



등록특허 10-2643910



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월06일

(11) 등록번호 10-2643910

(24) 등록일자 2024년02월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07B 59/00 (2006.01) *B01J 31/22* (2006.01)
C07C 407/00 (2006.01) *C07C 409/16* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07B 59/001 (2013.01)
B01J 31/2208 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7017573
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월09일
 심사청구일자 2021년07월14일
- (85) 번역문제출일자 2018년06월20일
- (65) 공개번호 10-2018-0091020
- (43) 공개일자 2018년08월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/051119
- (87) 국제공개번호 WO 2017/091279
 국제공개일자 2017년06월01일
- (30) 우선권주장
 62/258,993 2015년11월23일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20110105609 A1*
 Journal of biological chemistry, 1983, 258,
 3, 1427-1430, 1부.*
 Top. Catal., 2010, 53, 1055, 1부.*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 레트로토프 인코포레이티드
 미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 스위트 201
 엘 카미노 리얼 4300
- (72) 발명자
 비도빅 드라고슬라브
 세르비아 베오그라드 타코브스카 7
 셰피노브 미하일 세르기비치
 영국 케이티25알귀 킹스턴 어폰 템즈 반필드 애비
 뉴 63
- (74) 대리인
 유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 21 항

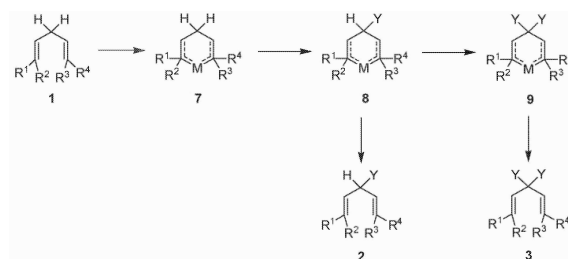
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 1,4-다이엔 시스템에 대한 부위 특이적인 동위원소 표지법

(57) 요약

동위원소로 비-변형된 1,4-다이엔으로부터 동위원소-변형된 1,4-다이엔 시스템을 제조하는 방법은 하나 이상의 비스-알릴 위치(들)에서의 선택적인 산화, 또는 중수소 또는 삼중수소 소스를 이용한 pi-알릴 착물의 포획을 통한 동위원소-변형된 1,4-다이엔의 제조를 포함한다. 이러한 방법은 고도불포화 지방산 및 고도불포화 지방산 유도체와 같은 동위원소-변형된 고도불포화 지방을 제조하는데 이용가능하다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

C07C 407/00 (2013.01)

C07C 409/16 (2013.01)

B01J 2531/822 (2013.01)

C07B 2200/05 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

중수소로 고도불포화 지방을 부위-특이적으로 변형하는 방법으로서,
상기 방법은

D_2O 의 존재 하에 고도불포화 지방을 유효량의 루테늄-함유 제제와 조합하는 단계; 및

하나 이상의 모노-알릴 부위 (mono-allylic site) 또는 비스-알릴 부위 (bis-allylic site)에서 선택적 중수소화를 제공하는 반응성 조건 하에서 조합을 유지하여 중수소화된 고도불포화 지방을 수득하는 단계를 포함하고,

상기 루테늄-함유 제제는 식 (IIA)에 따른 구조:



(상기 식에서,

M은 루테늄이고;

L^1 은 시클로헥타디에닐 또는 C_{6-10} 아릴이고, 여기서 L^1 은 치환되거나 또는 비-치환되며;

각각의 L^2 는 독립적으로 아민, 이민, 카르벤, 알켄, 니트릴, 이소니트릴, 아세토니트릴, 에테르, 티오에테르, 포스핀, 피리딘, 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 비-치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 치환된 C_{6-10} 아릴, 치환된 4-10원성 헤테로아릴, 비-치환된 C_{6-10} 아릴, 비-치환된 4-10원성 헤테로아릴, 치환된 3-10원성 헤테로사이클릭 고리, 및 비-치환된 3-10원성 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고;

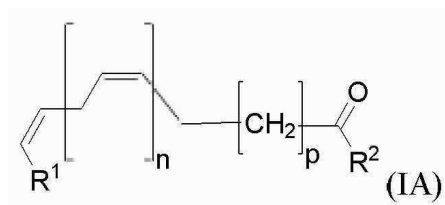
m은 1-3의 정수이고;

Q는 단일 전하 (single charge)를 띠는 음이온이고; 및

n은 0 또는 1임)

를 갖고,

상기 고도불포화 지방은 하기 식 (IA)에 따른 구조:



(상기 식에서,

R^1 은 H 및 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 $-OH$, $-OR^3$, $-SR^3$, 포스페이트 및 $-N(R^3)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^3 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알켄, C_{2-10} 알킨, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 4-10원성 헤테로아릴 및 3-10원성 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^3 는 치환되거나 또는 비-치환되

며;

n은 2-10의 정수이고; 및

p는 1-10의 정수임)

를 갖는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 고도불포화 지방이 omega-3 지방산, omega-6 지방산, omega-9 지방산, 및 이들의 에스테르로 이루어진 군 으로부터 선택되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 고도불포화 지방이 리놀렌산, 리놀렌산 및 이들의 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 고도불포화 지방이 감마 리놀렌산, 다이호모 감마 리놀렌산, 아라키돈산, 도코사테트라엔산 및 이들의 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 고도불포화 지방이 지방산 알킬 에스테르인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 지방산 알킬 에스테르가 에틸 에스테르인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 고도불포화 지방이 하나 이상의 비스-알릴 부위에서 중수소화된 것인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 고도불포화 지방이 모든 비스-알릴 부위에서 중수소화된 것인, 방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서,

상기 고도불포화 지방이 하나 이상의 모노-알릴 부위에서 더 중수소화된 것인, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 중수소화된 고도불포화 지방이 비스-알릴 부위에서 50% 보다 높은 중수소화율을 갖는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 중수소화된 고도불포화 지방이 모노-알릴 부위에서 30% 보다 낮은 중수소화율을 갖는, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서,

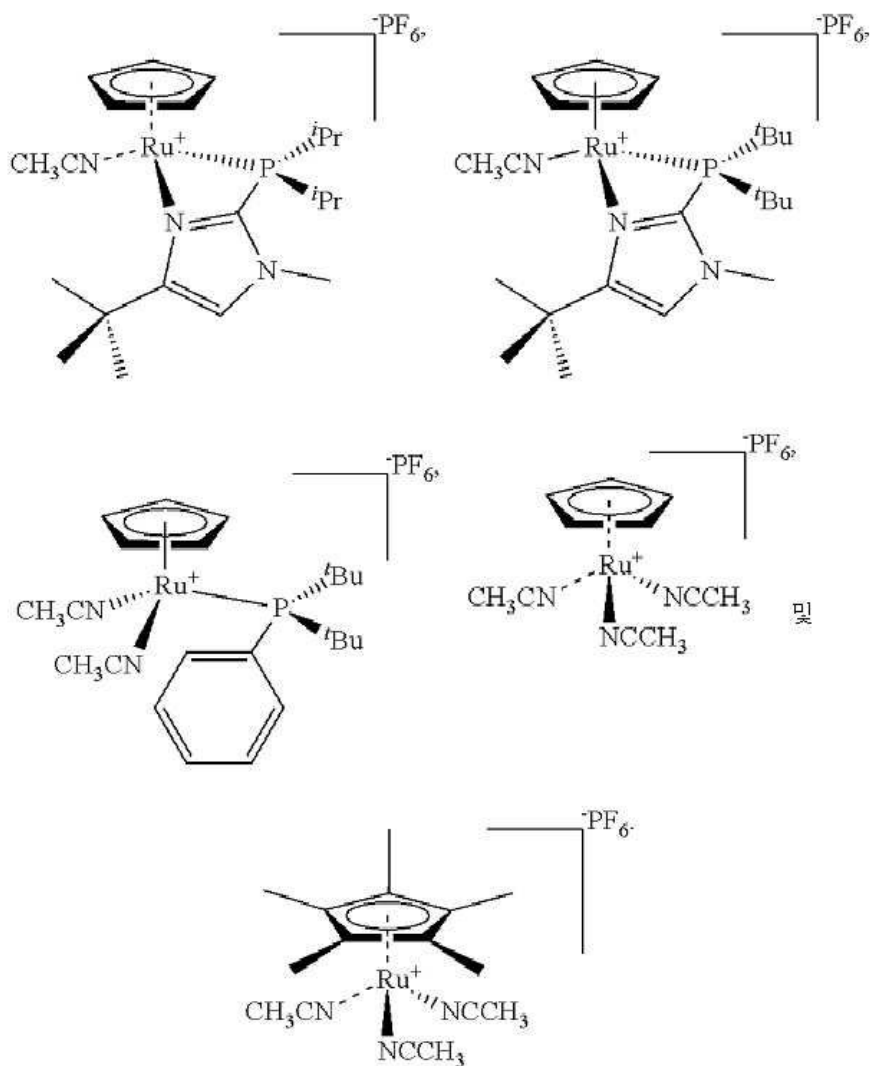
L^2 가 $-P(R^4)_3$ 이고,

각각의 R^4 가 독립적으로 수소, C_{1-15} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 4-10원성 헤테로아릴, C_{6-15} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각이 선택적으로 C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알켄, C_{2-15} 알킨, OH, 할로젠, 시아노, 알콕시, C_{3-8} 사이클로알킬, 4-10원성 헤테로아릴 및 C_{6-15} 아릴로 치환되는, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 루테튬-함유 제제는 하기:



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

각각의 L_2 는 아세토니트릴($-\text{NCCH}_3$)인, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서,

L_1 은 비치환 또는 치환된 시클로펜타디에닐인, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서,

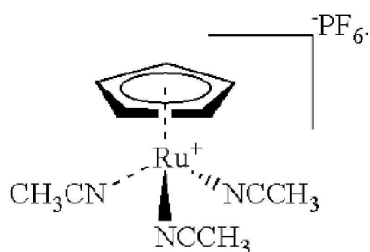
n 은 1이고;

Q 는 PF_6^- , Cl^- , F^- , I^- , Br^- , NO_3^- , ClO_4^- 또는 BF_4^- 인, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 루테늄 함유 제제는 하기 식:



의 화합물인, 방법

청구항 18

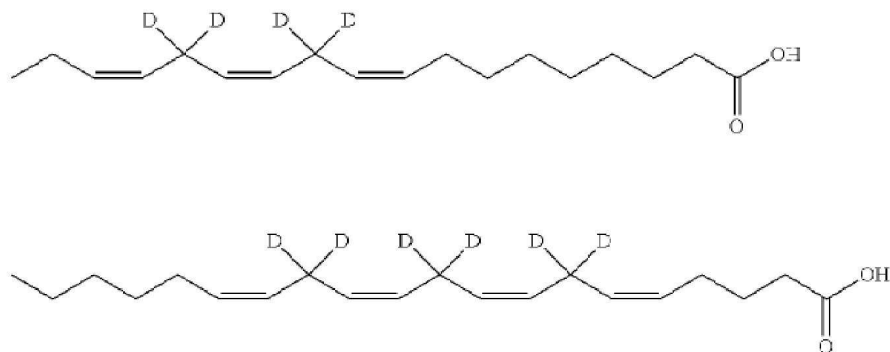
제1항에 있어서,

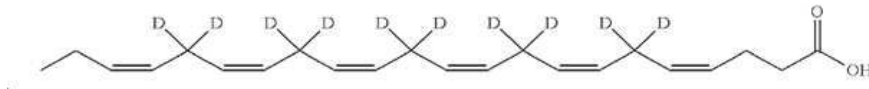
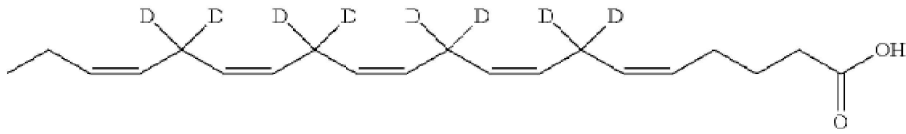
중수소화된 고도불포화 지방의 혼합물이 수득되는, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서,

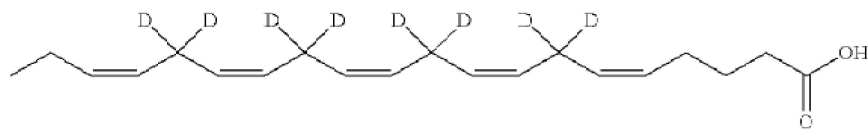
중수소화된 고도불포화 지방이 하기:



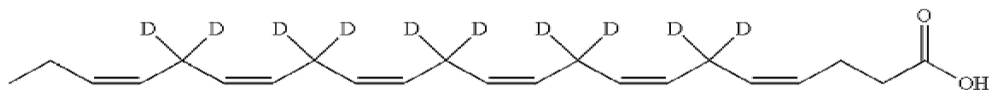


또는 이의 에스테르인, 방법.

청구항 20



및



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 중수소화된 고도불포화 지방.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 중수소화된 고도불포화 지방은 하나 이상의 모노-알릴 부위에서 30% 미만의 중수소화율을 갖는, 중수소화된 고도불포화 지방.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

원 출원에 대한 원용에 의한 참조

[0002]

출원 정보서 (Application Data Sheet) 또는 임의 보정에서 확인되는 모든 우선권 주장들은 원용에 의해 본원에 포함된다. 본 출원은 2015년 11월 23일자 미국 가출원 번호 62/258,993에 대해 우선권을 주장한다. 상기 출원은 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함되며, 명백히 본 명세서의 일부를 형성한다.

[0003]

기술 분야

[0004]

동위원소에 의해 변형된 고도불포화 지방, 동위원소에 의해 변형된 고도불포화 지방의 혼합물, 이러한 화합물

또는 혼합물의 제조 방법, 이러한 화합물 또는 혼합물을 포함하는 약학적 조성물 및 의약제, 및 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 완화 또는 진단하기 위해 이러한 화합물 또는 혼합물을 이용하는 방법이 제공된다. 고도 불포화 지방산 ("PUFA")과 같은, 동위원소에 의해 변형된 1,4-다이엔도 개시된다.

배경 기술

- [0005] 산화적 손상은, 비-제한적인 예로, 미토콘드리아 질병, 신경퇴행성 질병, 신경퇴행성 근육 질환, 망막 질환, 에너지 처리 장애 (energy processing disorder), 신장병, 간 질환, 지질혈증, 심장병, 염증 및 유전병 등의, 매우 다양한 질환들과 연관되어 있다.
- [0006] 산화 스트레스와 관련된 질병의 수는 매우 상당하며 다양한데, 산화 스트레스는 세포내 정상적인 레독스 상태의 교란에 의해 유발되는 것으로 잘 확립되어 있다. 퍼옥사이드 및 유리 라디칼과 같은 반응성 산소 종 ("ROS")의 통상적인 생성과 해독 간의 불균형이 세포 구조 및 기구에 산화적 손상을 발생시킬 수 있다. 정상적인 조건에서, 호기성 유기체에 잠재적으로 중요한 ROS 소스는 정상적인 산소 호흡시 미토콘드리아에서 누출되는 활성화된 산소이다. 또한, 대식세포와 효소 반응 역시 세포내 ROS 생성에 기여하는 것으로 알려져 있다. 세포 및 이의 내부 소기관들은 지질 외막을 가지고 있어, 막 구성성분에 ROS가 쉽게 접촉하여, 지질 산화를 유발할 수 있다. 궁극적으로, 이러한 산화적 손상은, 활성화된 산소, 산화된 막 구성성분 또는 그외 산화된 세포 성분과의 직접 및 간접적인 접촉을 통해, 단백질 및 DNA와 같은 막과 세포 내부 다른 생체 분자들에 전달될 수 있다. 따라서, 어떤 방식으로 산화적 손상이 세포 전체로 퍼져, 내부 구성요소들의 이동성과 세포 경로들의 상호연결을 제공할 수 있는지, 쉽게 상상할 수 있다.
- [0007] 지질을 형성하는 지방산은 살아있는 세포의 주 성분 중 하나로 잘 알려져 있다. 이와 같이, 지방산은 다수의 대사 경로에 참여하며, 다양한 병리에 중요한 역할을 담당한다. 고도불포화 지방산 ("PUFA")은 지방산의 주요 하위 분류이다. 필수 영양소는, 직접적으로 또는 변환을 통해 기본적인 생물학적 기능을 제공하지만, 내생적으로 (endogenously)는 생성되지 않거나 또는 필요량을 충족시킬 만큼 충분히 다량으로 생성되지 않는, 식품의 성분이다. 온혈 동물의 경우, 가장 필수적인 PUFA 2종은 리놀렌산 (*cis,cis*-9,12-옥타데카다이엔산; (9Z,12Z)-9,12-옥타데카다이엔산; "LA"; 18:2;n-6)과 α -리놀렌산 (*cis,cis,cis*-9,12,15-옥타데카트리에노익산; (9Z,12Z,15Z)-9,12,15-옥타데카트리에노익산; "ALA"; 18:3;n-3)으로, 이는 기존에 비타민 F로 알려져 있다 (Cunnane SC. *Progress in Lipid Research* **2003**; 42:544-568). LA는, 추가적인 효소적 변성 및 연장에 의해, 아라키돈산 (AA; 20:4;n-6)과 같은 고급 n-6 PUFA로 변환되는 반면 ALA는, 비-제한적인 예로, 에이코사펜타엔산 (EPA; 20:5;n-3) 및 도코사헥사엔산 (DHA; 22:6;n-3) 등의 고급 n-3 시리즈를 만든다 (Goyens PL. et al. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**; 84:44-53). 특정 PUFA 또는 PUFA 전구체의 필수성으로 인해, 결핍 사례들이 다수 알려져 있으며, 이들 물질은 흔히 의학적인 병태와 연결된다. 또한, 여러가지 PUFA 보충제를 처방전없이 구입할 수 있으며, 특정 질환에 대한 효능도 입증되어 있다 (예, 미국 특허 7,271,315 및 미국 특허 7,381,558).
- [0008] PUFA는 최적의 산화적 인산화 성능에 필수적인 적절한 유동성을 미토콘드리아에 부여한다. 또한, PUFA는 산화 스트레스의 개시와 증폭에 중요한 역할을 담당한다. PUFA는 시초의 이벤트를 증폭시키는 연쇄 반응을 통해 ROS와 반응한다 (Sun M, Salomon RG, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**; 126:5699-5708). 그러나, 지질 하이드로퍼옥사이드가 비-효소적으로 다량 생성되면, 몇가지 좋지 않은 변화가 발생하는 것으로 알려져 있다. 실제, 코엔자임 Q10은 PUFA 과산화를 통해 증가된 PUFA 독성 및 그 결과 제조되는 생성물의 독성과 연결되어 있다 (Do TQ et al, *PNAS USA* **1996**; 93:7534-7539). 이러한 산화된 생성물은 막의 유동성 및 투과성에 부정적으로 작용하고; 막 단백질을 산화시키며; 고 반응성의 다수의 카르보닐 화합물로 변환될 수 있다. 이들 카르보닐 화합물은 아크롤레인, 말로닉 다이알데하이드, 글리옥살, 메틸글리옥살 등과 같은 반응성 종들을 포함한다 (Negre-Salvayre A, et al. *Brit. J. Pharmacol.* **2008**; 153:6-20).
- [0009] ROS로 인한 손상을 피하기 위한 논리적인 방법은 항산화제로 ROS를 중화하는 것이다. 그러나, 항산화제 요법의 성공은 현재까지는 제한적이다. 이는, (1) 살아있는 세포에 이미 존재하는 거의-포화 수준의 항산화제와 ROS로 인한 손상의 추적적 특성 (stochastic nature), (2) 세포 신호전달과 보호 기전의 호르메틱 (적응적) 상향 조절에 있어 ROS의 중요성, (3) 비타민 E와 같은 일부 항산화제의 산화 촉진 특성, (4) 대부분의 항산화제로는 더 이상 해소시킬 수 없는, PUFA 과산화 생성물의 비-라디칼 특성 등의, 몇가지 이유가 원인일 수 있다.

