CH_2)_3CH_3$	$(CH_2)_2CO_2Et$
E-DHA	5	CH_3	CH_2CO_2Et
O-DHA	5	CH_3	CH_2CH_2OH
H-DHA	5	CH_3	CH_2CH_3

[0255] 

[0256] 表1.

[0257] 用图4中显示的钌配合物氘化多不饱和脂质。

[0258]

#	配合物 (%)[b]	底物	双键共轭	时间 (h)	收率 (%)	氘化程度(%)	
						单烯丙基	双烯丙基
1[c]	**1** (5%)	**E-Lin**	是[d] (82%)	170	n.d.	N/A[e]	N/A[e]
2[f]	**2** (5%)	**E-Lin**	否	48	n.i.	60	0
3[f]	**3** (5%)	**E-Lin**	否	24	n.i	90	0
4	**4** (1%)	**E-Lin**	否	0.25	n.i.	87	0
5	**4** (1%)	**E-Lnn**	否	1	> 99	19 (23, 15)[g]	94
6	**4** (1%)	**E-Ara**	否	24	> 99	13 (15, 10)[g]	96
7	**4** (2%)	**E-DHA**	否	18	> 99	26 (47, 5)[g]	96
8	**4** (1%)	**T-Lnn**	否	7	> 99	22	95
9	**4** (5%)	**T-Ara**	否	3	n.i.	17	95
10[h]	**4** (3%)	**E-Lnn** **E-Ara** **E-DHA**	否	1	n.i.	17	96
11	**4** (1%)	**O-Lnn**	否	18	n.i.	21 (26, 16)[g]	96
12	**4** (1%)	**H-Lnn**	否	18	n.i.	36 (46, 26)[g]	98
13	**4** (2%)	**O-DHA**	否	18	n.i.	47 (57, 38)[g]	98
14	**4** (2%)	**H-DHA**	否	18	n.i.	30 (36, 24)[g]	98
15	**5** (1%)	**E-Lnn**	否	24	n.d.	0	0
16	**6** (1%)	**E-Lnn**	否[i]	24	n.d.	N/A[e]	N/A[e]
17[j]	**4** (2%)	**POLY**	否	24	n.i.	90	N/A

[0259]

18[k]	**4** (1 %)	**HEXD**	否	2	n.i.	95	0

[0260] n.d.＝未测定;n.i.＝未分离。[a]相对于双烯丙基位置的D_2O的当量。[b]相对于底物的配合物的%。[c]使用73当量的D_2O。[d]无论D_2O存在与否。[e]共轭或顺式/反式异构化阻止了对氘化%的估计。[f]73当量的D_2O和60℃。[g]^1H和^{13}C NMR谱的组合允许估计在一端上的脂

肪族单烯丙基位置和在另一端上的酯/醇/还原的脂肪族单烯丙基位置的氘化百分比，用于选择底物。[h]底物的摩尔比为1:1:1[i]观察到顺式-反式异构化而没有共轭。[j]5当量的D_2O。[k]20当量的D_2O。

[0261] 通过在60℃下在丙酮溶液中，将E-Lnn加入到过量的D_2O中，实现了用配合物4氘化E-Lnn的双烯丙基位置，得到94％双烯丙基的和19％单烯丙基的质子进行H/D交换(条目5，表1)的亚麻酸乙酯(E-Lnn)，表示选择性同位素修饰。

[0262] 在氘化反应中测试配合物4，并证明它是比所测试的其它所研究的配合物在位点特异性氘化方面更有效的催化剂。1、2和3中的膦配体(包括1中的咪唑基部分)可能不参与氘化过程。然而，环戊基环的存在似乎是非常重要的，因为配合物5(图4)显示出对E-Lnn的低活性(条目7，表1)。然而，当E-Lnn用作底物时，作为4的完全甲基化类似物的配合物6(图4)显示仅实施顺式-反式异构化而没有任何关于目标氘化的线索。