발명의 내용

- [0010] 일부 구현예들은, 비스-알릴 위치에서 1,4-다이엔을 산화하여 퍼옥사이드를 수득하는 단계; 및 상기 산화된 비스-알릴 위치에 동위원소를 삽입하는 단계를 포함하는, 동위원소에 의해 변형된 1,4-다이엔 시스템의 제조 방법

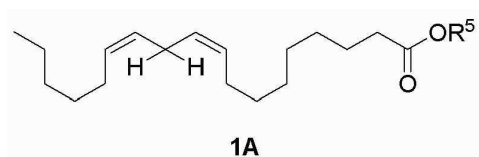
을 제공한다. 일부 구현예에서, 1,4-다이엔의 비스-알릴 위치에서의 산화는 로듐, 이리듐, 니켈, 백금, 팔라듐, 알루미늄, 티타늄, 지르코늄, 하프늄 또는 루테튬으로부터 선택되는 전이 금속을 이용한다. 다른 구현예들에서, 전이 금속은 로듐(II) 금속 또는 루테튬(III) 금속이다. 일부 구현예에서, 산화된 비스-알릴 위치에 동위원소를 삽입하는 단계는 비스-알릴 위치에서 피옥사이드를 환원시켜 알코올을 수득하는 과정을 더 포함한다. 다른 구현예들에서, 혼입된 (amalgamated) 알루미늄 또는 포스핀이 피옥사이드를 환원한다. 일부 구현예에서, 산화된 위치에 동위원소를 삽입하는 과정은 알코올을 동위원소와 교환하는 단계를 더 포함한다. 다른 구현예들에서, 중수소화 트리부틸주석이 알코올을 중수소와 교환한다.

[0011] 일부 구현예는, 비스-알릴 위치에서 알코올을 산화하여 케톤을 수득하는 단계; 및 케톤을 환원하여 비스-알릴 위치에서 동위원소 치환된 메틸렌 기를 수득하는 단계를 포함하는, 동위원소에 의해 변형된 1,4-다이엔 시스템의 제조 방법을 제공한다. 다른 구현예들에서, 케톤의 환원은 울프-키쉬너 (Wolff-Kishner) 반응 조건을 이용한다.

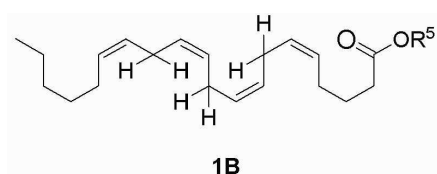
[0012] 일부 구현예는, 1,4-다이엔과 금속 간에 하나 이상의 pi-알릴 착물을 형성하는 단계; 및 하나 이상의 비스-알릴 위치에 하나 이상의 동위원소를 삽입하는 단계를 포함하는, 동위원소에 의해 변형된 1,4-다이엔 시스템을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 금속은 Ni, Pd 및 Ir로부터 선택된다. 다른 구현예들에서, 하나 이상의 pi-알릴 착물은 6원성 고리로서 형성된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 pi-알릴 착물이 6원성 고리로서 형성된다. 다른 구현예들에서, 동위원소는 하나 이상의 중수소 원자이다.

[0013] 일부 구현예에서, 임의의 1회 이상의 화학적 변형을 반복하여 하나 이상의 비스-알릴 위치에 하나 이상의 동위원소를 도입할 수 있다.

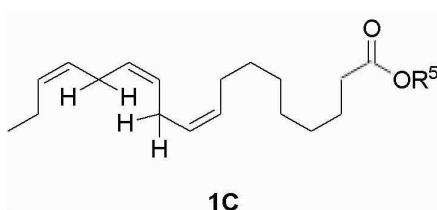
[0014] 일부 구현예에서, 1,4-다이엔 시스템은 PUFA이다. 다른 구현예들에서, PUFA는, R^5 가 C_a-C_b 알킬 기이고; C_a-C_b 의 "a" 및 "b"가 1, 2, 3, 4 또는 5 중 어느 하나 이상인, 식 1A, 1B 또는 1C의 화합물이다.



[0015]

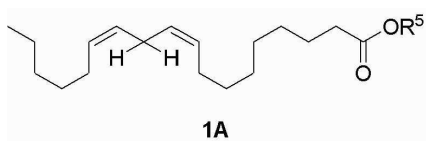


[0016]



[0017]

[0018] 일부 구현예에서, PUFA는 R^5 가 C_1-C_4 알킬 기인 식 1A의 화합물이다.



[0019]

[0020] 일부 구현예는, 고도불포화 지방을 동위원소-함유 물질과 전이 금속계 촉매의 존재 하에 반응시켜, 하나 이상의 모노-알릴 또는 비스-알릴 부위에 동위원소를 가진 동위원소-변형된 고도불포화 지방을 수득하는 단계를 포함하며, 동위원소-함유 물질이 중수소, 삼중수소 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 동위원소를 포함하는, 고도불포화 지방을 동위원소로 부위 특이적으로 변형하는 방법에 관한 것이다.

[0021] 일부 구현예는, 고도불포화 지방 혼합물을 동위원소-함유 물질과 전이 금속계 촉매의 존재 하에 반응시켜, 하나 이상의 모노-알릴 또는 비스-알릴 부위에 동위원소를 가진 동위원소-변형된 고도불포화 지방 혼합물을 수득하는 단계를 포함하며, 동위원소-함유 물질이 중수소, 삼중중수소 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 동위원소를 포함하는, 고도불포화 지방 혼합물을 동위원소로 부위 특이적으로 변형하는 방법에 관한 것이다.

[0022] 일부 구현예는, 동위원소가 중수소, 삼중중수소 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 동위원소를 하나 이상의 알릴 부위에서 현저한 수준으로 가지는 하나 이상의 동위원소-변형된 고도불포화 지방을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 1,4-다이엔 시스템을 동위원소로 변형하는 직접 교환법을 예시한 것이다.

도 2는 동위원소로 변형된 1,4-다이엔 시스템의 제조 방법을 개략적으로 도시한 것이다.

도 3은 동위원소로 변형된 1,4-다이엔 시스템을 제조하기 위한 pi-알릴 착물의 사용과 동시적인 하나 이상의 동위원소의 삽입을 개략적으로 도시한 것이다.

도 4는 고도불포화 지방의 중수소화를 조사한 루테늄 기재 착물의 리스트를 도시한 것이다.

도 5는 에틸 리놀레네이트 (E-lin)의 비스-알릴 위치에서 중수소화 반응의 중간산물을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본원에 사용된 섹션의 제목은 단지 구조적인 목적일 뿐이며, 기술된 내용을 한정하는 것으로 해석되진 않는다.

[0025] 본원에서, 약어들은 다음과 같이 정의된다:

[0026]	ALA	α -리놀렌산
[0027]	LIN	리놀리에이트
[0028]	LNN	리놀리네이트
[0029]	ARA	아라키도네이트
[0030]	cap	카프로락타메이트
[0031]	D ⁻	음으로 하전된 중수소 이온
[0032]	T ⁻	음으로 하전된 삼중중수소 이온
[0033]	DHA	도코사헥사엔산
[0034]	DNA	데옥시리보핵산
[0035]	EPA	에이코사펜타엔산
[0036]	HPLC	고 성능 액체 크로마토그래피
[0037]	IR	적외선
[0038]	LA	리놀레산
[0039]	LC/MS	액체 크로마토그래피 / 질량 분광측정
[0040]	mg	밀리그램
[0041]	mmol	밀리몰
[0042]	NMR	핵 자기 공명
[0043]	PUFA	고도불포화 지방산

- [0044] R_f 체류 인자
- [0045] ROS 반응성 산소 종
- [0046] TBHP *tert*-부틸하이드로퍼옥사이드
- [0047] TLC 박막 크로마토그래피
- [0048] UV 자외선
- [0049] Cp 사이클로펜타다이에닐
- [0050] 본원에서, 비제한적인 예로, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R' 와 같은 임의의 "R" 기(들)는 지정된 원자에 부착될 수 있는 치환기를 의미한다. R 기는 치환 또는 비-치환될 수 있다.
- [0051] 본원에서, "a" 및 "b"가 정수인, " $C_a - C_b$ "는, 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기의 탄소 원자의 개수, 또는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리사이클릴 기의 탄소 원자의 개수를 의미한다. 즉, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬의 고리, 사이클로알케닐의 고리, 사이클로알키닐의 고리, 아릴의 고리, 헤테로아릴의 고리 또는 헤테로알리사이클릴의 고리는, 탄소 원자를 포함하여, "a" - "b"를 포함할 수 있다. 즉, 예를 들어, " $C_1 - C_4$ 알킬" 기는 탄소 1-4개를 가진 모든 알킬 기, 즉, CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 및 $(CH_3)_3C-$ 를 지칭한다. 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리사이클릴 기에 "a" 및 "b"가 지정되지 않은 경우, 이 정의에서 설명되는 가장 넓은 범위로 간주된다.
- [0052] 본원에서, "알킬"은 완전히 포화된 (이중 결합 또는 삼중 결합이 없는) 탄화수소 기를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다. 알킬 기는 1-20개의 탄소 원자를 포함할 수 있다 (본원에 언급된 경우, "1-20"과 같은 수치 범위는 주어진 범위내 각 정수를 의미하며; 예를 들어, "1-20개의 탄소 원자"는, 알킬 기가 탄소 원자 1개, 탄소 원자 2개, 탄소 원자 3개 등, 최대 탄소 원자 20개로 구성될 수 있지만, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"이 사용된 경우를 모두 포괄함). 또한, 알킬 기는 탄소 원자 1-10개를 가진 중간 크기의 알킬일 수 있다. 또한, 알킬 기는 탄소 원자 1-6개를 가진 저급 알킬일 수 있다. 화합물의 알킬 기는 " C_1-C_4 알킬" 또는 이와 비슷한 형태로 표시될 수 있다. 단지 예로, " C_1-C_4 알킬"은 알킬 쇠에 1-4개의 탄소 원자가 존재하는 것을 의미하며, 즉, 알킬 쇠는 메틸, 에틸, 프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 전형적인 알킬 기로는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 터셔리 부틸, 펜틸 및 헥실 등이 있으나, 어떤 방식으로든 이로 한정되는 것은 아니다. 알킬 기는 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다.
- [0053] 본원에서, "알케닐"은 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기는 2-20개의 탄소 원자를 가질 수 있지만, 이 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알케닐"이 사용된 경우를 모두 포괄한다. 또한, 알케닐 기는 2-9개의 탄소 원자를 가진 중간 크기의 알케닐일 수 있다. 알케닐 기는 또한 2-4개의 탄소 원자를 가진 저급 알케닐일 수 있다. 화합물의 알케닐 기는 " C_{2-4} 알케닐" 또는 유사한 형태로 표시될 수 있다. 단지 예로서, " C_{2-4} 알케닐"은 알케닐 쇠에 2-4개의 탄소 원자가 존재하는 것을 의미하며, 즉, 알케닐 쇠는 에틸, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 프로펜-3-일, 부텐-1-일, 부텐-2-일, 부텐-3-일, 부텐-4-일, 1-메틸-프로펜-1-일, 2-메틸-프로펜-1-일, 1-에틸-에텐-1-일, 2-메틸-프로펜-3-일, 부타-1,3-다이에닐, 부타-1,2,-다이에닐 및 부타-1,2-다이에닐-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 전형적인 알케닐 기로는 에틸, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐 등이 있으나, 어떠한 방식으로든 이로 한정되는 것은 아니다. 알케닐 기는 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다.
- [0054] 본원에서, "알키닐"은 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소에 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 알키닐 기는, 본 정의가 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알키닐"이 사용된 경우를 모두 포괄하지만, 2-20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 또한, 알키닐 기는 2-9개의 탄소 원자를 가진 중간 크기의 알키닐일 수 있다. 또한, 알키닐 기는 2-4개의 탄소 원자를 가진 저급 알키닐일 수 있다. 화합물의 알키닐 기는 " C_{2-4} 알키닐" 또는 유사한 형태로 표시될 수 있다. 단지 예로서, " C_{2-4} 알키닐"은 알키닐 쇠에 2-4개의 탄소 원자가 존재하는 것을 의미하며, 즉, 알키닐 쇠는 에티닐, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일, 부틴-1-일, 부틴-3-일, 부틴-4-일 및 2-부티닐로 이

루어진 군으로부터 선택된다. 전형적인 알킬닐 기로는 에틸닐, 프로필닐, 부틸닐, 펜틸닐 및 헥시닐 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 알킬닐 기는 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다.

[0055] 본원에서, "사이클로알킬"은 완전히 포화된 (삼중 결합 또는 이중 결합이 없음) 단환식 또는 다환식 사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 2개 이상의 고리로 구성된 경우, 고리는 융합된 형태로 함께 결합될 수 있다. 사이클로알킬 기는 고리(들)에 3-10개의 원자 또는 고리(들)에 3-8개의 원자를 포함할 수 있다. 사이클로알킬 기는 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 기로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸 등이 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 사이클로알킬 기는 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다.

[0056] 본원에서, "사이클로알케닐"은 하나 이상의 고리에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 단환식 또는 다환식 사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭하며; 2개 이상이 존재한다면, 이중 결합이 고리 전체에 완전히 비-편재화된 π -전자 시스템을 형성할 수 없다 (그렇지 않을 경우 기는 본원에 정의된 바와 같이 "아릴"일 수 있음). 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 이들 고리는 융합된 형태로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐 기는 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다.

[0057] 본원에서, "사이클로알키닐"은 하나 이상의 고리에 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 단환식 또는 다환식 사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 삼중 결합이 2개 이상 존재한다면, 삼중 결합은 고리 전체에 완전히 비-편재화된 π -전자 시스템을 형성할 수 없다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 이들 고리는 융합된 형태로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알키닐 기는 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다.

[0058] 본원에서, "카보사이클릴"은 모든 탄소로 구성된 고리 시스템을 지칭한다. 이러한 시스템은 불포화될 수 있거나, 일부 불포화를 포함할 수 있거나, 또는 일부 방향족 부분을 포함할 수 있거나 또는 모두 방향족일 수 있다. 카보사이클릴 기는 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다.

[0059] 본원에서, "아릴"은, 하나 이상의 고리 전체에 완전히 비-편재화된 π -전자 시스템을 가진, 카보사이클릭 (모두 탄소) 단환식 또는 다환식 방향족 고리 시스템 (예, 2개의 카보사이클릭 고리가 화학 결합을 공유한, 융합된, 브릿지된 또는 스피로 고리 시스템, 예를 들어, 하나 이상의 아릴 또는 비-아릴 고리를 가진 하나 이상의 아릴 고리)을 지칭한다. 아릴 기에서 탄소 원자의 개수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴 기는 C_6-C_{14} 아릴 기, C_6-C_{10} 아릴 기 또는 C_6 아릴 기일 수 있다. 아릴 기의 예로는, 비-제한적으로, 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌 등이 있다. 아릴 기는 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다.

[0060] 본원에서, "헤테로사이클릴"은 하나 이상의 이종원자 (예, O, N, S)를 포함하는 고리 시스템을 지칭한다. 이러한 시스템은 불포화되거나, 일부 불포화를 포함할 수 있거나, 또는 일부 방향족 부분을 포함할 수 있거나, 또는 모두 방향족일 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다.

[0061] 본원에서, "헤테로아릴"은, 탄소 이외의 원소, 비-제한적인 예로, 질소, 산소 및 황인 하나 이상의 이종원자와 하나 이상의 방향족 고리를 포함하는, 단환식 또는 다환식 방향족 고리 시스템 (완전히 비-편재화된 π -전자 시스템이 존재하는 하나 이상의 고리를 가진 고리 시스템)을 지칭한다. 헤테로아릴 기의 고리(들)에서 원자의 개수는 달라질 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴 기는 고리(들)에 4-14개의 원자를, 고리(들)에 5-10개의 원자 또는 고리(들)에 5-6개의 원자를 포함할 수 있다. 또한, 용어 "헤테로아릴"은, 하나 이상의 아릴 고리와 하나 이상의 헤테로아릴 고리 등의 2개의 고리 또는 2개 이상의 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 화학 결합을 공유한, 융합된 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예로는, 비-제한적으로, 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 1,2,3-옥사다리아졸, 1,2,4-옥사다리아졸, 티아졸, 1,2,3-티아다리아졸, 1,2,4-티아다리아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아다리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 퓨린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트리아진 등이 있다. 헤테로아릴 기는 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다.

[0062] 본원에서, "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴"은, 탄소 원자가 1-5개의 이종원자와 함께 고리 시스템을 구성하는, 3원성, 4원성, 5원성, 6원성, 7원성, 8원성, 9원성, 10원성, 최대 18원성의 단환식, 이환식 및 삼환식 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로사이클은, 선택적으로, 완전히 비-편재화된 π -전자 시스템이 고리 전체에 형성되지 않는 방식으로 위치된, 하나 이상의 불포화 결합을 포함할 수 있다. 이종원자는 독립적으로 산소, 황 및 질소로부터 선택된다. 헤테로사이클은, 이 정의에 랍탐, 락톤, 사이클릭 이미드, 사이클릭 티오이미드 및 사이클릭 카바메이트와 같이 옥소-시스템 및 티오-시스템이 포함되도록, 하나 이상의 카르보닐 또는 티오

카르보닐 관능기를 더 포함할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리들은 융합된 형태로 함께 연결될 수 있다. 또한, 헤테로알리사이클릭에서 임의 질소는 4급화될 수 있다. 헤테로알리사이클릴 또는 헤테로알리사이클릭 기들은 비-치환되거나 또는 치환될 수 있다. 이러한 "헤테로알리사이클릭" 또는 "헤테로알리사이클릴" 기들에 대한 예로는, 비-제한적으로, 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사틴, 1,3-옥사티올란, 1,3-다이티올, 1,3-다이티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 다이옥소피페라진, 히단토인, 다이하이드로우라실, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리딘논, 티아졸린, 티라졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 *N*-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리다이온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폭사이드, 티아모르폴린 설포 및 이들의 벤조-융합 유사체 (예, 벤즈이미다졸리딘논, 테트라하이드로퀴놀린, 3,4-메틸렌다이옥시페닐) 등이 있다.

[0063] 본원에서, "아랄킬" 및 "아릴(알킬)"은 저급 알킬렌 기를 통해 치환기로서 아릴 기가 연결된 것을 의미한다. 아랄킬의 저급 알킬렌 및 아릴 기는 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다. 그 예로는, 비-제한적으로 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬 등이 있다.

[0064] 본원에서, "헤테로아랄킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 치환기로서 헤테로아릴 기가 저급 알킬렌 기를 통해 연결된 것을 의미한다. 헤테로아랄킬의 저급 알킬렌 및 헤테로아릴 기는 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다. 그 예로는, 비-제한적으로 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬, 이미다졸릴알킬 및 이들의 벤조-융합된 유사체 등이 있다.

[0065] "(헤테로알리사이클릴)알킬"은 저급 알킬렌 기를 통해 치환기로서 헤테로사이클릭 또는 헤테로알리사이클릴릭 기가 연결된 것이다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로사이클릭 또는 헤테로사이클릴 기는 치환되거나 또는 비-치환될 수 있다. 그 예로는, 비-제한적으로, 테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (피페리딘-4-일)에틸, (피페리딘-4-일)프로필, (테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 및 (1,3-티아지난-일)메틸 등이 있다.

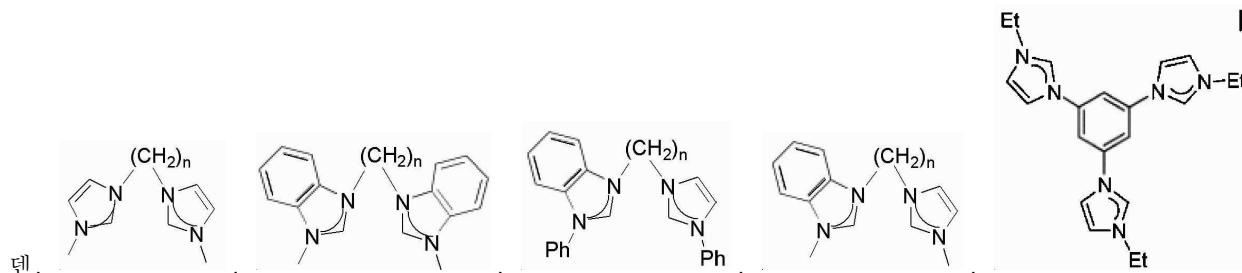
[0066] "저급 알킬렌 기"는, 말단 탄소 원자를 통해 분자 단편을 연결하는 결합을 형성하는 직쇄 CH_2 -테더링 (tethering) 기이다. 그 예로는, 비-제한적으로, 메틸렌 ($-\text{CH}_2-$), 에틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 및 부틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 등이 있다. 저급 알킬렌 기는 "치환된"의 정의에 열거된 치환기(들)로 저급 알킬렌 기의 하나 이상의 수소를 치환함으로써 치환될 수 있다.

[0067] 본원에 언급된 아민 리간드는 한자리 또는 여러 자리 리간드일 수 있으며, 모노아민, 다이아민 및 트리아민 모이어티를 포함한다. 모노아민은 식 $\text{N}(\text{R}_b)_2$ 를 가질 수 있으며, 예시적인 모노아민으로는, 비-제한적으로, 다이알킬모노아민 (예, di-ra-부틸아민 또는 DBA) 및 트리알킬모노아민 (예, N,N-다이메틸부틸아민 또는 DMBA) 등이 있다. 적합한 다이알킬모노아민으로는 다이메틸아민, 다이-ra-프로필아민, 다이-ra-부틸아민, 다이-sec-부틸아민, 다이-tert-부틸아민, 다이펜틸아민, 다이헥실아민, 다이옥틸아민, 다이데실아민, 다이벤질아민, 메틸에틸아민, 메틸부틸아민, 다이사이클로헥실아민, N-페닐에탄올아민, N-(p-메틸) 페닐에탄올아민, N-(2,6-다이메틸) 페닐에탄올아민, N-(p-클로로)페닐에탄올아민, N-에틸아닐린, N-부틸 아닐린, N-메틸-2-메틸아닐린, N-메틸-2,6-다이메틸아닐린, 다이페닐아민, 등, 및 이들의 조합 등이 있다. 적합한 트리알킬모노아민으로는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 부틸다이메틸아민, 페닐다이메틸아민, 등, 및 이들의 조합이 있다. 다이아민은 식 $(\text{R}^b)_2\text{N}-\text{R}^a-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 를 가질 수 있으며, 다이아민의 예로는 알킬렌다이아민, 예를 들어, N,N'-다이-ieri-부틸에틸렌다이아민 또는 DBEDA를 포함할 수 있다. 트리아민은, 비-제한적인 예로, 다이에틸렌 트리아민 (DETA), 구아니딘 HCl, 테트라메틸 구아니딘, 등의 3개의 아민 모이어티를 가진 유기 분자를 지칭한다. 모노아민 및 다이아민 식들에서, R^a 는 치환된 또는 비-치환된 2가 잔기이며; 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬 또는 C_6-10 아릴이다. 상기 식들에 대한 일부 예에서, 2-3개의 지방족 탄소 원자는 2개의 다이아민 질소 원자들 간에 가장 근접한 연결을 형성한다. 특정 알킬렌다이아민 리간드는, R^a 가 다이메틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 또는 트리메틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)인, 리간드를 포함한다. R^b 는 독립적으로 수소, 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 C_4-C_8 alpha-터셔리 알킬 기일 수 있다. 일부 구현예에서, 다이아민은 에틸렌다이아민일 수 있다. 일부 구현예에서,

트리아민은 다이에틸렌트리아민일 수 있다.

- [0068] 알킬렌다이아민 리간드는 한자리 또는 여러 자리 리간드일 수 있으며, 그 예로는, N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌다이아민 (TMED), N,N'-다이-tert-부틸에틸렌다이아민 (DBEDA), N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-다이아미노프로판 (TMPD), N-메틸-1,3-다이아미노프로판, N,N'-다이메틸-1,3-다이아미노프로판, N,N,N'-다이메틸-1,3-다이아미노프로판, N-에틸-1,3-다이아미노프로판, N-메틸-1,4-다이아미노부탄, N,N'-트리메틸-1,4-다이아미노부탄, N,N,N',N'-테트라메틸-1,4-다이아미노부탄, N,N,N',N'-테트라메틸-1,5-다이아미노펜탄 및 이들의 조합 등이 있다. 일부 구현예에서, 아민 리간드는 다이-ra-부틸아민 (DBA), N,N-다이메틸부틸아민 (DMBA), N,N'-다이-tert-부틸에틸렌다이아민 (DBEDA), 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0069] 본원에 언급된 알켄 리간드는 한자리 또는 여러 가지 리간드일 수 있으며, 하나 이상의 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합을 가진 분자를 포함하며, 비-제한적으로 모노알켄 및 다이알켄을 포함할 수 있다. 알켄 리간드의 예로는 에틸렌, 프로필렌, 부텐, 헥센, 테센, 부타다이엔 등을 포함할 수 있다.
- [0070] 본원에 언급된 이소니트릴 리간드는 하나 이상의 -NC 모이어터를 가진 분자를 지칭하며, 한자리 또는 여러 가지 리간드일 수 있으며, 비-제한적으로, 모노이소니트릴 및 다이이소니트릴 리간드를 포함할 수 있다. 모노이소니트릴 및 다이이소니트릴의 예로는, 비-제한적으로, C₁₋₁₀ 알킬-NC 및 CN-R-NC 등이 있으며, R은 C₁₋₁₀ 알킬렌, t-부틸-NC, 메틸-NC, PhP(O)(OCH₂CH(t-Bu)NC)₂, PhP(O)(OCH₂CH(Bn)NC)₂, PhP(O)(OCH₂CH(i-Pr)NC)₂, PhP(O)(OCHCH₃CH(i-Pr)NC)₂, PhP(O)(OCH₂CH(CH₃)NC)₂이다. 추가적인 이소니트릴 리간드들은 Naik et al., *Chem. Commun.*, 2010, 46, 4475-4477에서 찾아볼 수 있으며, 이 문헌은 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0071] 본원에 언급된 니트릴 리간드는 하나 이상의 -CN 모이어터를 가진 분자를 지칭하며, 한자리 또는 여러 가지 리간드일 수 있으며, 비-제한적으로, 모노이소니트릴 및 다이이소니트릴 리간드를 포함할 수 있다. 모노이소니트릴 및 다이이소니트릴의 예로는, 비-제한적으로, C₁₋₁₀ 알킬-CN 및 CN-R-CN 등이 있으며, R은 C₁₋₁₀ 알킬렌, 아세토니트릴, 1,3,5-사이클로헥산트리카르보니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 글루타로니트릴, 피발로니트릴, 카프로니트릴, (CH₂)₃CN, (CH₂)₄CN, (CH₂)₅CN 등이 있다. 부가적인 니트릴 리간드들은 Lee et al., *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*, v10, 10 (Oct 1974) p. 895-898에서 찾아볼 수 있으며, 이 문헌은 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0072] 본원에 언급된 에테르 리간드는, 각각의 R이 독립적으로 알킬 또는 아릴 라디칼인, 하나 이상의 R-O-R 모이어터를 가진 분자를 지칭하며, 한자리 또는 여러 가지 리간드일 수 있으며, 모노에테르, 다이에테르 및 트리에테르 리간드를 포함한다. 모노에테르, 다이에테르, 트리에테르 및 기타 적합한 에테르의 예로는, 비-제한적으로, 다이메틸 에테르, 다이에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 다이옥산, 다이메톡시에탄, 다이에틸렌 글리콜 다이메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 및 아니솔 등이 있다.
- [0073] 본원에 언급된 티오에테르 리간드는, 각각의 R이 독립적으로 알킬 또는 아릴 라디칼인, 하나 이상의 R-S-R 모이어터를 가진 분자를 지칭하며, 한자리 또는 여러 가지 리간드일 수 있으며, 모노티오에테르, 다이티오에테르 및 트리티오에테르 리간드를 포함한다. 모노티오에테르, 다이티오에테르 및 트리티오에테르의 예로는, 비-제한적으로, 다이메틸설파이드 및 메틸 페닐 설파이드 등이 있다.
- [0074] 본원에 언급된 이민 리간드는 하나 이상의 탄소 질소 이중 결합 모이어터를 가진 분자를 지칭하며, 한자리 또는 여러 가지 리간드일 수 있으며, 모노이민, 다이이민 및 트리아민 리간드를 포함한다. 이민 리간드의 예로는, 비-제한적으로, 1,2-에탄다이이민, 이미다졸린-2-이민, 1,2-다이케트이민, 다이메틸글리옥심, o-페닐렌다이아민, 1,3-다이케트이민 및 글리옥살-비스(메시틸이민) 등이 있다.
- [0075] 본원에 언급된 카르벤 리간드는 금속과 배위되지 않았을 때 원자가 껍질에 단 6개의 전자를 가진 하나 이상의 2가 탄소 원자를 가진 화합물을 지칭한다. 이의 정의는 카르벤으로부터 합성된 금속-카르벤 착물로 한정되지 않으며, 대신 금속에 결합된 탄소 원자에 대한 오르비탈 구조 및 전자 분포를 지칭하는 것으로 의도된다. 이 정의는, "카르벤"이 금속과 결합하였을 때에는 기술적으로 2가가 아닐 수 있지만, 금속이 분리되면 2가인 것을 의미한다. 이러한 다수 화합물들은 카르벤을 먼저 합성한 다음 이를 금속에 결합시킴으로써 합성되지만, 그 정의는 유사한 오르비탈 구조 및 전자 배치를 가진 다른 방법에 의해 합성된 화합물들을 포괄하는 것으로 의도된다. Lowry & Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry* 256 (Harper & Row, 1976)에서는, 용어가 본원에 사용되는 방식과 일관된 방식으로 "카르벤"을 정의한다. 본원에 언급된 카르벤 리간드는 모노카르벤, 다

이카르벤 및 트리카르벤일 수 있다. 카르벤 리간드의 예로는, 비-제한적으로, 1,10-다이메틸-3,30-메틸렌다이이미다졸-2,20-다이일리덴, 1,10-다이메틸-3,30-에틸렌다이이미다졸-2,20-다이일리덴, 1,10-다이메틸-3,30-프로필렌다이이미다졸-2,20-다이일리덴, 1,10-다이메틸-3,30-메틸렌다이벤즈이미다졸-2,20-다이일리덴, 1,10-다이메틸-3,30-에틸렌다이벤즈이미다졸-2,20-다이일리덴, 1,10-다이메틸-3,30-프로필렌다이벤즈이미다졸-2,20-다이일리



등이 있으며, n은 1, 2 또는 3이다. 추가적인 카르벤 리간드는 Huynh et al., Journal of Organometallic Chemistry, v696, 21, (October 2011), p.3369-3375, 및 Maity et al., Chem. Commun., 2013, 49, 1011-101에서 찾아볼 수 있으며, 이들 문헌은 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0076] 본원에 언급된 피리딘 리간드는 하나 이상의 피리딘 고리 모이어티를 가진 분자를 지칭하며, 모노피리딘, 다이피리딘 및 트리피리딘 리간드를 포함한다. 피리딘 리간드의 예로는, 비-제한적으로, 2,2'-바이피리딘 (bipyridine) 및 2,6-다이(2-피리딜)피리딘 등이 있다.

[0077] 본원에 언급된 포스핀은 하나 이상의 $P(R)^4$ 를 가진 분자를 지칭하며, 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-15} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_6-15 아릴 및 선택적으로 치환된 4-10원성 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 포스핀 리간드로는 모노포스핀, 비스포스핀 및 트리스포스핀을 포함할 수 있다. 적합한 포스핀 리간드의 예로는, 비-제한적으로, PH_3 , 트리메틸포스핀, 트리페닐포스핀, 메틸다이페닐포스핀, 트리플루오로포스핀, 트리메틸포스파이트, 트리페닐포스파이트, 트리스아일로헥실포스핀, 다이메틸포스피노메탄 (dmpm), 다이메틸포스피노에탄 (dmpe), PROPHOS, PAMP, DIPAMP, DIOP, DuPHOS, $P(tBu)_2Ph$, 1,2-비스(다이페닐포스피노)에탄 (dppe), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 (dppf), 4-(tert-부틸)-2-(다이이소프로필포스파네일)-1H-이미다졸, $P(t-Bu)_2(C_6H_5)$ 등을 포함할 수 있다.

[0078] 본원에서, 치환된 기는, 하나 이상의 수소 원자가 다른 원자 또는 기로 치환된, 비-치환된 모 기 (parent group)로부터 유래된다. 달리 언급되지 않은 한, 기가 "치환된" 것으로 간주되는 경우, 이는, 그 기가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 카보사이클릴 (선택적으로, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 치환됨), C_3-C_7 -카보사이클릴- C_1-C_6 -알킬 (선택적으로, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 치환됨), 5-10원성 헤테로사이클릴 (선택적으로, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 치환됨), 5-10원성 헤테로사이클릴- C_1-C_6 -알킬 (선택적으로, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 치환됨), 아릴 (선택적으로, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 치환됨), 아릴(C_1-C_6)알킬 (선택적으로, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 치환됨), 5-10원성 헤테로아릴 (선택적으로, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 치환됨), 5-10원성 헤테로아릴(C_1-C_6)알킬 (선택적으로, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬 및 C_1-C_6 할로알콕시로 치환됨), 할로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시(C_1-C_6)알킬 (즉, 에테르), 아릴옥시, 설프하이드릴 (머캅토), 할로(C_1-C_6)알킬 (예, $-CF_3$), 할로(C_1-C_6)알콕시 (예, $-OCF_3$), C_1-C_6 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미노(C_1-C_6)알킬, 니트로, 0-카르바미, N-카르바미, 0-티오키르바미, N-티오키르바미, C-아미도, N-아미도, S-설프온아미도, N-설프온아미도, C-카르복시, 0-카르복시, 아실, 시아나토, 이소시아네이트, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 설프닐, 설프닐 및 옥소 (=O)로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 것을 의미한다. 기가 "치환된" 것으로 언급된 경우, 그 기는 상기 치환기로 치환될 수 있다.

[0079] 일부 구현예에서, 치환된 기(들)는 C_1-C_4 알킬, 아미노, 하이드록시 및 할로젠으로부터 개별적으로, 독립적으로

선택되는 하나 이상의 치환기(들)로 치환된다.

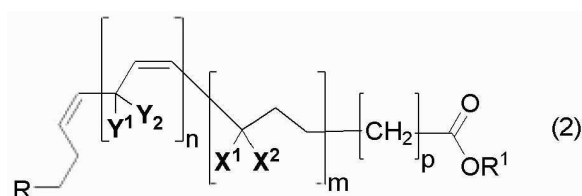
[0080] 특정 라디칼을 지칭하는 규약에 따르면 상황에 따라 모노-라디칼 또는 다이-라디칼일 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 치환시 분자의 나머지 부분에 대한 2개의 부착점이 필요한 경우, 치환기는 다이-라디칼로 이해된다. 예를 들어, 2개의 부착점이 필요한 알킬로서 식별되는 치환기는 다이-라디칼, 예를 들어 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 등을 포함한다. 라디칼을 지칭하는 또 다른 규약에 따르면, 라디칼은 "알킬렌" 또는 "알케닐렌" 등의 다이-라디칼로 명확하게 기술된다.

[0081] 본원에서, 용어 "고도불포화 지방"은 소수성 꼬리에 이중 결합 또는 삼중 결합 등의 하나 이상의 불포화 결합을 포함하는 지방을 지칭한다. 고도불포화 지방은 본원에서 고도불포화 지방산, 고도불포화 지방산 에스테르, 고도불포화 지방산 티오에스테르, 고도불포화 지방산 아마이드, 고도불포화 지방산 모방체 또는 고도불포화 지방산 프로드럭일 수 있다.

[0082] 본원에서, 용어 "모노-알릴 부위"는, 비닐 기가 단 하나만 결합된 메틸렌 기를 의미하며, 2개 이상의 비닐 기에 인접하지 않는, 고도불포화 지방산 또는 이의 에스테르 등의, 고도불포화 지방의 위치를 의미한다. 예를 들어, (9Z,12Z)-9,12-옥타데카다이엔산 (리놀레산)에서의 모노-알릴 부위는 8번 탄소 및 14번 탄소 위치의 메틸렌 기를 포함한다.