[0263] 用配合物4对花生四烯酸乙酯(E-Ara，条目6，表1)、二十二碳六烯酸乙酯(E-DHA，条目7，表1)、亚麻酸甘油三酯(T-Lnn，条目8，表1)和花生四烯酸(T-Ara，条目9，表1)在双烯丙基位置成功地选择性地氘化。也可以使用E-Lnn、E-Ara和E-DHA的混合物(质量比1:1:1，条目10，表1)进行选择性H/D交换，这表示具有巨大潜在性以消除对各种PUFA的昂贵的分离。E-Lnn和E-DHA的醇(O-Lnn和O-DHA；条目11和13)和烃(H-Lnn和H-DHA；条目12和14)类似物也是目标氘化的合适底物。对于选择底物，双烯丙基位置的平均氘化率为约95％，而单烯丙基位置的氘化率为约25％或更低。在双烯丙基位置的更高度的氘化(约98％)是可能的，但降低对单烯丙基位置的选择性(参见，例如，条目12和13，表1)。通过使用^{13}C NMR光谱学，可以估计在不同(脂肪族对酯/醇/还原的-脂肪族)的单烯丙基位置的相对氘化百分比。在所有情况中，具有较长链或存在酯/醇基团的单烯丙基位点在较小程度上被氘化，可能是由于较高的空间位阻影响(例如，条目7，表1)。

[0264] 通过使用H_2O代替D_2O进行对照实验，以检查对于表1中使用的反应条件，是否发生任何的顺式-反式异构化。据报道，对于已从顺式异构化为反式的每个双键，在^{13}C NMR谱中E-Lin的烯丙基位置向低磁场移动约5ppm。例如，E-Lnn中的双烯丙基位置具有两个相邻的双键，因此如果这些双键中的任何一个被异构化为反式，δ_C信号将向低磁场移动约5ppm。如果两个双键都被异构为反式，则位移约为10ppm。利用此信息，重复表2中描述的实验，其中使用H_2O代替D_2O，^{13}C NMR谱证实对于任何实验的PUFA，没有形成任何的含有反式的异构体。

[0265] 不希望受任何理论束缚，认为迄今为止收集的实验数据表明：采用配合物4的氘化机理与对于其它有机底物所描述的机理不同。考虑到配合物4(i)只在单烯丙基位置氘化E-Lin，(ii)氘化具有三个或更多个双键的体系(E-Lnn、E-Ara、E-DHA)的双烯丙基位置，以及(iii)在这些PUFA中没有引起顺-反异构化，那么很可能阴离子的烯丙基中间体不参与所观察到的H/D交换的整体机制中。不希望受任何理论束缚，认为图5中显示了E-Lnn的双烯丙基位置进行氘化的可能的中间体。不希望受任何理论束缚，认为底物通过两个双键与钌中心结合，这会使双烯丙基位点中的一个双烯丙基位点的质子更接近金属中心，创建Ru…H接触(agositc相互作用)。然后这种Ru…H接触会增加质子的酸性，允许目标H/D交换而没有任何的顺-反异构化或形成共轭系统。该中间体将导致E-Lin的单烯丙基选择性，因为该底物的唯一的双烯丙基位置将背离钌中心。基于侧基的空间需求，它还将导致单烯丙基位置的氘化选择性，即E-DHA(条目9，表1)的情况。

[0266] 本文所述的直接的双烯丙基氘化方法使用许多基于Ru的配合物有效地修饰各种PUFA(图4)。与配合物1相比,配合物(2)没有发生双键共轭,但该配合物只能实施E-Lin的单烯丙基位置的氘化。然而,使用E-Lnn也导致双烯丙基位置的氘化。除反应速率之外,配合物1、2和3中的膦配体对目标氘化没有影响,导致配合物4成为最可行的选择。最后,用配合物4实现了在E-Lnn、E-Ara、E-DHA和T-Lnn的双烯丙基位置的H/D交换,同时在单烯丙基位置的氘化最低。

[0267] 还测试了使用聚丁二烯和顺式-1,4-己二烯的H/D交换。即使顺式聚丁二烯的溶解度在丙酮/D_2O混合物中不理想,但有证据表明这种聚合物也可以在单烯丙基位置被氘化(POLY;条目17,表1)。由于该物质在烯烃片段之间含有两个亚甲基,表明所描述的氘化不只限于跳跃的烯烃(例如PUFA)。此外,在顺式-1,4-己二烯(HEXD;条目18,表1)的烯丙基-CH_3基团上也进行了成功的H/D交换,这强调了在化学上不同的烯烃基团的存在可用于氘化。