[0083] 본원에서, 용어 "비스-알릴 부위"는, 1,4-다이엔 시스템의 메틸렌 기들에 해당하는, 고도불포화 지방산 또는 이의 에스테르 등의, 고도불포화 지방의 위치를 지칭한다. 하나 이상의 비스-알릴 위치에 중수소를 가진 고도불포화 지방의 예로는, 비-제한적으로, 11,11-다이듀테로-cis,cis-9,12-옥타데카다이엔산 (11,11-다이듀테로-(9Z,12Z)-9,12-옥타데카다이엔산; D2-LA); 및 11,11,14,14-테트라듀테로-cis,cis,cis-9,12,15-옥타데카트리엔산 (11,11,14,14-테트라듀테로-(9Z,12Z,15Z)-9,12,15-옥타데카트리엔산; D4-ALA)을 포함한다.

[0084] 본원에서, 용어 "프로-비스-알릴 위치 (pro-bis-allylic position)"는, 중수소화시 비스-알릴 위치가 되는 메틸렌 기를 의미한다. 전구체 PUFA에서 비스-알릴이 아닌 몇몇 부위들이 생화학적 변환으로 비스-알릴이 될 것이다. 프로-비스-알릴 위치는, 중수소화 이외에도, 탄소-13에 의해 자연적으로 형성되는 함유 수준 보다 높은 동위원소 함유 수준으로 각각 보장될 수 있다. 예를 들어, 프로-비스-알릴 위치는, 기존의 비스-알릴 위치와 더불어, 식 (2)에 도시된 바와 같이 동위원소 치환에 의해 보장될 수 있으며, 여기서 R^1 은 알킬, 양이온 또는 H이고; $m = 1-10$; $n = 1-5$; $p = 1-10$ 이다. 식 (2)에서, X 원자의 위치는 프로-비스-알릴 위치를 의미하며, Y 원자의 위치는 비스-알릴 위치이고, X^1 , X^2 , Y^1 또는 Y^2 원자 중 하나 이상은 중수소 원자일 수 있다.

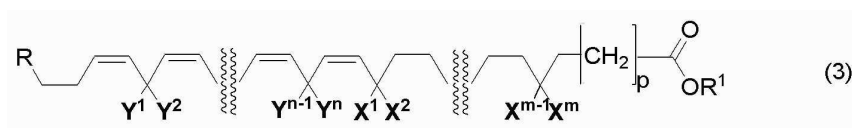


[0085]

[0086] $R = \text{H}$, C_3H_7 ; $R^1 = \text{H}$, 알킬 또는 양이온;

[0087] Y^1 및 $Y^2 = \text{H}$ 또는 D; X^1 및 $X^2 = \text{H}$ 또는 D.

[0088] 비스-알릴 위치 및 프로-비스-알릴 위치를 가진 화합물의 다른 예는 식 (3)으로 표시되며, 여기서 Y^1-Y^n 및/또는 X^1-X^m 쌍들 중 임의의 쌍은 각각 PUFA의 비스-알릴 위치 및 프로-비스-알릴 위치이고, 이들 위치는 중수소 원자를 포함할 수 있다.



[0089]

[0090] $R = \text{H}$, C_3H_7 ; $R^1 = \text{H}$, 알킬 또는 양이온; $Y^1 - Y^n = \text{H}$ 또는 D;

- [0091] $X^1 - X^m = H$ 또는 D ; $m = 1-10$; $n = 1-6$; 및 $p = 1-10$.
- [0092] 하나 이상의 키랄 센터를 가진 본원에 기술된 임의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확하게 언급되어 있지 않다면, 각 센터는 독립적으로 R-배위 또는 S-배위이거나 또는 이의 혼합된 형태일 수 있는 것으로, 이해된다. 즉, 본원에 제공된 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수하거나, 거울상 이성질체적으로 농화되거나 또는 입체이성질체 혼합물일 수 있으며, 모든 부분입체이성질체 및 거울상 이성질체 형태를 포함한다. 아울러, 하나 이상의 이중 결합(들)을 가져 E 또는 Z로서 정의될 수 있는 기하 이성질체를 형성하는 본원에 기술된 임의의 화합물에서, 각 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z 또는 이의 혼합된 형태일 수 있다. 입체이성질체는 적절한 경우 입체선택 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리 등의 방법에 의해 수득된다.
- [0093] 마찬가지로, 임의의 기술된 모든 화합물들에서, 모든 호변이성질체 형태들도 포함되는 것으로 의도된다.
- [0094] 본원에서, 용어 "티오에스테르"는, 카르복시산과 티올 기가 에스테르 결합에 의해 연결되거나, 또는 카르보닐 탄소가 황 원자와 결합 -COSR을 형성한, 구조를 의미하며, 여기서 R은 수소, C_{1-30} 알킬 (분지형 또는 직선형) 및 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 사이클릭 또는 헤테로사이클릭 구조일 수 있다. "고도불포화 지방산 티오에스테르"는 P가 본원에 언급된 고도불포화 지방산인, 구조 P-COSR을 의미한다.
- [0095] 본원에서, 용어 "아미드"는 특정 질소 원자가 카르보닐 또는 티오카르보닐 기의 탄소에 결합된 화합물 또는 모이어티, 예를 들어 $-C(O)NR^1R^2$ 또는 $-S(O)N R^1R^2$ 를 포함하는 화합물을 지칭하며, 여기서 R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-30} 알킬 (분지형 또는 직선형), 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 사이클릭, 헤테로사이클릭 또는 C_{1-20} 하이드로알킬일 수 있다. "고도불포화 지방산 아미드"는, 아미드 기가 카르보닐 모이어티의 탄소를 통해 본원에 언급된 고도불포화 지방산에 부착된 구조를 의미한다.
- [0096] 본원에서 용어 "프로드럭"은 생체내에서 대사 활성화를 통해 활성 약물을 생성하게 될 전구체 화합물을 지칭한다. 흡수, 분포, 대사 및 배출 등의 약동학적 특성을 강화하기 위해, 카르복시산을 에스테르 및 다양한 기타 관능기로 변환할 수 있음은 잘 알려져 있다. 에스테르는 알코올 (또는 이의 화학 등가)을 카르복시산 (또는 이의 화학 등가)과의 축합에 의해 형성되는 카르복시산의 잘 알려진 프로드럭이다. 일부 구현예에서, PUFA의 프로드럭에 병합하기 위한 알코올 (또는 이의 화학 등가)로는 약제학적으로 허용가능한 알코올 또는 대사시 약제학적으로 허용가능한 알코올을 생성하는 화학제 등이 있다. 이러한 알코올로는, 비-제한적으로, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 이소프로판올, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올 (Transcutol[®], Gattefosse, Westwood, N.J. 07675), 벤질 알코올, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 200, 폴리에틸렌 글리콜 300 또는 폴리에틸렌 글리콜 400; 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체 (예, 폴리옥시에틸렌글리세롤트리리신올리에이트 또는 폴리옥실 35 캐스터 오일 (Cremophor[®] EL, BASF Corp.), 폴리옥시에틸렌글리세롤 옥시스테아레이트 (Cremophor[®] RH 40 (폴리에틸렌글리콜 40 캐스터 경화 오일) 또는 Cremophor[®] RH 60 (폴리에틸렌글리콜 60 캐스터 경화 오일), BASF Corp.)); 포화된 폴리글리콜화 글리세라이드 (예, Gelucire[®] 35/10, Gelucire[®] 44/14, Gelucire[®] 46/07, Gelucire[®] 50/13 또는 Gelucire[®] 53/10, Gattefosse, Westwood, N.J. 07675); 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 (예, cetomacrogol 1000); 폴리옥시에틸렌 스테아레이트 (예, PEG-6 스테아레이트, PEG-8 스테아레이트, 폴리옥실 40 스테아레이트 NF, 폴리옥시에틸 50 스테아레이트 NF, PEG-12 스테아레이트, PEG-20 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-12 다이스테아레이트, PEG-32 다이스테아레이트 또는 PEG-150 다이스테아레이트); 에틸 올리에이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트; 다이메틸 이소소르비드; N-메틸피롤리디논; 파라핀; 콜레스테롤; 레시틴; 좌제 베이스; 약제학적으로 허용가능한 왁스 (예, 카나우바 왁스, 엘로우 왁스, 백랍, 미세결정 왁스 또는 유화 왁스 (emulsifying wax)); 약제학적으로 허용가능한 실리콘 플루이드; 소르비탄 지방산 에스테르 (소르비탄 라우레이트, 소르비탄 올리에이트, 소르비탄 팔미테이트 또는 소르비탄 스테아레이트 등); 약제학적으로 허용가능한 포화 지방 또는 약제학적으로 허용가능한 포화 오일 (예, 캐스터 경화 오일 (글리세릴-트리-12-하이드록시스테아레이트), 세틸 에스테르 왁스 (녹는점 약 43-47°C의 C14-C18 포화 지방산의 C14-C18 포화 에스테르로 주로 구성된 혼합물) 등이 있다.
- [0097] 일부 구현예에서, 지방산 프로드럭은, 라디칼 P가 PUFA이고; 라디칼 B가 생물학적으로 허용가능한 분자인, 에스테르 P-B로 표시된다. 즉, 에스테르 P-B가 절단되면, PUFA와 생물학적으로 허용가능한 분자가 수득된다. 이러한 절단은 산, 염기, 산화제 및/또는 환원제에 의해 유도될 수 있다. 생물학적으로 허용가능한 분자의 예로는, 비-제한적으로, 영양 물질, 펩타이드, 아미노산, 단백질, 탄수화물 (단당류, 이당류, 다당류, 글리코사미노글리칸 및 올리고당), 뉴클레오티드, 뉴클레오타이드, 지질 (모노-, 다이- 및 트리-치환된 글리세롤, 글리세로포스포

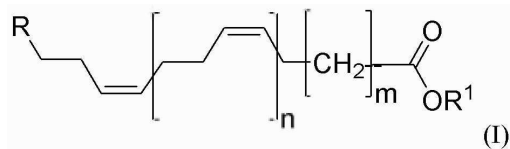
리피드, 스펅고리피드 및 스테로이드) 등이 있다. 일부 구현예에서, PUFA의 프로드럭에 병합되는 알코올 (또는 이의 화학 등가)로는 다가알코올, 예를 들어, 다이올, 트리올, 테트라올, 펜타올 등이 있다. 알코올의 예로는 메틸, 에틸, iso-프로필 및 기타 알킬 알코올을 포함한다. 다가알코올의 예로는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 메틸프로판다이올, 에톡시다이글리콜, 헥실렌글리콜, 다이프로필렌 글리콜 글리세롤 및 탄수화물을 포함한다. 다가알코올 및 PUFA로부터 형성되는 에스테르는 모노-에스테르, 다이-에스테르, 트리-에스테르 등일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중 에스테르화된 다가알코올은 동일한 PUFA로 에스테르화된다. 다른 구현예에서, 다중 에스테르화된 다가알코올은 여러가지 PUFA로 에스테르화된다. 일부 구현예에서, 여러가지 PUFA는 동일한 방식으로 안정된다. 다른 구현예들에서, 여러가지 PUFA는 서로 다른 방식으로 안정된다 (예, 하나의 PUFA에 중수소 치환 및 다른 PUFA에 ^{13}C 치환). 일부 구현예에서, 하나 이상의 PUFA는 omega-3 지방산이고, 하나 이상의 PUFA는 omega-6 지방산이다. 일부 구현예에서, 에스테르는 에틸 에스테르이다. 일부 구현예에서, 에스테르는 모노-, 다이- 또는 트리글리세라이드이다.

[0098] 구현예들에 사용하기 위한 염으로서 PUFA 및/또는 PUFA 모방체 및/또는 PUFA 프로드럭을 포물레이션하는 것이 유용할 수 있는 것으로 간주된다. 예를 들어, 약제학적 화합물의 특성을 맞춤 조절하는 수단으로서 염 형성의 사용은 널리 공지되어 있다. 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), 33:201-217을 참조한다. 염 형성은 약물의 용해성을 높이거나 또는 낮추기 위해, 약물의 안정성 또는 독성을 개선하기 위해, 그리고 약물의 흡습성을 낮추기 위해 이용될 수 있다.

[0099] PUFA 및/또는 PUFA 에스테르 및/또는 PUFA 모방체 및/또는 PUFA 프로드럭의 염으로서 포물레이션은 본원에 언급된 임의의 PUFA 염을 포함할 수 있다.

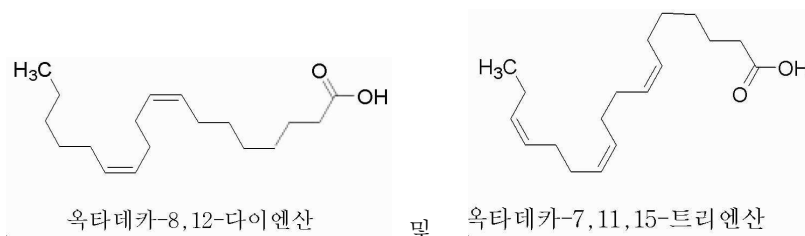
[0100] 본원에서, 용어 "고도불포화 지방산 모방체"는 자연적으로 형성되는 고도불포화 지방산과 구조적으로 비슷하지만 비스-알릴 위치에서 수소 추출 (hydrogen abstraction)을 방지하기 위해 비-동위원소적으로 변형된 화합물을 지칭한다. 다양한 방법들을 사용해, 고도불포화 지방산을 비-동위원소적으로 변형시켜, 고도불포화 지방산 모방체를 제조할 수 있으며, 그 예로는, 비-제한적으로, 하나 이상의 비스-알릴 위치를 없애기 위한 불포화 결합의 이동, 비스-알릴 위치에서 하나 이상의 탄소 원자의 산소 또는 황으로의 치환, 비스-알릴 위치에서 하나 이상의 수소 원자의 알킬 기로의 치환, 비스-알릴 위치에서 수소 원자의 사이클로알킬 기로의 치환, 및 하나 이상의 이중 결합의 사이클로알킬 기로의 치환 등을 포함한다.

[0101] 일부 구현예에서, 비-동위원소적 변형은 하나 이상의 비스-알릴 위치를 없애기 위해 불포화 결합을 이동시킴으로써 달성된다. 고도불포화 지방산은 식 (I)의 구조를 가질 수 있다:



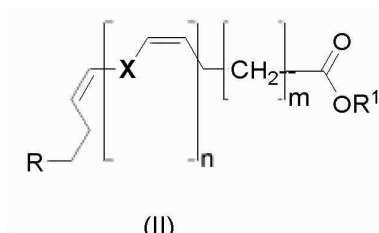
[0102]

[0103] 상기 식에서, R은 H 또는 C_{1-10} 알킬이고, R^1 은 H 또는 C_{1-10} 알킬이고, n은 1-4이고, m은 1-12이다. 일부 구현예에서, R^1 은 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 일 수 있다. 고도불포화 지방산 모방체의 예로는, 비-제한적으로, 하기 화합물을 포함한다:



[0104]

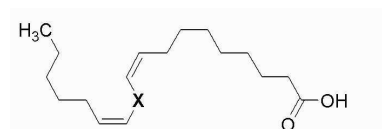
[0105] 일부 구현예에서, 비-동위원소적 변형은 비스-알릴 위치에서 하나 이상의 탄소 원자를 산소 또는 황으로 치환함으로써 달성된다. 고도불포화 지방산은 식 (II)의 구조를 가질 수 있다:



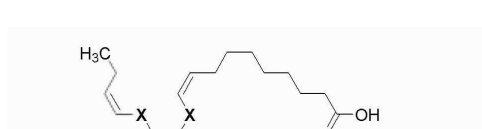
[0106]

[0107]

상기 식에서, R은 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고, R¹은 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고, X는 O 또는 S이고, n은 1-4이고, m은 1-12이다. 일부 구현예에서, R¹은 -C₃H₇일 수 있다. 고도불포화 지방산 모방체의 예로는, 비-제한적으로, 하기 화합물을 포함한다:



X=S: 10-헵트-1-에닐설파닐-데크-9-엔산
X=O: 10-헵트-1-에닐옥시-데크-9-엔산

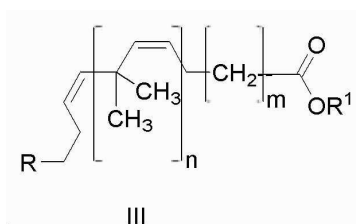


X=S: 10-(2-부트-1-에닐설파닐-비닐설파닐)-데크-9-엔산
X=O: 10-(2-부트-1-에닐옥시-비닐옥시)-데크-9-엔산

[0108]

[0109]

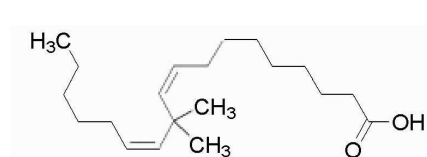
일부 구현예에서, 비-동위원소적 변형은 비스-알릴 위치에서 하나 이상의 수소 원자를 알킬 기로 치환함으로써 달성된다. 고도불포화 지방산은 식 (III)의 구조를 가질 수 있다:



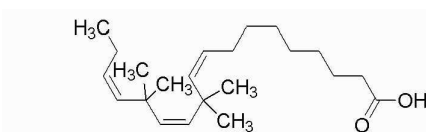
[0110]

[0111]

상기 식에서, R은 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고, R¹은 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고, X는 O 또는 S이고, n은 1-4이고, m은 1-12이다. 일부 구현예에서, R¹은 -C₃H₇일 수 있다. 고도불포화 지방산 모방체의 예로는, 비-제한적으로, 하기 화합물을 포함한다:



11,11-다이메틸-옥타데카-9,12-다이엔산

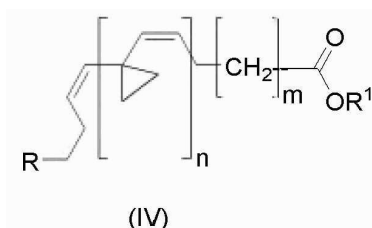


11,11,14,14-테트라메틸-옥타데카-9,12,15-트리엔산

[0112]

[0113]

일부 구현예에서, 비-동위원소적 변형은 비스-알릴 위치에서 수소 원자를 사이클로알킬 기로 치환함으로써 달성된다. 고도불포화 지방산은 식 (IV)의 구조를 가질 수 있다:

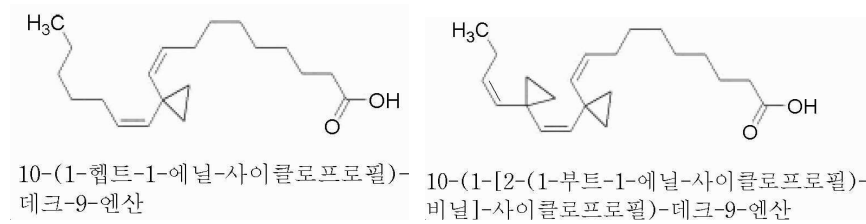


[0114]

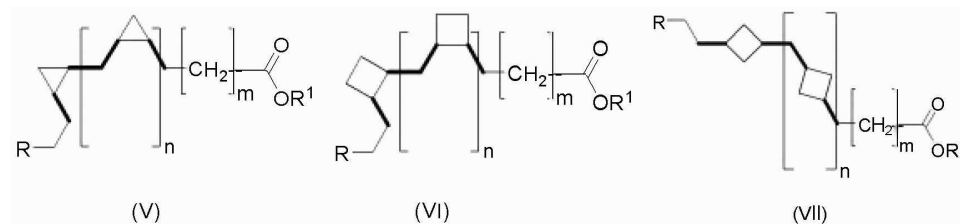
[0115]

상기 식에서, R은 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고, R¹은 H 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고, n은 1-5이고, m은 1-12이다. 일부 구현예에

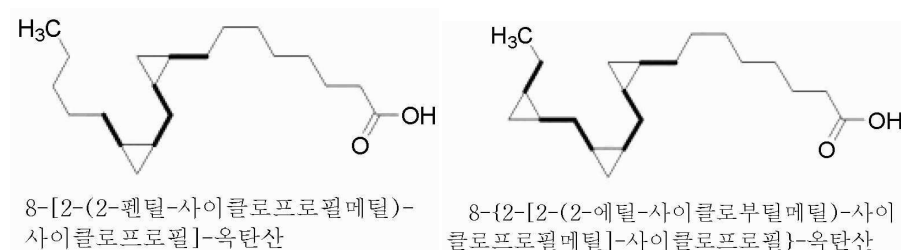
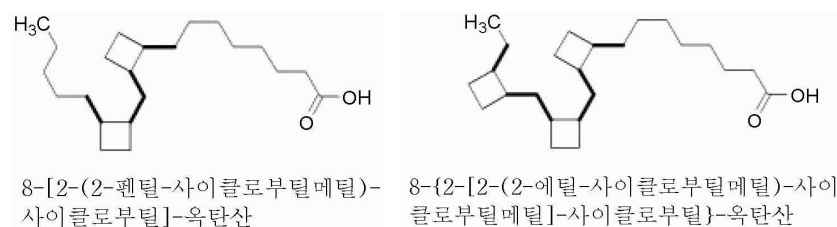
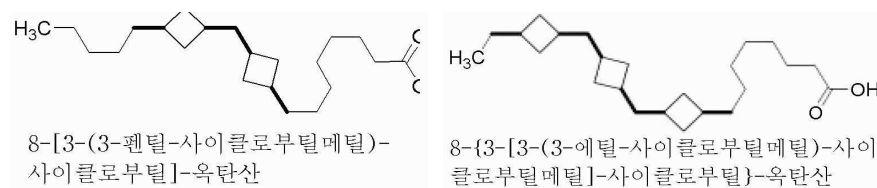
서, R^1 은 $-C_3H_7$ 일 수 있다. 고도불포화 지방산 모방체의 예로는, 비-제한적으로, 하기 화합물을 포함한다:



일부 구현예에서, 비-동위원소적 변형은 하나 이상의 이중 결합을 사이클로알킬 기로 치환함으로써 달성된다. 고도불포화 지방산은 식 (V), (VI) 또는 (VII)의 구조를 가질 수 있다.



상기 식에서, R은 H 또는 C_{1-10} 알킬이고, R^1 은 H 또는 C_{1-10} 알킬이고, n은 1-5이고, m은 1-12이다. 일부 구현예에서, R^1 은 $-C_3H_7$ 일 수 있다. 고도불포화 지방산 모방체의 예로는 비-제한적으로, 하기 화합물을 포함한다:



본원에서, "현저한 수준으로 (predominantly)"는 약 40% 이상을 의미한다. 일 구현예에서, 현저한 수준으로는 약 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 100% 이상을 의미한다. 일 구현예에서, 현저한 수준으로는 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를 의미한다. 일 구현예에서, 현저한 수준으로는 약 50%-98%, 55%-98%, 60%-98%, 70%-98%, 50%-95%, 55%-95%, 60%-95% 또는 70%-95%를 의미한다. 예를 들어, "비스-알릴 부위에 동위원소를 현저한 수준으로 가지는"은, 비스-알릴 부위에서 동위원소적 변형의 수준 (amount)이 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 보다 높다는 것을 의미한다. 다른 구현예에서, "하나 이상의 알릴 부위에 동위원소를 현저한 수준으로 가지는"은 알릴 부위에서 동위원소적 변형의 수준이 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 보다 높다는 것을 의미한다.

다.

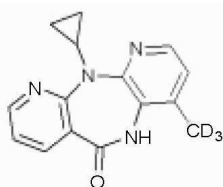
[0124] 본원에서, "개체"는 인간 또는 인간을 제외한 포유류, 예를 들어, 개, 고양이, 마우스, 랫, 소, 양, 돼지, 염소, 인간을 제외한 영장류 또는 새, 예를 들어, 닭 뿐만 아니라 임의의 그외 척추동물 또는 무척추동물을 의미한다.

[0125] 용어 "포유류"는 통상적인 생물학적인 의미로 사용된다. 즉, 구체적으로, 유인원종 (침팬지, 유인원, 원숭이) 및 인간, 소, 말, 양, 염소, 돼지, 토끼, 개, 고양이, 설치류, 랫, 마우스, 기니아피그 또는 기타 동물을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0126] 본원에서, "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 질환 또는 병태의 한가지 이상의 증상을 완화하는데 효과적이거나, 어느 수준까지 효과적이거나 또는 발병 가능성을 낮추는데 효과적인 치료학적 물질의 양을 의미하며, 질환 또는 병태의 치유를 포함한다. "치유"는 질환 또는 병태의 증상이 없어지는 것을 의미하지만, 치유가 달성된 이후에도 일정한 장기간 또는 영구적인 효과가 존재할 수 있다 (예, 광범위한 조직 손상).

[0127] 본원에서, "치료한다", "치료" 또는 "치료하는"은 개체에게 화합물 또는 약학적 조성물을 예방학적 및/또는 치료학적 목적으로 투여하는 것을 의미한다. 용어 "예방학적 처리"는 질환 또는 병태의 증상을 아직 나타내진 않지만, 특정 질환 또는 병태에 취약하거나 또는 위험성이 있는 개체를 치료하여, 환자에서 질환 또는 병태가 발병할 가능성을 낮추는 것을 의미한다. 용어 "치료학적 처리"는 이미 질병 또는 병태를 앓고 있는 개체에 치료를 실시하는 것을 의미한다.

[0128] 수소 (^1H)를 원자량이 더 큰 동위원소 중수소 (^2H 또는 D)로 치환하는 과정을 수반하는 중수소화 (또는 H/D 교환) 공정은 핵 자기 공명 (NMR) 분광학, 질량 분광측정, 폴리머 과학 등에 이용될 수 있다. 또한, 특정 약물의 대사 경로(들)가 H/D 교환에 의해 상당한 영향을 받을 수 있기 때문에, 선택적인 중수소화는 제약 산업에서 약물 설계, 개발 및 발굴의 도구일 수 있다. 이는 이후, 예를 들어, 약물의 생물 반감기가 연장될 수 있기 때문에, 투여되는 투여량을 줄이기 위해 사용될 수 있다. 또한, 일부 약물 및 생물 분자는 또한 대사 경로의 파괴에 직면하여, 특이적인 H/D 교환 공정에 의해 방지될 수 있는 감당하기 어려운 부작용을 유발한다. 예를 들어, HIV 감염을 치료하는데 사용되는 Nevirpine (Viramune®)에 의해 유발되는 피부 러시 (skin rash) 및 간 독성은 이 약물을 선택적으로 중수소화함으로써 약화시킬 수 있다. 모든 세포 및 수개의 소기관 (세포의 일부)의 막에서 발견되는 고도불포화 지방산 (PUFA) 분자의 유해한 대사 경로(들)는, 파킨슨병, 알츠하이머병, 프리드라이 운동실조 등과 같은 다수의 신경 질환과 연관되어 있다. PUFA에서 유해한 대사 경로는 일반적으로 정상적인 세포 산소 소비 과정 중에 끊임없이 만들어지는 라디칼성 분자 (radical based molecule) (라디칼은 유리 전자를 포함함)에 의해 유발된다. 이러한 매우 반응성이 높은 라디칼 종들은 PUFA에서 특정 C-H 결합을 공격 및 절단하여 생물학적 분자에 회복할 수 없는 손상을 야기하며, 이는 선택적인 H/D 또는 H/T 교환에 의해 방지될 수 있다. 기존에 심각한 부작용이 없는 것으로 입증된, 선택적으로 중수소화된 PUFA에 기초한 약물은, 프리드라이 운동실조를 치료하는데 사용될 수 있다. 다수의 다른 잠재적인 약제들의 경우, 타겟 비스-알릴 위치 (2개의 알켄 단편들 사이에서 발견되는 CH_2 기)에서 PUFA의 선택적인 중수소화는 상업적인 규모로는 재정적으로 그리고 현실적으로 실현불가능할 수 있는 대규모 합성 공정 (또는 전체 합성)에만 한정된다. 따라서, 전이 금속계 촉물에 의해 선택적으로 수행되는 선택적인 및 촉매적인 H/D 또는 H/T 교환 공정을 개발하는 것이, 생물학적으로 중요한 분자들을 추가적으로 탐구하고, 상업적으로 실현시키는데 상당히 중요할 것이다.



[0129] 중수소화된 네비라핀 (nevirapine)

[0130] 본원에 기술된 방법에 사용하기 위한 전이 금속계 촉매 및 기타 물질들은 J. W. Faller, H. Felkin, *Organometallics* **1985**, *4*, 1487; J. W. Faller, C. J. Smart, *Organometallics* **1989**, *8*, 602; B. Rybtchinski, R. Cohen, Y. Ben-David, J. M. L. Martin, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11041; R. Corberan, M. Sanau, 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. Perez-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. Precht, M. Holscher, 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*, 448에 기술된 촉매 및 물질을 포함할 수 있으며, 이들 각각의 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0131] 추가적으로 적절한 전이 금속 촉매로는 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. Baⁿⁿ, 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*, 195에 언급된 촉매를 포함할 수 있으며, 이들 문헌의 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0132] 리놀레산, 아라키돈산과 같이 고차원의 상동체 (homolog)를 만드는 omega-6 필수 PUFA는, 6단계 합성에 의해 11,11-D2-유도체로서 성공적으로 제조된 바 있다 (미국 특허 출원 12/916347). PUFA와 같이 동위원소에 의해 변형된 1,4-다이엔의 합성 방법은 본원에서 기술된다.

[0133] 동위원소로 변형된 1,4-다이엔의 합성:

[0134] "직접 교환" 합성 경로를 통한 비-변형된 1,4-다이엔 시스템으로부터 비스-알릴 위치에서 동위원소로 변형된 1,4-다이엔 시스템의 제조 방법은 비스-알릴 위치에 동위원소 변형을 가진 화합물을 제조하는 효과적인 방법이다. 그러나, 비스-알릴 수소를 염기로 추출하고, 형성된 라디칼을 D₂O로 쿼칭한 다음 이 공정을 반복 실시하여 2번째 비스-알릴 수소를 치환하는 과정은, 필연적으로 1,4-다이엔 시스템의 고유한 특성으로 인한 이중 결합의 쉬프트를 야기하여, 비스-알릴 위치에서의 수소 추출시 공액된 1,3-다이엔으로 재정렬시키게 될 것이다. '보다온화한' 방법, 즉, 이중 결합의 재정렬을 발생시키지 않는 방법이 따라서 필요하다.

[0135] 몇몇 전이 금속들은 C-H (탄소-수소) 결합을 약화시키는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 백금 착물은 백금 원자를 C-H 결합에 삽입시킬 수 있다. 제조된 유기금속 화합물은 이후 후속적인 유도체화를 이행하여, 동위원소로 표지된 화합물을 제공할 수 있다. 그러나, Shilov 시스템 (*Chem. Rev.* 1997, *97*(8), 2879-2932)을 이용한 경우에서와 같이 전이 금속으로서 백금의 사용은, (1) Shilov 시스템이 약한 C-H 결합에 비해 강한 C-H 결합을 우선적으로 활성화하고, (2) 백금 착물이 이중 결합에 반응을 나타내기 때문에, PUFA와 같은 어떤 화합물에는 직접 적용할 수 없을 수 있다.

[0136] 일부 구현예에서, 직접 교환법은 비스-알릴 위치에서 하나 이상의 중수소 원자 및/또는 하나 이상의 삼중수소 원자로 동위원소 변형된 1,4-다이엔 시스템을 제공한다. 이러한 일 구현예는 도 1에 도시되며, 도 1에서 R¹, R², R³ 및 R⁴는 C_a-C_b 알킬, C_a-C_b 알케닐, C_a-C_b 알키닐, C_a-C_b 사이클로알킬, C_a-C_b 사이클로알케닐, C_a-C_b 사이클로알키닐, C_a-C_b 카보사이클릴, C_a-C_b 헤테로사이클릴, C_a-C_b 헤테로아릴, C_a-C_b 헤테로알리사이클릭, C_a-C_b 아랄킬, C_a-C_b 헤테로아랄킬, C_a-C_b 헤테로알리사이클릴(알킬) 또는 C_a-C_b 저급 알킬렌 기 중 어느 하나 이상이고, C_a-C_b의 "a" 및 "b"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 중 어느 하나 이상이며, Y는 중수소 또는 삼중수소이다. 각각의 R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 치환 또는 비-치환될 수 있다.

[0137] 일부 구현예에서, 1,4-다이엔 시스템의 비스-알릴 위치는 전이 금속 및 동위원소 소스로 처리함으로써 동위원소에 의해 변형된다. 다른 구현예에서, 전이 금속은 로듐, 이리듐, 니켈, 백금, 팔라듐, 알루미늄, 티타늄, 지르코늄, 하프늄 또는 루테튬 중 어느 하나 이상이다. 다른 구현예들에서, 전이 금속은 로듐(II) 금속 또는 루테튬(III) 금속이다. 다른 구현예들에서, 전이 금속은 다이로듐 (II) 또는 루테튬(III)이며, 리간드가 이용된다. 다른 구현예들에서, 전이 금속 및 리간드는 다이로듐 (II) 카프로락타메이트 착물 또는 루테튬(III) 클로라이드 착물이다. 일부 구현예에서, 전이 금속은 촉매량으로 사용된다. 다른 구현예들에서, 전이 금속은 화학량론적 양

으로 사용된다. 일부 구현예에서, 공-촉매 (co-catalyst)가 사용된다. 일부 구현예에서, 동위원소 소스는 D^- 또는 T^- 의 소스이다. 다른 구현예들에서, 동위원소 소스는 중수소화 트리부틸주석 (tributyltin deuteride)이다.

[0138]

일부 구현예에서, 식 1의 화합물에서 식 2 및 3의 화합물 및/또는 식 2의 화합물에서 식 3의 화합물로 도 2에 도시된 합성 경로는, 식 4-6의 화합물 등의 중간산물을 경유하여 진행되며 여기서 R'은 독립적으로 C_a-C_b 알킬, C_a-C_b 알케닐, C_a-C_b 알키닐, C_a-C_b 사이클로알킬, C_a-C_b 사이클로알케닐, C_a-C_b 사이클로알키닐, C_a-C_b 카보사이클릴, C_a-C_b 헤테로사이클릴, C_a-C_b 헤테로아릴, C_a-C_b 헤테로알리사이클릭, C_a-C_b 아랄킬, C_a-C_b 헤테로아랄킬, C_a-C_b 헤테로알리사이클릴(알킬) 또는 C_a-C_b 저급 알킬렌 기로부터 선택되며, C_a-C_b 의 "a" 및 "b"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 중 어느 하나 이상이다. 이러한 구현예는 도 2에 개략적으로 도시되며, 도 2에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 Y는 전술한 바와 같이 정의된다.

[0139]

도 2의 반응 (a)에서, "알릴 산화"로 지칭되는 방법을 수정하여, 식 1의 화합물로부터 식 5의 화합물을 제조한다 (Catino AJ et al, JACS **2004**; *126*:13622; Choi H. et al *Org. Lett.* **2007**; *9*:5349; 및 미국 특허 6,369,247, 이들 문헌은 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함됨). 전이 금속 및 유기 퍼옥사이드의 존재 하에 식 1의 화합물의 산화시 식 5의 유기 퍼옥사이드가 제조된다. 일부 구현예에서, 전이 금속은 로듐, 이리듐, 니켈, 백금, 팔라듐, 알루미늄, 티타늄, 지르코늄, 하프늄 또는 루테튬 중 어느 하나 이상이다. 다른 구현예들에서, 전이 금속은 로듐(II) 금속 또는 루테튬(III) 금속이다. 다른 구현예들에서, 전이 금속은 다이로듐(II) 또는 루테튬(III)이며, 리간드가 사용된다. 다른 구현예들에서, 전이 금속 및 리간드는 다이로듐(II) 카프로락타메이트 착물 또는 루테튬(III) 클로라이드 착물이다. 일부 구현예에서, 전이 금속은 촉매량으로 사용된다. 다른 구현예들에서, 전이 금속은 화학량론적 양으로 사용된다.

[0140]

다수의 유기 퍼옥사이드가 본원에 기술된 구현예들에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 이들 유기 퍼옥사이드로는 C_a-C_b 알킬 퍼옥사이드, C_a-C_b 알케닐 퍼옥사이드, C_a-C_b 알키닐 퍼옥사이드, C_a-C_b 사이클로알킬 퍼옥사이드, C_a-C_b 사이클로알케닐 퍼옥사이드, C_a-C_b 사이클로알키닐 퍼옥사이드, C_a-C_b 카보사이클릴 퍼옥사이드, C_a-C_b 헤테로사이클릴 퍼옥사이드, C_a-C_b 헤테로아릴 퍼옥사이드, C_a-C_b 헤테로알리사이클릭 퍼옥사이드, C_a-C_b 아랄킬 퍼옥사이드, C_a-C_b 헤테로아랄킬 퍼옥사이드, C_a-C_b 헤테로알리사이클릴(알킬) 퍼옥사이드 또는 C_a-C_b 저급 알킬렌 퍼옥사이드 등이 있으며, 여기서 C_a-C_b 의 "a" 및 "b"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 중 어느 하나 이상이다. 다른 구현예들에서, 유기 퍼옥사이드는 TBHP이다.

[0141]

도 2에서, 식 5의 화합물은 1,4-다이엔 시스템의 비스-알릴 위치에 중수소 및/또는 삼중수소를 병합하기 위한 다목적의 중간산물이다. 식 5의 화합물은 환원되어, 비스-알릴 위치에 알코올을 가진 식 6의 화합물을 형성할 수 있다. 이러한 유기 퍼옥사이드의 환원은, 비-제한적으로, 수소 및 촉매; $LiAlH_4$, 알코올 중의 Na; 아세트산 중의 Zn; $CuCl$; 포스핀, 예로, 트리페닐닐 포스핀 및 트리부틸 포스핀; H_2NCSNH_2 ; $NaBH_4$; SmI_2 ; 및 알루미늄 amalgam (예, Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed., pages 1073-75, 문헌에 인용된 참조문헌들은 원용에 의해 본 명세서에 포함됨) 등의 다양한 조건으로 수행될 수 있다.