[0268] 还研究了Cp配体在钌催化剂中的作用。六(乙腈)配合物5(图4)显示使用E-Lnn没有氘化能力,这表明环状取代基的重要性(条目15,表1)。然而,如果使用完全甲基化的类似物(即配合物6;图4),仅观察到顺-反异构化(条目16,表1)。随着甲基片段相继加入至Cp环中,多不饱和烯烃的顺-反异构化的速率逐步增加,可能是由于随着Cp环被甲基化,Ru-烯烃键合相互作用之一松弛。

[0269] 不希望受任何理论束缚,认为,当E-Lin用作底物时,配合物1形成共轭系统,它可能对催化目标双烯丙基氘化无效。形成空间要求更高的配合物(2)导致不存在双键共轭和E-Lin的单烯丙基位置的选择性氘化。不希望受任何理论束缚,认为,整个咪唑基-膦配体是冗余的,这由配合物3的活性所支持,以及更重要地由复杂的不含膦的配合物4的活性所支持。然后,配合物4用于实施包括聚丁二烯和顺式-1,4-己二烯在内的各种底物的选择性氘化。不希望受任何理论束缚,认为,所述机理可能涉及双烯烃中间体的形成,这与对多种有机底物的氘化所描述的任何其它机理都不同。

[0270] 在多数情况下(例如,条目1-4和9-18,表1),根据以下程序,使用J.Young NMR管制备并监测反应:向J.Young NMR管中加入10mg底物,然后加入D_2O(由于溶解度问题,每双烯丙基位置73或100当量;或对于聚丁二烯,每亚甲基5当量)和丙酮-d_6(~0.5ml),之后获得第一个^1H NMR谱。在手套式操作箱中,将钌配合物溶于丙酮-d_6(~0.3ml)中,转移到管中并在必要时加热。在最初的12小时内,通过每小时地^1H NMR扫描监测反应进程,然后进行每日扫描。

[0271] 对于选择的运行(条目5-8,表1),使用100mg底物进行反应,以强调可以获得这些反应的实际上定量的产率:在手套式操作箱中,两个闪烁瓶中分别加入底物(E-Lnn、E-Ara、E-DHA或T-Lnn)和配合物4。各自使用三个0.5ml丙酮部分,将两者转移到两个单独的Schlenk烧瓶中。将D_2O加入到含有PUFA的烧瓶中,然后加入为形成均匀溶液所需量的丙酮。然后将配合物4的丙酮溶液转移到含有底物/D_2O的溶液中,将反应在室温下搅拌。在反应完成后,加入过量的2N HCl(不少于反应混合物的5倍体积),并使混合物剧烈搅拌15分钟。用100ml已烷萃取产物,然后用饱和的$NaHCO_3$溶液和NaCl溶液洗涤溶液,并用无水$NaSO_4$干燥。过滤溶液并加入活性炭。再搅拌15分钟,过滤并真空除去挥发物,得到所需产物。

[0272] 用各种钌配合物氘化E-Lin和E-Lnn的通用步骤A(表1)

[0273] 向J Young NMR管内加入PUFA,接着加入D_2O和丙酮-d_6,之后获得第一个^1H NMR谱。

然后,在手套式操作箱中,将PUFA溶液转移到含有各自的钌配合物的闪烁瓶中。将所得溶液充分混合并转移回NMR管。在最初的12小时内,通过每小时地^{1}H NMR扫描监测反应进程,然后进行每日扫描。

[0274] 使用配合物4氘化各种PUFA的通用步骤B

[0275] 在手套式操作箱中,向两个闪烁瓶中分别加入PUFA和配合物4。各自使用三个0.5ml丙酮部分,将两者转移到两个单独的Schlenk烧瓶中。将D_2O加入到含有PUFA的烧瓶中,然后加入为形成均匀溶液所需量的丙酮。然后通过套管将配合物4的丙酮溶液加入到PUFA溶液中,并在室温下搅拌反应。反应完成后,加入过量的2N HCl(不少于反应混合物的5倍体积),并使混合物剧烈搅拌15分钟。用100ml己烷萃取产物,然后用饱和的$NaHCO_3$溶液和NaCl溶液洗涤溶液,并用无水$NaSO_4$干燥。过滤溶液并加入活性炭。再搅拌15分钟,过滤并真空除去挥发物,得到所需产物。