[0142]

도 2에서, 식 6의 화합물 역시 1,4-다이엔 시스템의 비스-알릴 위치에 중수소 및/또는 삼중수소를 병합하기 위한 다목적의 중간산물이다. 식 6의 화합물은, 비-제한적인 예로, 중수소화된 트리부틸주석의 탈산소화 (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); 티오아세탈 (*Tet. Lett.* **1991**; 32:49,7187) 등의, 복수의 방법 (반응 c)을 이용해 환원하여, 식 2의 화합물을 생성할 수 있다. 도 2에서 반응 a, b 및 c에 대한 전술한 단계들을 반복적으로 이용하여, 1번-동위원소 변형된 식 2의 화합물을 2번-동위원소 변형된 식 3의 화합물로 변환할 수 있다.

[0143]

다른 예로, 식 6의 화합물을 추가로 산화하여, 비스-알릴 카르보닐 기를 가진 식 4의 화합물을 생성할 수 있다 (반응 d). 이러한 산화는 다양한 조건으로 실시할 수 있다 (예, Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed., pages 1234-1250 및 이에 인용된 참조문헌들은 원용에 의해 본 명세서에 포함됨). 식 4의 화합물에 존재하는 카르보닐 기는, 비-제한적으로, 울프-키스너 반응 (예, Furrow ME et al., *JACS* **2004**; *126*:5436 이는 원용에 의해 본 명세서에 포함됨) 등의 다양한 반응 조건을 이용해, 튜테로메틸렌 기 $-CD_2-$ 로 추가로 환원할 수 있

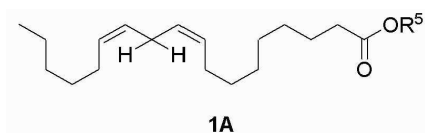
다.

[0144] 또한, 전이 금속은 상기 식 1 및 2의 화합물에 존재하는 시스템과 같은 1,4-다이엔 시스템의 비스-알릴 부위를 직접 처리하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 전이 금속의 사용은 **도 2**의 반응으로 표시된다. 이러한 전이 금속의 사용은 pi-알릴 착물 형성과 동시적인 중수소 및/또는 삼중수소와 같은 동위원소의 삽입을 수반할 수 있지만, 이중 결합은 재-정렬되지 않는다. 이러한 공정의 구현에는 **도 3**에 제시된다.

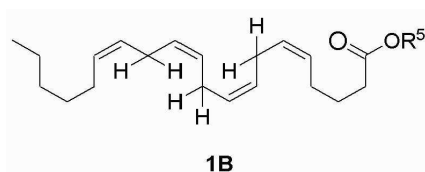
[0145] **도 3**에서, 식 8 및 9의 화합물 등의 중수소 원자(들)-함유 전이 금속 착물을 비롯하여 식 7의 화합물과 같은 전이 금속 착물은, 1,4-다이엔 단편이 6원성 고리 시스템으로 폴딩되는 것을 보조한다. 6원성 구조의 탑 (top)에 위치한 비스-알릴 메틸렌은 이후 벤젠에서의 널리 공지된 중수소 스크램블링 (deuterium scrambling) 프로세스와 유사한 방식으로 중수소화될 수 있다. 일부 구현예에서, M은 로듐, 이리듐, 니켈, 백금, 팔라듐, 알루미늄, 티타늄, 지르코늄, 하프늄 또는 루테튬 중 어느 하나 이상이다. 다른 구현예들에서, M은 로듐(II) 금속 또는 루테튬(III) 금속이다. 다른 구현예들에서, M은 다이로듐 (II) 또는 루테튬(III)이고, 리간드가 이용된다. 다른 구현예들에서, M은 다이로듐 (II) 카프로락타메이트 착물 또는 루테튬(III) 클로라이드 착물이다. **도 3**에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 Y는 상기에 정의된 바와 같이 정의된다.

[0146] 동위원소로 변형된 PUFA의 합성:

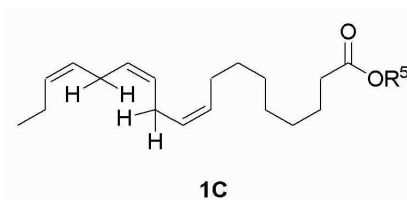
[0147] "직접 교환" 합성 경로를 통한 비-변형된 PUFA로부터 동위원소 변형된 PUFA의 제조는 **도 1-3**에 기술한 바와 같이 달성할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 1의 화합물은 임의의 하나 이상의 하기 화합물들로부터 선택된다:



[0148]



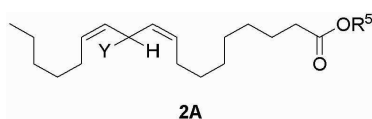
[0149]



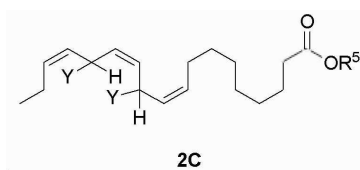
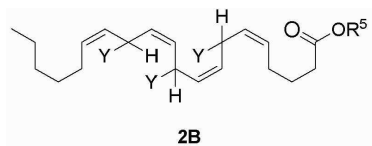
[0150]

[0151] 식 1A-1C의 화합물에서, R^5 는 C_a-C_b 알킬, C_a-C_b 알케닐, C_a-C_b 알키닐, C_a-C_b 사이클로알킬, C_a-C_b 사이클로알케닐, C_a-C_b 사이클로알키닐, C_a-C_b 카보사이클릴, C_a-C_b 헤테로사이클릴, C_a-C_b 헤테로아릴, C_a-C_b 헤테로알리사이클릭, C_a-C_b 아랄킬, C_a-C_b 헤테로아랄킬, C_a-C_b 헤테로알리사이클릴(알킬) 또는 C_a-C_b 저급 알킬렌 기이고, 여기서 C_a-C_b 의 "a" 및 "b"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 중 어느 하나 이상이다. 일부 구현예에서, R^5 는 C_a-C_b 의 "a" 및 "b"가 1, 2, 3, 4 또는 5 중 어느 하나 이상인, C_a-C_b 알킬 기이다.

[0152] 일부 구현예에서, 식 2의 화합물은 임의의 하나 이상의 하기 화합물들로부터 선택된다:

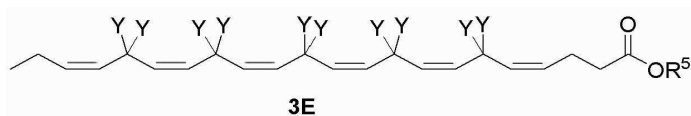
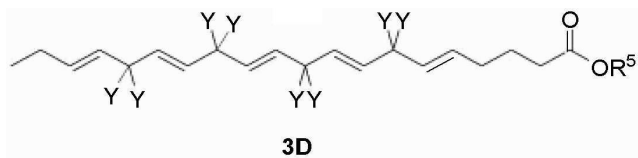
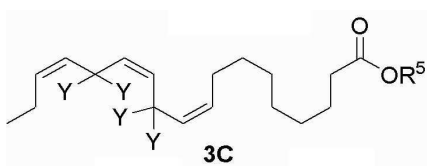
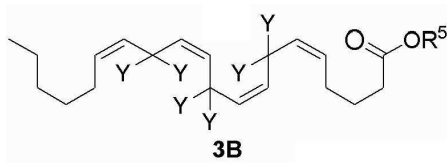
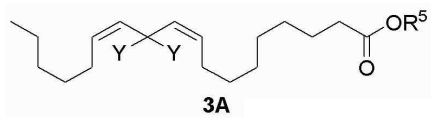


[0153]



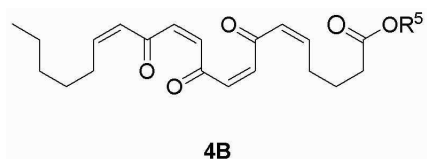
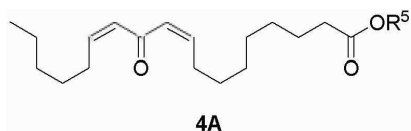
식 2A-2C의 화합물들에서, Y 및 R⁵는 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

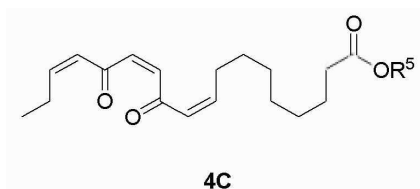
일부 구현예에서, 식 3의 화합물은 임의의 하나 이상의 하기 화합물들로부터 선택된다:



식 3A-3E의 화합물에서, Y 및 R⁵는 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

일부 구현예에서, 식 4의 화합물은 임의의 하나 이상의 하기 화합물들로부터 선택된다:

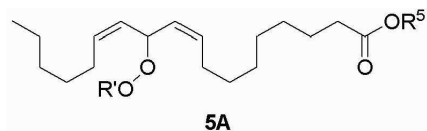




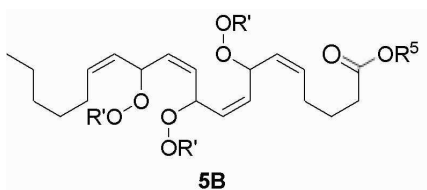
[0167]

[0168] 식 4A-4C의 화합물에서, R^5 는 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

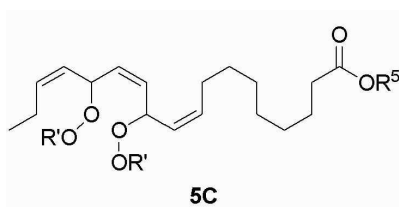
[0169] 일부 구현예에서, 식 5의 화합물은 임의의 하나 이상의 하기 화합물들로부터 선택된다:



[0170]



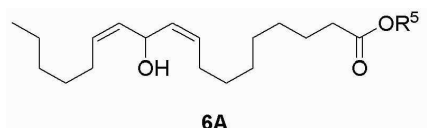
[0171]



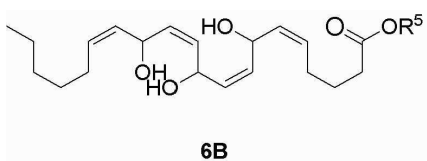
[0172]

[0173] 식 5A-5C의 화합물에서, R' 및 R^5 는 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

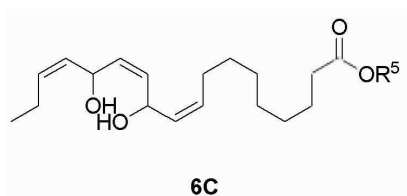
[0174] 일부 구현예에서, 식 6의 화합물은 임의의 하나 이상의 하기 화합물들로부터 선택된다:



[0175]



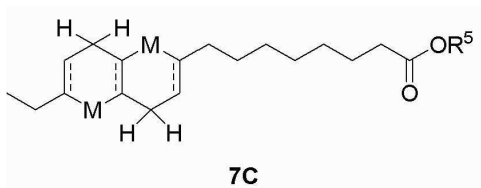
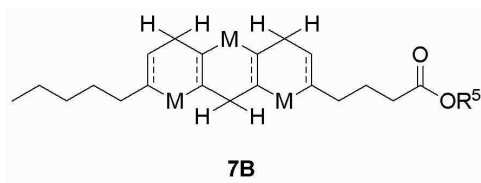
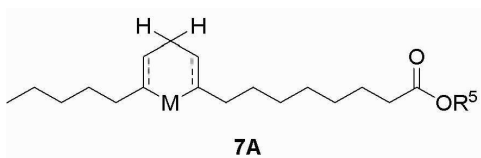
[0176]



[0177]

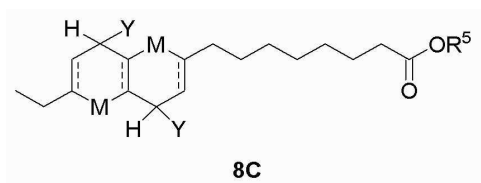
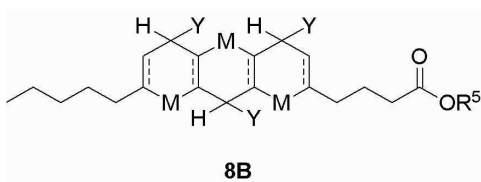
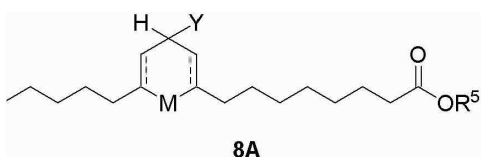
[0178] 식 6A-6C의 화합물에서, R^5 는 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

[0179] 일부 구현예에서, 식 7의 화합물은 임의의 하나 이상의 하기 화합물들로부터 선택된다:



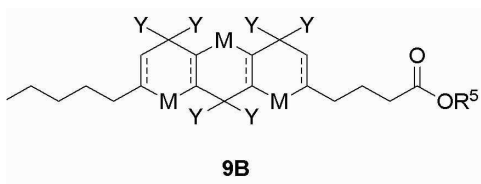
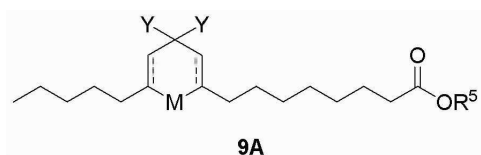
식 7A-7C의 화합물에서, M 및 R⁵는 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

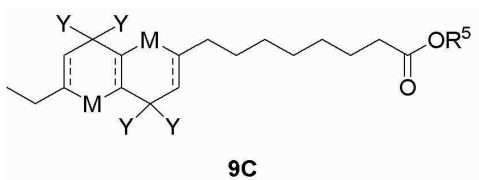
일부 구현예에서, 식 8의 화합물은 임의의 하나 이상의 하기 화합물들로부터 선택된다:



식 8A-8C의 화합물에서, M, Y 및 R⁵는 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

일부 구현예에서, 식 9의 화합물은 임의의 하나 이상의 하기 화합물들로부터 선택된다:



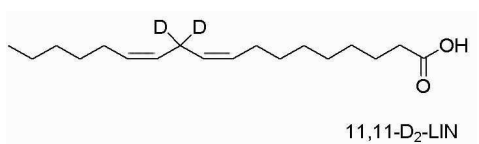


[0192]

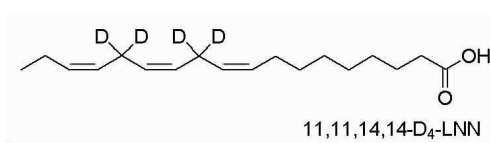
[0193] 식 9A-9C의 화합물에서, M, Y 및 R⁵는 상기에서 정의된 바와 같이 정의된다.

[0194] 부위-특이적인 동위원소 변형 방법

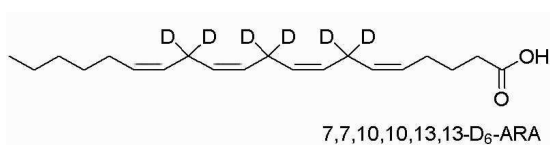
[0195] D-PUFA는, 간단한 단편들을 단계적인 방식으로 화학적으로 조립하여 원하는 유도체를 제조하는, 전체 합성에 의해 제조할 수 있다. 단순한 D-PUFA, D₂-리놀렌산 (D₂-Lin)은 이러한 방식으로 제조할 수 있다. 그러나, 이중 결합의 수가 많아질수록, 합성은 더 복잡하고 비용이 많이 들게 되어, 수율은 떨어지고 불순물의 함량은 증가하게 된다. 이중 결합의 수가 2개 보다 많은 D-PUFA, 예를 들어, 리놀렌산 (LNN), 아라키돈산 (ARA), 에이코사펜타엔산 (EPA) 및 데코사헥사엔산 (DHA)은 갈수록 제조하기 어려워진다. 정제 단계가 필요없는 합성 방법이 상당히 요망된다. 이중 결합의 수가 2개 보다 많은 경우, D-PUFA는 비용과 시간이 많이 드는 크로마토그래피 정제 단계가 필요할 것이다. 이중 결합의 수가 4개를 초과하는 D-PUFA의 경우, 나이트레이트 함침된 실리카 겔 크로마토그래피를 이용한 정제는 갈수록 비효율적이므로, 전체 제조 합성 방식은 필연적으로 부적절해진다. 본원에 기술된 방법은 몇개의 반응 단계로 선택적이고 효과적인 동위원소 변형을 달성할 뿐만 아니라 비용이 많이 들고 시간이 많이 소요되는 정제 단계를 회피한다.



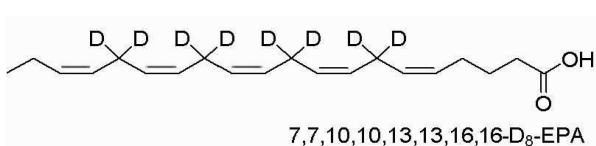
[0196]



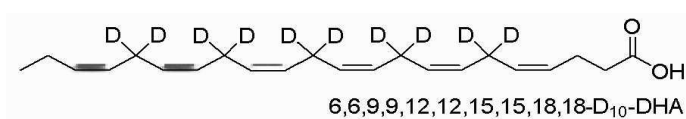
[0197]



[0198]



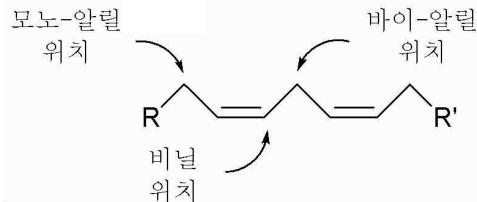
[0199]



[0200]

[0201] 1개의 알켄을 함유한 분자를 축매로서 전이 금속을 이용하여 중수소화하는 통례적인 방법은, 주로 비닐 위치 (수소 원자가 이중 결합된 탄소 원자에 결합된 형태)가 선택적으로 중수소화되는 등의 문제점이 있다. 다수 알켄 화합물들은 이동-제한적인 이중 결합을 함유하고 있다. 선형 (이동-비제한적인) 알켄에 대한 제한적인 예로는 위치 이성질체 (positional isomer)가 있으며, cis에서 trans로의 이성질화에는 항상 중수소화 과정이 동반되었으며, 고도불포화 알켄에서 이루어지는 H/D 교환에 대한 어떠한 보고도 거의 없는 실정이다. 임의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, PUFA 분자의 이중 결합은 cis 배위이고 또한 메틸렌 기에 의해 분리되기 때문에 (즉, 비스-알릴 위치; 도 1), PUFA의 비스-알릴 위치에서 타겟 H/D 교환을 수행하기에는 일부 축매 시스템은 적절하지 않는 것으로 보인다. 이러한 특수한 알켄 정렬은 공액된 배위에서 모두 trans-결합을 포함하는 시

시스템에 비해 열역학적으로는 덜 우호적이다. 임의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 촉매 시스템을 이용해 이미 언급된 임의의 기전을 통해 비스-알릴 위치에서 선택적인 중수소화를 수행하고자 한다면, 폴리알켄이 이러한 열역학적 싱크/트랩으로 "폴링 (falling)"되지 않게 방지되어야 하며; 그렇지 못하다면, 타겟 H/D 교환은 새로운 동위원소 변형 기전을 통해 수행하여야 할 것으로 생각된다. 가장 저렴한 중수소 소스 D_2O 를 이용하여 상업적으로 입수가 가능한 Ru-기체의 착물에 의해 다양한 폴리알켄 (PUFA 등)을 비스-알릴 부위에서 선택적이고 효과적으로 중수소화하는 과정은 본원에 언급된 방법을 통해 달성할 수 있다. 본원에 언급된 동위원소 변형은, 열역학적인 부산물 (trans-이성질체 및 공액된 알켄)을 생성하지 않으면서도, 기존에 확립된 다양한 유기 물질의 중수소화 방법과는 전혀 다른 기전으로 달성할 수 있다.



[0202]

[0203] 본원에 기술된 방법을 이용함으로써, 전이 금속 기체의 촉매 (예, Ru 기체의 착물)에 의해, 쉽게 입수가 가능한 동위원소 변형체 (예, 중수소 소스로서 D_2O)를 이용하여, 다양한 고도불포화 지방 (PUFA 등)의 비스-알릴 부위에서 선택적이고 효과적인 동위원소 변형 (예, D 또는 T)을 달성할 수 있다. H/D 교환과 같은 동위원소 변형은 열역학적인 부산물 (trans-이성질체 및 공액된 알켄)의 생성없이 이루어질 수 있다.

[0204] 아울러, 본원에 기술된 방법을 이용해, 고도불포화 지방들을 반응시키기 전에 분리하지 않고도, 고도불포화 지방들 (예, PUFA 또는 PUFA 에스테르)의 혼합물에 대해 선택적인 동위원소 변형을 수행할 수 있다.

[0205] 본원에 기술된 바와 같이, 전이 금속계 촉매 (예, Ru 기체의 촉매)는 3개 이상의 이중 결합을 가진 시스템 (예, **E-Lnn**, **E-Ara**, **E-DHA** 등)의 비스-알릴 위치를 중수소화 또는 삼중중수소화할 수 있으며, 고도불포화 지방에서 cis-trans-이성질화 또는 알켄 공액을 유발하지 않는다. **E-Lnn**의 비스-알릴 위치에서 중수소화하기 위한 중간산물은 도 5에 표시된다.

[0206] 본원에 기술된 방법을 이용해, 하나 이상의 알릴 위치에서 선택적으로 중수소화 또는 삼중중수소화된 고도불포화 지방을 수득할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 하나 이상의 알릴 위치에서 중수소화 또는 삼중중수소화된 고도불포화 지방들의 혼합물을 수득할 수 있다.

[0207] 중수소화되지 않은 "천연" PUFA를 출발 물질로 하는, 비스-알릴 부위에서의 촉매적인 H/D 교환은, 본원에 기술된 방법을 이용해 달성된다. 본원에 기술된 합성 방법은 열역학적인 문제와 선택성 문제를 모두 해소시킬 수 있다. PUFA의 이중 결합은 cis 배위일 뿐만 아니라 공액된 배위에 모두 트랜스 결합을 포함하는 시스템 보다 열역학적으로 덜 우호적인 메틸렌 기 (즉, 비스-알릴 위치 또는 스킵된 다이엔)에 의해 분리되어 있다. 또한, 타겟 H/D를 교환하는 기전에 알릴 중간산물의 형성이 필연적일 경우, 모노-알릴 위치와 비스-알릴 위치 간의 구분이 어려울 수 있다.

[0208] 본원에 기술된 방법은 고도불포화 지방의 부위-특이적인 중수소화를 야기하며, 이때 중수소화는 모노-알릴 위치 및 비스-알릴 위치에서 이루어진다. 이중 결합 3개 이상을 가진 고도불포화 지방의 경우, 본원에 기술된 방법은 비스-알릴 위치에서 현저한 수준으로 중수소화를 달성할 수 있다.

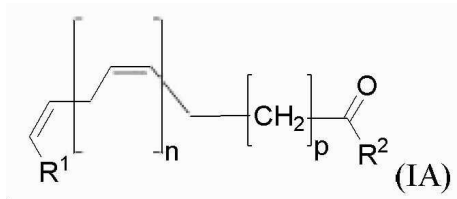
[0209] 일부 구현예는, 고도불포화 지방을 동위원소-함유 물질과 전이 금속계 촉매의 존재 하에 반응시켜, 하나 이상의 모노-알릴 부위 또는 비스-알릴 부위에 동위원소를 가진 동위원소-변형된 고도불포화 지방을 수득하는, 고도불포화 지방을 동위원소로 부위-특이적으로 변형시키는 방법에 관한 것으로서, 여기서 동위원소-함유 물질은 중수소, 삼중중수소 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 동위원소를 포함한다.

[0210] 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 티오에스테르, 지방산 아미드, 지방산 모방체 및 지방산 프로드럭으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 티오에스테르 및 지방산 아미드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 지방산 또는 지방산 에스테르이다.

[0211] 복수의 이중 결합을 가진 고도불포화 지방은 본원에 기술된 방법을 이용해 동위원소에 의해 변형할 수 있다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 2개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지

방은 3개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진다.

[0212] 일부 구현예에서, 고도불포화 지방산은 식 (IA)에 따른 구조를 가진다:



[0213]

[0214] 상기 식에서:

[0215] R^1 은 H 및 C_{1-10} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0216] R^2 는 $-OH$, $-OR^3$, $-SR^3$, 포스페이트 및 $-N(R^3)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0217] 각각의 R^3 는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알켄, C_{2-10} 알킨, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 4-10원성 헤테로아릴 및 3-10원성 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^3 는 치환되거나 또는 비-치환되며;

[0218] n은 1-10의 정수이고;

[0219] p는 1-10의 정수이다.

[0220] 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 omega-3 지방산, omega-6 지방산 및 omega-9 지방산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 omega-3 지방산이다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 omega-6 지방산이다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 omega-9 지방산이다.

[0221] 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 리놀레산 및 리놀렌산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 리놀레산이다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 리놀렌산이다.

[0222] 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 감마 리놀렌산, 다이호모 감마 리놀렌산, 아라키돈산 및 도코사테트라엔산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0223] 일부 구현예에서, 고도불포화 지방산 에스테르는 트리글리세라이드, 다이글리세라이드 및 모노글리세라이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0224] 일부 구현예에서, 지방산 에스테르는 에틸 에스테르이다.

[0225] 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 하나 이상의 비스-알릴 부위에 중수소를 가진 중수소화된 고도불포화 지방이다.

[0226] 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모든 비스-알릴 부위에 중수소를 가진 중수소화된 고도불포화 지방이다.

[0227] 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 하나 이상의 모노-알릴 부위에 중수소를 가진 중수소화된 고도불포화 지방이다.

[0228] 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 하나 이상의 1,4-다이엔 모이어티를 가진다. 일부 구현예에서, 고도불포화 지방은 2개 이상의 1,4-다이엔 모이어티를 가진다.

[0229] 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 비스-알릴 부위에서 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 보다 높은 중수소화율 (deuteration degree)을 가진 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 비스-알릴 부위에서의 중수소화율이 50% 보다 높은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 비스-알릴 부위에서의 중수소화율이 90% 보다 높은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 비스-알릴 부위에서의 중수소화율이 95% 보다 높은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 비스-알릴 부위에서의 중수소화율이 약 50% 내지 약 95% 범

위인 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 비스-알릴 부위에서의 중수소화율이 약 80% 내지 약 95% 범위인 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 비스-알릴 부위에서의 중수소화율이 약 80% 내지 약 99% 범위인 중수소화된 고도불포화 지방이다.

[0230] 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모노-알릴 부위에서의 중수소화율이 80%, 70%, 60%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 20% 또는 10% 보다 낮은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모노-알릴 부위에서의 중수소화율이 60% 보다 낮은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모노-알릴 부위에서의 중수소화율이 50% 보다 낮은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모노-알릴 부위에서의 중수소화율이 45% 보다 낮은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모노-알릴 부위에서의 중수소화율이 40% 보다 낮은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모노-알릴 부위에서의 중수소화율이 35% 보다 낮은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모노-알릴 부위에서의 중수소화율이 30% 보다 낮은 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모노-알릴 부위에서의 중수소화율이 약 50% 내지 약 20% 범위인 중수소화된 고도불포화 지방이다. 일부 구현예에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지방은 모노-알릴 부위에서의 중수소화율이 약 60% 내지 약 20% 범위인 중수소화된 고도불포화 지방이다.

[0231] 일부 구현예에서, 전이 금속계 촉매는 로듐, 이리듐, 니켈, 백금, 팔라듐, 알루미늄, 티타늄, 지르코늄, 하프늄, 루테튬 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 전이 금속을 포함한다. 일부 구현예에서, 전이 금속계 촉매는 루테튬 촉매이다.

[0232] 일부 구현예에서, 전이 금속계 촉매는 식 (IIA)에 따른 구조를 가진다:



[0234] 상기 식에서:

[0235] M은 로듐, 이리듐, 니켈, 백금, 팔라듐, 알루미늄, 티타늄, 지르코늄, 하프늄 및 루테튬으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0236] L^1 은 C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 4-10원성 헤테로아릴 및 3-10원성 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 L^1 은 치환되거나 또는 비-치환되며;

[0237] 각각의 L^2 는 독립적으로 아민, 이민, 카르벤, 알켄, 니트릴, 이소니트릴, 아세토니트릴, 에테르, 티오에테르, 포스핀, 피리딘, 비-치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, 치환된 C_{6-10} 아릴, 치환된 4-10원성 헤테로아릴, 비-치환된 C_{6-10} 아릴, 비-치환된 4-10원성 헤테로아릴, 치환된 3-10원성 헤테로사이클릭 고리, 비-치환된 3-10원성 헤테로사이클릭 고리 및 이들의 임의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0238] m은 1-3의 정수이고,

[0239] Q는 단일 전하 (single charge)를 띠는 음이온이고; 및

[0240] n은 0 또는 1이다.

[0241] 일부 구현예에서, M은 루테튬이다.

[0242] 일부 구현예에서, L^1 은 C_{3-10} 사이클로알킬이고, L^1 은 치환되거나 또는 비-치환된다. 일부 구현예에서, L^1 은 4-10원성 헤테로아릴이고, L^1 은 치환되거나 또는 비-치환된다. 일부 구현예에서, L^1 은 비-치환된 사이클로펜타다이에닐이다. 일부 구현예에서, L^1 은 치환된 사이클로펜타다이에닐이다.

[0243] 일부 구현예에서, 각각의 L^2 는 독립적으로 아민, 니트릴, 이소니트릴, 아세토니트릴, 에테르, 티오에테르, 포스핀, 이민, 카르벤, 피리딘, 치환된 C_{6-10} 아릴, 치환된 4-10원성 헤테로아릴, 비-치환된 C_{6-10} 아릴, 비-치환된 4-

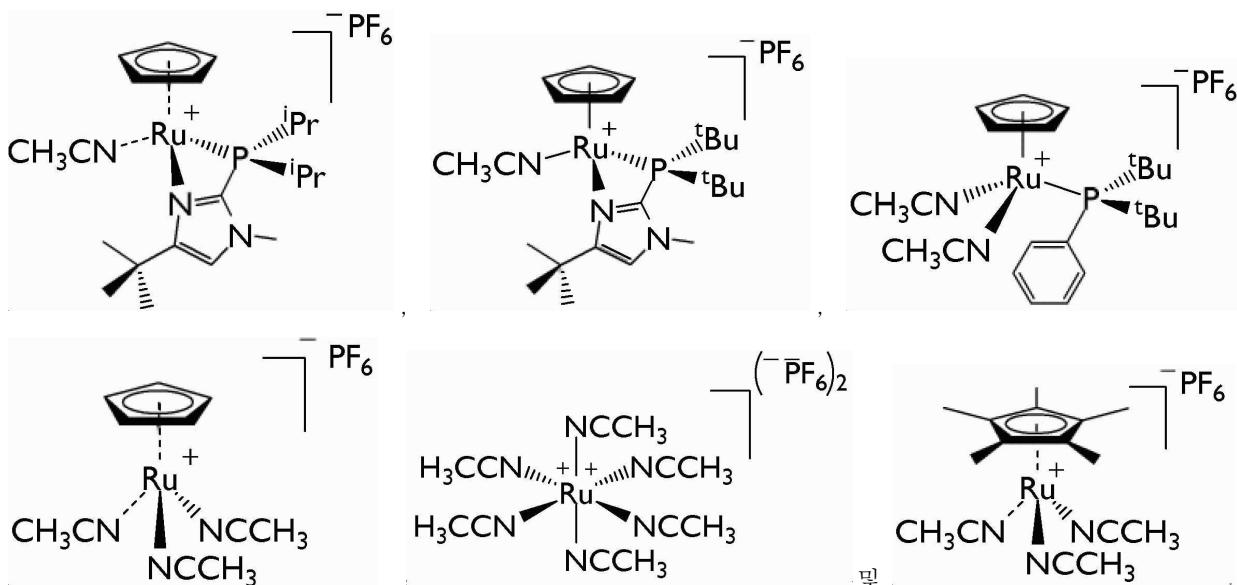
10원성 헤테로아릴, 치환된 3-10원성 헤테로사이클릭 고리 및 비-치환된 3-10원성 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 L^2 는 $-NCCH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 L^2 는 독립적으로 $-NCCH_3$, $P(R^4)_3$ 및 치환된 4-10원성 헤테로아릴 및 이들의 임의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 L^2 는 $-P(R^4)_3$ 이며, 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 수소, C_{1-15} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, 4-10원성 헤테로아릴, C_{6-15} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 C_{1-15} 알킬, C_{2-15} 알켄, C_{2-15} 알킨, 할로젠, OH, 시아노, 알콕시, C_{3-8} 사이클로알킬, 4-10원성 헤테로아릴 및 C_{6-15} 아릴로 치환된다. 일부 구현예에서, $P(R^4)_3$ 는 $P(t-Bu)_2(C_6H_5)$ 이다. 일부 구현예에서, $P(R^4)_3$ 는 4-(tert-부틸)-2-(다이이소프로필포스포네일)-1H-이미다졸이다. 일부 구현예에서, 각각의 L^2 는 독립적으로 아세토니트릴 또는 선택적으로 치환된 사이클로펜타다이에닐이다.

[0244] 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다. 일부 구현예에서, m은 4이다.

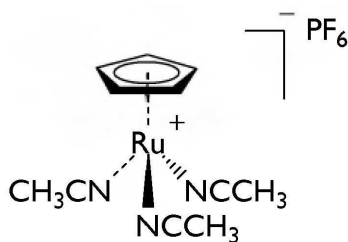
[0245] 일부 구현예에서, Q는 $(PF_6)^-$, Cl^- , F^- , I^- , Br^- , NO_3^- , ClO_4^- 또는 BF_4^- 이다. 일부 구현예에서, Q는 $(PF_6)^-$ 이다.

[0246] 전이 금속계 촉매로서, 본원에 기술된 식 (IIA)에서, 각각의 L^2 는 독립적으로 적합한 한자리 또는 여러가지 리간드 리스트로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 L^2 는 독립적으로 아민, 이민, 카르벤, 알켄, 니트릴, 이소니트릴, 아세토니트릴, 에테르, 티오에테르, 포스핀, 피리딘, 치환된 C_{6-10} 아릴, 치환된 4-10원성 헤테로아릴, 비-치환된 C_{6-10} 아릴, 비-치환된 4-10원성 헤테로아릴, 치환된 3-10원성 헤테로사이클릭 고리 및 비-치환된 3-10원성 헤테로사이클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나의 L^2 는 아민일 수 있고, 다른 하나의 L^2 는 카르벤일 수 있고, 다른 하나의 L^2 는 이민일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 L^2 는 리간드에 2 또는 3개의 킬레이팅 원자 (chelating atom)를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (IIA)에서 하나의 L^2 는 이민 및 포스핀 모이어티들과 2개 이상의 킬레이팅 원자를 가진 리간드일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (IIA)에서 하나의 L^2 는 니트릴, 이소니트릴 및 포스핀 모이어티들과 3개 이상의 킬레이팅 원자를 가진 리간드일 수 있다.

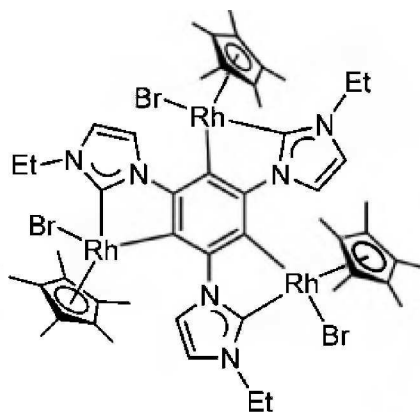
[0247] 일부 구현예에서, 루테튬 촉매는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 가진다:



[0249] 일부 구현예에서, 루테튬 촉매는 하기 구조를 가진다:



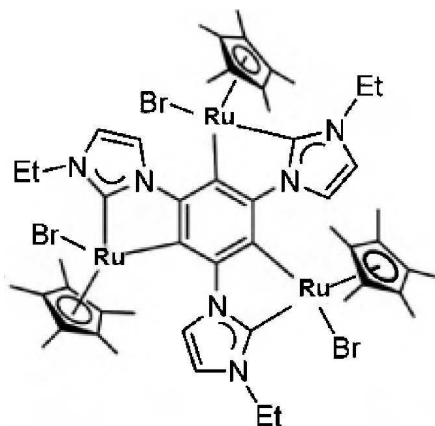
[0250]



[0251]

일부 구현예에서, 전이 금속계 촉매는

의 구조를 가진다. 일부 구현예에



서, 루테튬 촉매는

의 구조를 가진다.

[0252]

일부 구현예들은, 고도불포화 지방을 동위원소-함유 물질과 전이 금속계 촉매의 존재 하에 반응시켜, 하나 이상의 모노-알릴 부위 또는 비스-알릴 부위에 동위원소를 가진 동위원소-변형된 고도불포화 지방들의 혼합물을 수득하는, 고도불포화 지방들의 혼합물을 동위원소로 부위-특이적으로 변형시키는 방법에 관한 것으로서, 여기서 동위원소-함유 물질은 중수소, 삼중수소 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 동위원소를 포함한다.

[0253]

조성물

[0254]

일부 구현예들은 하나 이상의 알릴 부위에 현저한 수준으로 동위원소를 가진 하나 이상의 동위원소-변형된 고도불포화 지방을 포함하는 조성물에 관한 것으로서, 여기서 동위원소는 중수소, 삼중수소 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 동위원소는 중수소이다. 일부 구현예에서, 동위원소는 삼중수소이다.