[0276] 氘代的亚麻酸乙酯(E-Lnn)的合成

[0277] 在通用步骤B之后,将100mg的E-Lnn(0.326mmol)、1.18ml的D_2O(65.40mmol)和1.42mg的配合物4(1%,3.26μmol)在10ml丙酮中混合,并搅拌1小时,得到所需的氘代产物,其为透明的无色油(101.06mg,收率99.6%)。

[0278] 氘代的花生四烯酸乙酯(E-Ara)的合成

[0279] 在通用步骤B之后,将100mg的E-Ara(0.301mmol)、1.63ml的D_2O(90.22mmol)和1.31mg的配合物4(1%,3.01μmol)在12.5ml丙酮中混合,并搅拌24小时,得到所需的氘代产物,其为透明的无色油(101.36mg,收率99.5%)。

[0280] 氘代的二十二碳六烯酸乙酯(E-DHA)的合成

[0281] 在通用步骤B之后,将100mg的E-DHA(0.280mmol)、2.53ml的D_2O(0.14mol)和2.44mg的配合物4(2%,5.61μmol)在15ml丙酮中混合,并搅拌18小时,得到所需的氘代产物,其为透明的无色油(101.96mg,收率99.8%)。

[0282] 氘代的三亚麻酸甘油酯(T-Lnn)的合成

[0283] 在通用步骤B之后,将100mg的T-Lnn(0.115mmol)、1.24ml的D_2O(68.70mmol)和0.50mg的配合物4(1%,1.15mmol)在20ml丙酮中混合,并搅拌7小时,得到所需的氘代产物,其为透明的无色油(101.34mg,收率99.7%)。

[0284] 结论

[0285] 尽管已经在附图和前面的描述中详细例示和描述了本公开内容,但是这样的例示和描述应被认为是说明性的或示例性的而非限制性的。本公开内容不限于所公开的实施方案。在实践所要求保护的公开内容时,通过对附图、公开内容和所附权利要求书的研究,本领域技术人员可以理解并实现对所公开的实施方案的变体。

[0286] 本文引用的所有文献都通过引用方式将其整体并入本文。当通过引用并入的公开和专利或专利申请与说明书中包含的公开内容相矛盾时,说明书旨在取代和/或优先于任何此类矛盾的材料。

[0287] 除非另有定义,所有术语(包括技术术语和科学术语)都应赋予对于本领域普通技术人员来说的其普通和习惯的含义,并且除非在本文中明确地定义,否则该术语不限于特定的或自定义的含义。应当指出的是,在描述本公开内容的某些特征或方面时使用特定的术语学,不应该被视为暗示此术语学在本文中被重新定义以被限制为包括与该术语学相关

的本公开内容的特征或方面的任何特定特征。本申请中使用的术语和短语及其变体(特别是在所附权利要求中)除非另有明确说明,应该被解释为开放式d而非限制性的。作为前述的实例,术语“包括”应理解为“包括但不限于”,“包括但不局限于”等等;本文所用的术语“包含”与“包括”、“含有”或“特征在于”同义,并且是包含性的或开放式的,并不排除另外的未叙述的要素或方法步骤;术语“具有”应解释为“至少具有”;术语“包括”应解释为“包括但不限于”;术语“实例”用于提供在讨论中的项目的示例性情况,而不是其详尽的或限制性的列举;形容词例如“已知的”、“正常的”、“标准的”以及类似含义的术语不应被解释为将所描述的项目限定在给定时间段内或限定在给定时间内的可利用的项目之内,而应被解读为涵盖现在或将来的任何时间可利用的或已知的已知、正常或标准的技术;以及术语如“优选地”、“优选的”、“所需的”或“所期望的”及类似含义的词语的使用不应该被理解为暗示某些特征对于本发明的结构或功能是关键的、必要的或甚至是重要的,而是仅仅旨在强调可以在或可以不在本发明的特定实施方案中使用的替代的或另外的特征。同样,与连词“和”相关联的一组项目不应被解读为要求这些项目中的每一项都存在于分组中,而应被理解为“和/或”,除非另有明确说明。同样的,与连词“或”相关联的一组项目不应被解读为要求该群组中互相排斥,而应被解读为“和/或”,除非另有明确说明。

[0288] 当提供一个数值范围时,应理解该范围的上限和下限以及在上限和下限之间的每个中间值均涵盖在实施方案中。

[0289] 关于本文中基本上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员可以根据对上下文和/或应用的适用,从复数转换为单数和/或从单数转换为复数。为清楚起见,本文可以明确地阐述各种单数/复数排列。不定冠词“一个(a)”或“一个(an)”并不排除多个。单个处理器或其它单元可以实现权利要求书中叙述的若干项的功能。仅在相互不同的从属权利要求中叙述某些措施的事实并不表示这些措施的组合不能用于获益。权利要求书中的任何参考标记不应被解释为限制范围。

[0290] 本领域技术人员会进一步理解,如果意图提出引导的权利要求叙述的特定数字,则这样的意图将在权利要求中明确地叙述,如果没有这样的叙述,就不存在这样的意图。例如,为了有助于理解,下列所附的权利要求可以包含引导性短语“至少一个”和“一个或多个”的使用以引导权利要求叙述。然而,这些短语的使用不应该被视为是暗示由不定冠词“一个(a)”或“一个(an)”引导的权利要求叙述将包含这种引导的权利要求叙述的任何特定权利要求限制于仅包含一个这样的叙述的实施方案,即使当相同的权利要求包括引导性短语“一个或多个”或“至少一个”以及不定冠词例如“一个(a)”或“一个(an)”(例如,“一个(a)”和/或“一个(an)”通常应解释为意味着“至少一个”或“一个或多个”)时也是如此;在使用定冠词来引导权利要求叙述时也是如此。此外,即使明确叙述了引导的权利要求叙述的特定数字,本领域技术人员将认识到这种叙述通常应解释为表示至少为所叙述的数字(例如,没有其它修饰语的“两个叙述”的简单叙述,通常意味着至少两个叙述,或两个或更多的叙述)。此外,在那些使用类似于“A、B和C等中的至少一个”的惯用句型的情况下,一般而言,这种结构意为,本领域技术人员将理解该惯用句型(例如,“具有A、B和C中的至少一个的系统”包括但不限于具有单独的A的系统、具有单独的B的系统、具有单独的C的系统、同时具有A和B的系统、同时具有A和C的系统、同时具有B和C的系统,和/或同时具有A、B、C的系统,等等)。在那些使用类似于“A、B或C等中的至少一个”的惯用句型的情况下,一般而言,这种结

构意为，本领域技术人员将理解该惯用句型(例如，“具有A、B或C中的至少一个的系统”包括但不限于具有单独的A的系统、具有单独的B的系统、具有单独的C的系统、同时具有A和B的系统、同时具有A和C的系统、同时具有B和C的系统，和/或同时具有A、B、C的系统，等等)。本领域技术人员将进一步理解，实际上，任何的列举两个或更多个替代性术语的析取词和/或短语无论是在说明书中、权利要求书中或附图中都应被理解为考虑包括术语中的一个、术语中的任何一个，或两个术语的可能性。例如，短语“A或B”将被理解为包括“A”或“B”或“A和B”的可能性。

[0291] 在说明书中使用的所有的表示成分的数量、反应条件等的数字应理解为在所有情况下都被术语“约”修饰。因此，除非另有相反的说明，本文所述的数值参数是近似值，其可以根据试图获得的所期望的性质而变化。至少且不是试图将等同原则的应用限制在要求本申请的优先权的任何申请中的任何权利要求的范围内。每个数值参数应根据有效数字的数目和普通的四舍五入方法来解释。

[0292] 此外，尽管为了清楚说明和理解的目的，已经通过示例性说明和实施例详细地描述了前述内容，但是对于本领域技术人员显而易见的是，可以实施某些改变和修饰。因此，描述和实施例不应被解释为将本发明的范围限制于本文所述的具体实施方案和实施例，而是还涵盖具有本发明的真实范围和精神的所有修饰和替代方案。

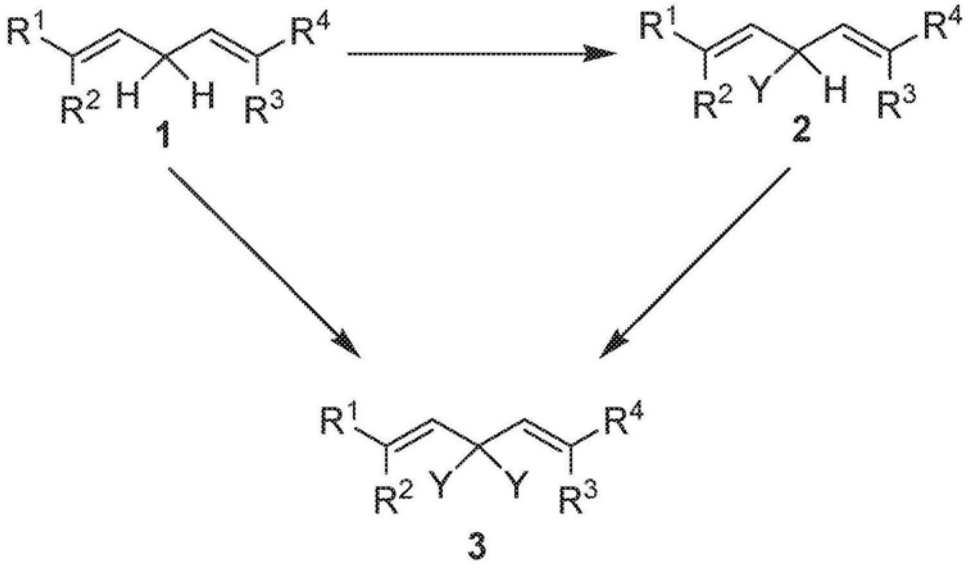

R1
R4
R2 H H R3
1
R1
R4
R2 Y H R3
2
R1
R4
R2 Y Y R3
3

图1

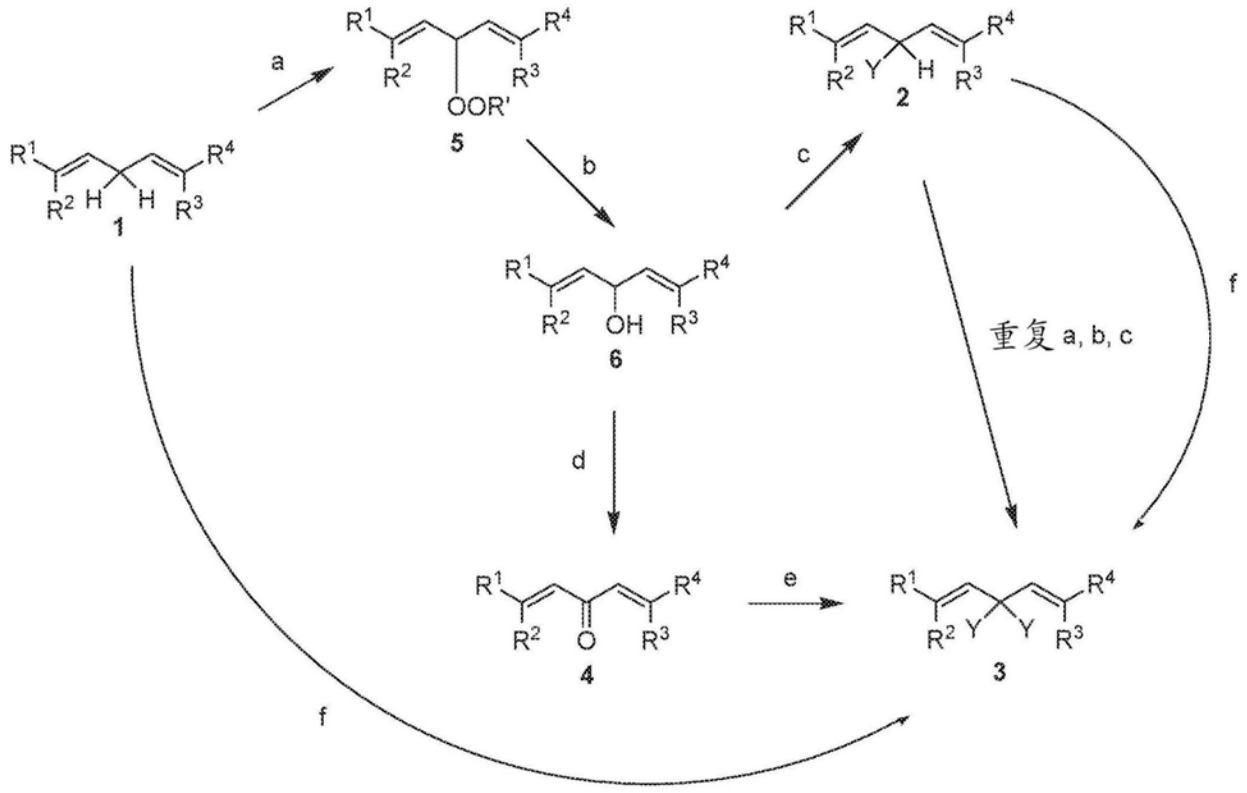

a
b
c
d
e
f
f
重复 a, b, c
OOR'
OH
O
1
2
3
4
5
6

图2

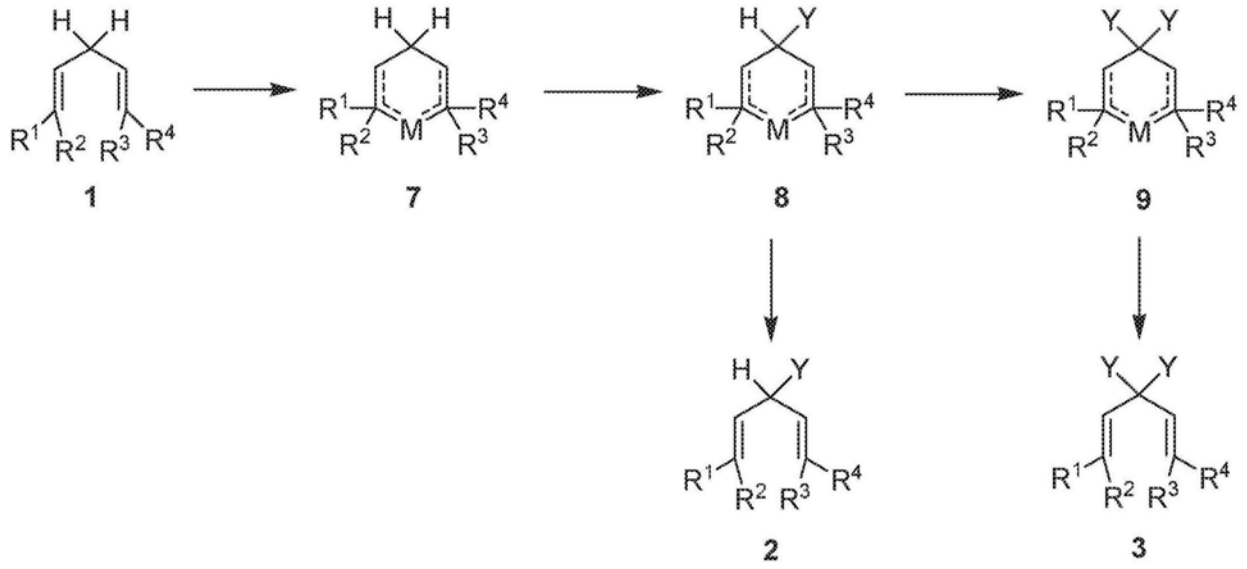

H H
R1 R2 R3 R4
1
H H
R1 R2 M R3 R4
7
H Y
R1 R2 M R3 R4
8
Y Y
R1 R2 M R3 R4
9
H Y
R1 R2 R3 R4
2
Y Y
R1 R2 R3 R4
3

图3

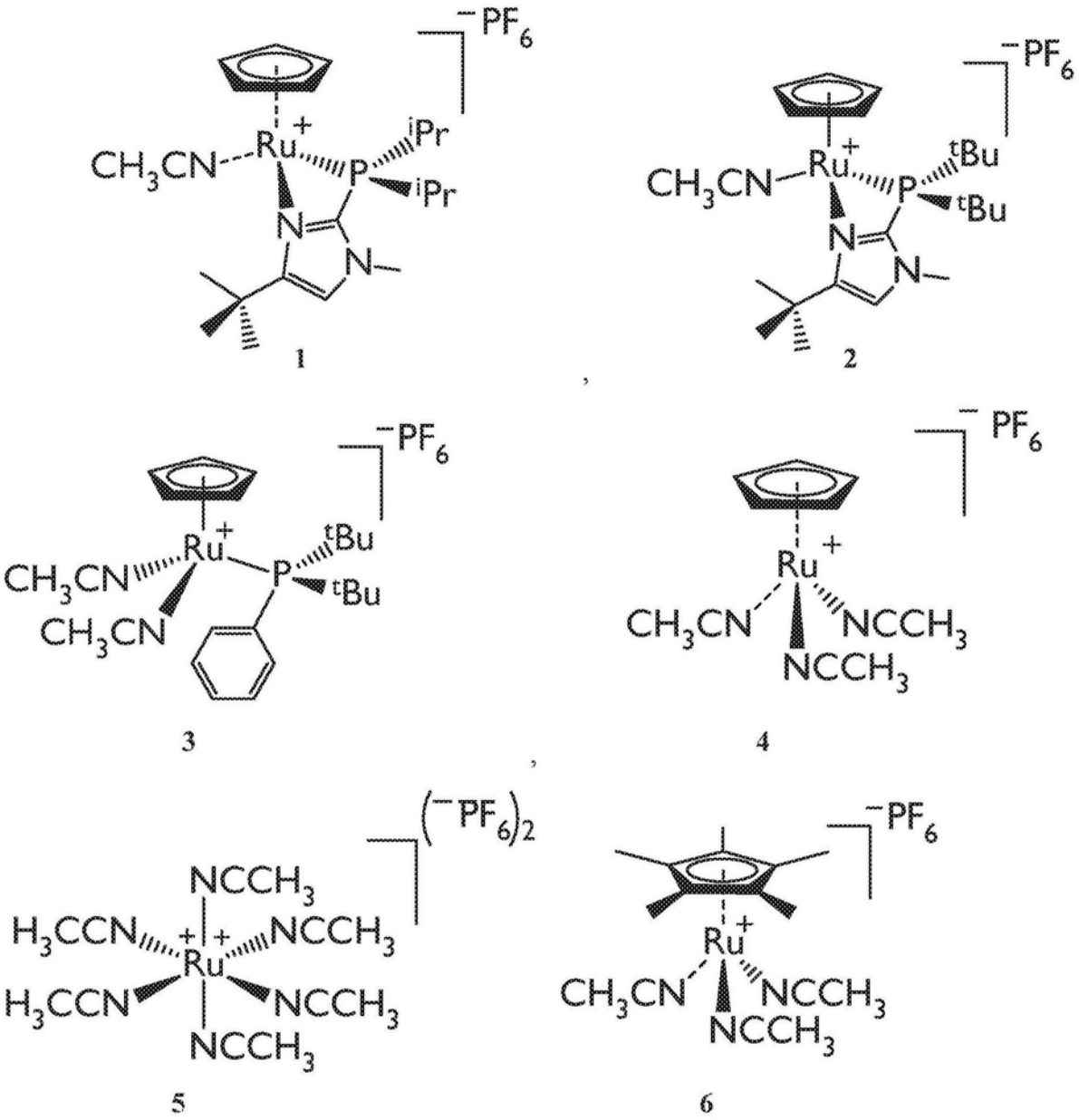

PF6
CH3CN
Ru
P
iPr
iPr
N
N
1
PF6
CH3CN
Ru
P
tBu
tBu
N
N
2
PF6
Ru
tBu
CH3CN
P
tBu
CH3CN
3
PF6
Ru
CH3CN
NCCH3
NCCH3
4
(PF6)2
NCCH3
H3CCN
Ru
NCCH3
H3CCN
NCCH3
NCCH3
5
PF6
Ru
CH3CN
NCCH3
NCCH3
6

图4

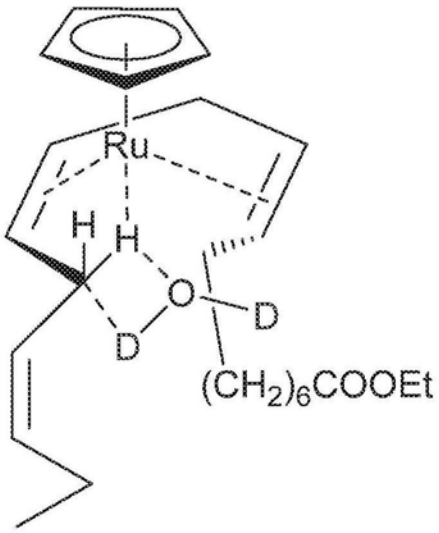


图5