[0255]

일부 구현예에서, 동위원소 변형된 고도불포화 지방은 본원에 기술된 방법에 따라 제조된다.

[0256]

일부 구현예에서, 본원에 언급된 조성물내 동위원소-변형된 고도불포화 지방이 비스-알릴 부위에서 현저한 수준으로 중수소화된다. 일부 구현예에서, 본원에 언급된 조성물내 동위원소-변형된 고도불포화 지방이 모노-알릴 부위에서 현저한 수준으로 중수소화된다. 일부 구현예에서, 본원에 언급된 조성물은 2개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 고도불포화 지방을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 언급된 조성물은 3개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 고도불포화 지방을 포함한다.

[0257]

본원에 기술된 반응식에 따라 수득되는 동위원소에 의해 표지된 화합물은, 중요한 생물학적 프로세스에 실재하

는 효과가 최소한이거나 또는 전혀 없어야 한다. 예를 들어, 생물학적 물질에 존재하는 동위원소의 자연 존재비 (natural abundance)는, 동위원소로 표지된 저 농도의 화합물이 생물학적 프로세스에 미미한 효과를 나타낼 것임을, 암시한다. 또한, 수소 원자는 물에서 생물학적 물질로 이동되며, D₂O 또는 중수를 낮은 수준으로 섭취하는 것이 인간에게 건강상의 위협이 되지 않는 것으로 알려져 있다. 예로, "Physiological effect of heavy water." *Elements and isotopes : formation, transformation, distribution*. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ. (2003) pp. 111-112 (70kg인 사람은 심각한 부작용 없이 중수 4.8 L를 섭취할 수 있다고 기술되어 있음)을 참조한다. 더불어, 동위원소로 표지된 다수 화합물들이 진단 및 치료 목적으로 미국 FDA로부터 승인되었다.

[0258] 본원에 기술된 반응식에 의해 수득되는 동위원소로 표지된 화합물과 관련하여, 일부 구현예에서, 지구의 해양에서 중수소의 자연 존재비는 전체 자연적으로 생성되는 수소의 약 0.0156%이다. 즉, 자연 존재비 보다 높은 수준으로 중수소를 가진 PUFA 등의 1,4-다이엔 시스템은 이 수준 보다 더 높은 수준으로 가질 수 있거나, 또는 중수소로 보강된 수소 원자들의 자연 존재비 약 0.0156% 보다 높은 수준으로, 예를 들어, 각 PUFA 분자에서 하나 이상의 수소 원자에 대해, 중수소를 0.02%로, 바람직하게는 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%, 또는 상기 임의의 2가지 %로 된 범위로 가질 수 있다.

[0259] 일부 구현예에서, 동위원소 순도 (isotopic purity)는 분자의 총 수에 대한 조성물내 PUFA와 같은 동위원소 변형된 1,4-다이엔 시스템 분자의 %를 의미한다. 예를 들어, 동위원소 순도는 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%일 수 있거나, 또는 이들 임의의 2개의 %로 된 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 동위원소 순도는 조성물내 분자 총 수의 약 50%-99%일 수 있다.

[0260] 일부 구현예에서, 동위원소로 변형된 화합물은, 메틸렌 기에서 수소 2개 중 하나가 중수소로 치환된 경우와 같이, 1개의 중수소 원자를 포함할 수 있으며, 이는 "D1" 화합물로서 언급될 수 있다. 마찬가지로, 동위원소로 변형된 화합물은, 메틸렌 기에서 수소 2개가 모두 중수소로 치환된 경우와 같이, 2개의 중수소 원자를 포함할 수 있으며, 이는 "D2" 화합물로서 언급될 수 있다. 마찬가지로, 동위원소로 변형된 화합물은 3개의 중수소 원자를 포함할 수 있으며, 이는 "D3" 화합물로서 언급될 수 있다. 마찬가지로, 동위원소로 변형된 화합물은 4개의 중수소 원자를 포함할 수 있으며, 이는 "D4" 화합물로서 언급될 수 있다. 일부 구현예에서, 동위원소로 변형된 화합물은 5개 또는 6개의 중수소 원자를 포함할 수 있으며, 이는 각각 "D5" 또는 "D6" 화합물로서 언급될 수 있다.

[0261] 분자에서 질량수가 더 큰 원자의 수 또는 동위원소의 부하 (isotopic load)는 다양할 수 있다. 예를 들어, 동위원소 부하가 상대적으로 낮은 분자는 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 중수소 원자를 포함할 수 있다. 동위원소 부하가 중간 수준인 분자는 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 중수소 원자를 포함할 수 있다. 부하가 매우 높은 분자의 경우, 각각의 수소가 중수소로 치환될 수 있다. 즉, 동위원소 부하는 각 분자에서 헤비 원자의 %를 지칭하는 것이다. 예를 들어, 동위원소 부하는, 동일한 타입의 헤비 원자가 없는 분자와 비교해, 동일한 타입의 원자 (예, 수소는 중수소와 "동일한 타입"임)의 개수의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%이거나, 또는 이들 임의의 2가지 %로 된 범위일 수 있다. 조성물, 특히 PUFA 조성물에서 동위원소 순도는 높지만 해당 분자에서의 동위원자 부하는 낮을 경우, 의도치않은 부작용은 감소될 것으로 예상된다. 예를 들어, 동위원소 순도는 높지만 동위원소 부하가 낮은 PUFA 조성물을 이용하는 것이 대사 경로에 거의 영향을 미치지 않을 가능성이 높을 것이다.

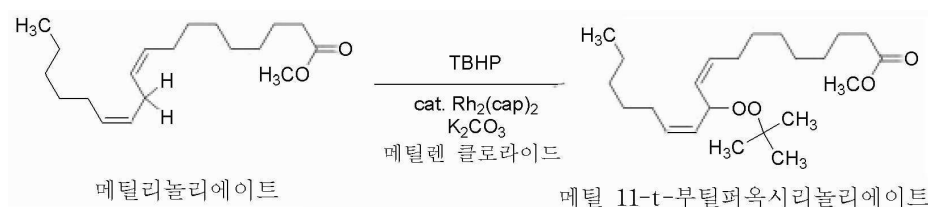
[0262] 당업자는, 메틸렌 기의 수소 원자 2개 중 하나가 중수소 원자로 치환된 경우, 수득되는 화합물이 입체센터 (stereocenter)를 가질 수 있다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 라세믹 화합물을 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 구현예들에서, 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물을 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 부가적인 구현예에서, 부분입체이성질체적으로 순수한 화합물을 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%, 또는 이들 임의의 2개의 %로 된 범위의 거울상 이성질체 파밍 및/또는 부분입체이성질체 파밍을 가진 화합물의 혼합물을 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 산화적 손상을 약화하기 위해 효소 반응 또는 키랄 분자와의 접촉을 타겟으로 하는 경우에서와 같이, 구현예의 입체화학적으로 순수한 거울상 이성질체 및/또는 부분입체이성질체를 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 다수의 경우에 비-효소적 프로세스 및/또는 비-키랄 분자가 산화적 손상을 약화하기 위해 타겟팅된다. 이러한 상황에서는, 입체화학적인 순도에 대한 논란없이 구현예들을 이용할 수 있다. 또한, 일부 구현예에서, 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물은, 심지어 화합물들이 산화적 손상을 약화하기 위해 효소 반응 및/또는 키랄 분자를 타겟팅하는 경우이더라도

도, 사용될 수 있다.

[0263] 일부 측면에서, 동위원소로 변형된 화합물은 투여시 특정 조직내 헤비 원자의 함량에 영향을 미친다. 즉, 일부 측면들에서, 헤비 분자들의 양은 조직내 동일 타입의 분자에 대한 구체적인 %일 것이다. 예를 들어, 헤비 분자의 %는 약 1%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 이들 임의의 2개의 %로 된 범위일 수 있다.

[0264] 실시예

[0265] 실시예 1. 메틸 리놀리에이트의 산화



[0266]

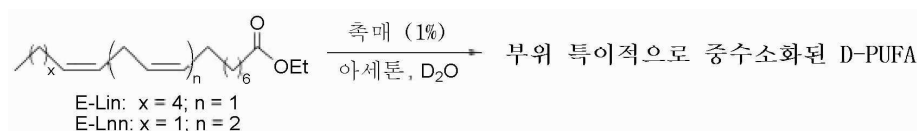
[0267] 메틸 리놀리에이트 (400 mg, 1.36 mmol; 99% 순도)를 5 mL의 드라이 메틸렌 클로라이드에 용해하였다. 포타슘 카보네이트 (94 mg, 0.68 mmol)와 다이로덤 (II) 카프로락타메이트 소형 결정 (2 mg)을 첨가하고, 혼합물을 교반시켜 옅은 보라색 현탁물을 수득하였다. 여기에 *tert*-부틸하이드로퍼옥사이드 (0.94 mL, 6.8 mmol; 70% 수용액 ~ 7.2 M)를 첨가한 다음 반응 혼합물을 교반하였다. 45분에 취하여 수행한 TLC (9:1 헵탄 : 에틸 아세테이트)에서, 출발 물질이 없고 ($R_f = 0.51$), 하나에 가까운 전개 스팟 ($R_f = 0.45$), 이 보다 느린 여러 개의 스팟들이 관찰되었다. 반응 혼합물을 15% 소듐 설페이트 수용액의 존재 하에 교반한 다음, 12% 브린 및 포화 브린으로 행구고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 휘발 물질들을 여과 및 제거하여 노란색 물질을 수득하였다. 이러한 규모로 4번 수행하고 수득물을 조합한 다음 실리카 겔 컬럼 (베드 = 2.4 cm x 25 cm)에서 크로마토 그래피를 수행하였다. 컬럼에 99 : 1 헵탄 : 에틸 아세테이트를 패킹하고, 1% → 7% 에틸 아세테이트 농도 구배로 용출시켰다. $R_f = 0.45$ 의 주 산물을 무색 물질 300 mg으로 분리하였으며, 이는 TLC 및 LC/MS에 따르면 실질적으로 순수하였다. 이 물질의 NMR 스펙트럼은 메틸 11-*t*-부틸퍼옥시리놀리에이트에 대한 기록과 일치하였다 (Lipids 2000, 35, 947). UV & IR 분석 결과, 단리된 산물은 공액된 다이엔이 아님이 검증되었다.

[0268] 미국 특허 6,369,247의 실시예 3에 기재된 조건 하에 메틸 리놀리에이트에 대해 헵탄/물 중에서 TBHP와 촉매 루테늄 (III) 클로라이드를 사용하여 산화 반응을 실시함으로써, 전술한 반응 순서에 따라 실질적으로 동일한 산물을 수득하였다.

[0269] 실시예 2. 동위원소로 변형된 고도불포화 지방의 합성

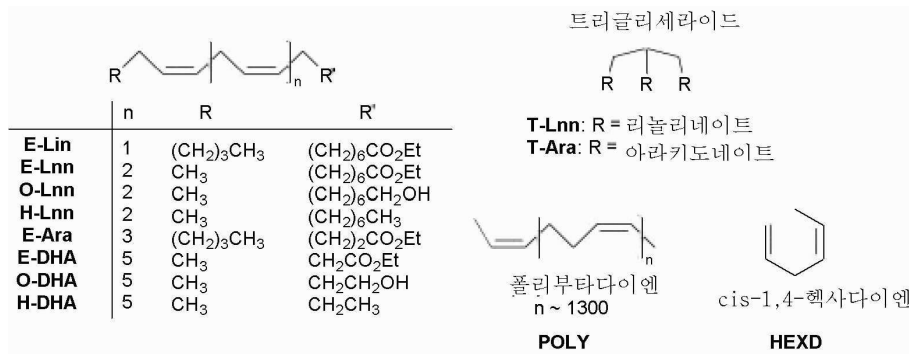
[0270] 다양한 Ru 기재의 착물을 비스-알릴 부위에서 동위원소 변형을 선택적으로 수행하는데 이용하였다. 테스트한 PUFA 중 몇가지는 이중 결합을 2개 가지고 있고, 일부는 이중 결합을 3개 이상 가지고 있다. 반응에서 트랜스 이성질화도 공액 구조의 형성도 관찰되지 않았다.

[0271] 도 4는 동위원소로의 변형 반응에 사용된 6종의 Ru 기재의 착물들을 도시한 것이다. 도 4에서, 착물 1은 모노-알켄의 알릴 위치에서 촉매적 중수소화를 수행할 수 있다. 그러나, 이 착물은 이중 결합을 최대 30곳으로 이동시킬 수 있는 우수한 알켄 지퍼 촉매일 수 있다.

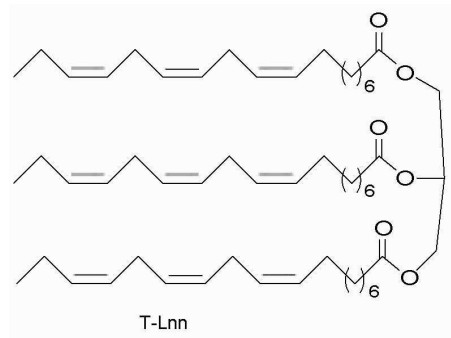


[0272]

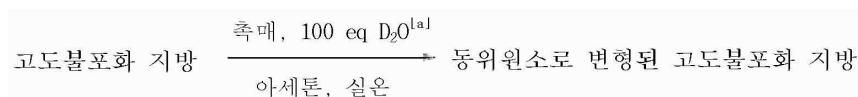
[0273] 다양한 Ru 착물 (도 4에서 착물 1-6)을 부위-특이적인 동위원소 변형 반응으로 테스트하였다. 각 테스트에서, 고도불포화 지방을 각 착물이 함유된 아세톤 용액과 조합하였으며, 반응 혼합물은 즉각적으로 공액된 시스템 형태로 진행되었다. 그 결과는 아래 표 1에 나타내며, 표에 사용된 약어의 정의 등의 주요 사항들은 앞에 언급되어 있다.



[0274]



[0275]



[0276]

[0277]

1

[0278]

도 4에 도시된 루테늄 착물을 이용한 고도불포화 지방의 중수소화

丑 1

[0279]

#	작물 (%) ^[b]	기질	이중 결합 공 액	시간 (h)	수율 (%)	중수소화 정도 (%)	
						모노-알릴 부위	비스 -알릴 부위
1 ^[c]	1 (5%)	E-Lin	0 ^[d] (82%)	170	n.d.	N/A ^[e]	N/A ^[e]
2 ^[f]	2 (5%)	E-Lin	X	48	n.i.	60	0
3 ^[f]	3 (5%)	E-Lin	X	24	n.i.	90	0
4	4 (1%)	E-Lin	X	0.25	n.i.	87	0
5	4 (1%)	E-Lnn	X	1	> 99	19(23, 15) ^[g]	94
6	4 (1%)	E-Ara	X	24	> 99	13(15, 10) ^[g]	96
7	4 (2%)	E-DHA	X	18	> 99	26(47, 5) ^[g]	96
8	4 (1%)	T-Lnn	X	7	> 99	22	95
9	4 (5%)	T-Ara	X	3	n.i.	17	95
10 ^[h]	4 (3%)	E-Lnn E-Ara E-DHA	X	1	n.i.	17	96
11	4 (1%)	O-Lnn	X	18	n.i.	21(26, 16) ^[g]	96
12	4 (1%)	H-Lnn	X	18	n.i.	36(46, 26) ^[g]	98
13	4 (2%)	O-DHA	X	18	n.i.	47(57, 38) ^[g]	98
14	4 (2%)	H-DHA	X	18	n.i.	30(36, 24) ^[g]	98

15	5 (1%)	E-Lnn	X	24	n.d.	0	0
16	6 (1%)	E-Lnn	X ^[i]	24	n.d.	N/A ^[e]	N/A ^[e]
17 ^[j]	4 (2%)	POLY	X	24	n.i.	90	N/A
18 ^[k]	4 (1%)	HEXD	X	2	n.i.	95	0

[0280] n.d. = 측정 안됨; n.i. = 단리되지 않음. ^[a] 비스-알릴 위치에 대한 D₂O의 당량. ^[b] 기질 대비 착물의 %. ^[c] 사용된 D₂O의 73 당량. ^[d] D₂O의 존재 유무와 관계없음. ^[e] 공액 또는 cis/trans 이성질화를 중수소화 %에 기반하여 추정할 수 없음. ^[f] D₂O의 73 당량 및 60°C. ^[g] ¹H 및 ¹³C NMR 스펙트로스코피 조합으로, 기질 선택에 있어 한 쪽 말단 상의 지방족 모노-알릴에서, 다른 쪽 말단 상의 에스테르/알코올/환원된-지방족 모노-알릴 위치에서, 중수소화 %를 추정할 수 있음. ^[h] 기질의 1:1:1 몰 비. ^[i] 공액은 없으며 cis-trans 이성질화가 관찰됨. ^[j] D₂O의 5당량. ^[k] D₂O의 20당량.

[0281] 착물 4를 이용한 E-Lnn의 비스-알릴 위치의 중수소화는, 아세톤 용액 중의 과량의 D₂O에 E-Lnn을 60°C에서 첨가함으로써 달성하였으며, 이로써 H/D 교환이 비스-알릴 위치에서 94%, 모노-알릴 위치에서 19%로 이루어진 에틸 리놀리네이트 (E-Lnn)이 수득되었으며 (엔트리 5, 표 1), 이는 선택적인 동위원소 변형을 의미한다.

[0282] 착물 4를 중수소화 반응으로 테스트하였으며, 조사한 다른 착물에 비해 부위-특이적인 중수소화에 효과적인 촉매인 것으로 확인되었다. 1, 2 및 3에서 포스핀 리간드 (1에서 이미다졸릴 모이티티 포함)가 중수소화 과정에 관여되지 않는 것이 가능하다. 그러나, 착물 5 (도 4)는 E-Lnn에 대해 낮은 활성을 나타내었으므로 (엔트리 7, 표 1), 사이클로펜틸 고리의 존재는 상당히 중요한 것으로 보인다. 하지만, 4의 과메틸화 유사체인 착물 6 (도 4)은 E-Lnn을 기질로 사용하였을 경우, 타겟 중수소화에 어떠한 히트없이 단지 cis-trans 이성질화만 수행하는 것으로 입증되었다.

[0283] 에틸 아라키도네이트 (E-Ara, 엔트리 6, 표 1), 에틸 도코사헥사에노에이트 (E-DHA, 엔트리 7, 표 1), 리놀렌산의 트리글리세라이드 (T-Lnn; 엔트리 8, 표 1) 및 아라키돈산 (T-Ara; 엔트리 9, 표 1)은 착물 4 이용해 비스-알릴 위치에서 성공적으로 선택적으로 중수소화되었다. 또한, E-Lnn, E-Ara 및 E-DHA 혼합물 (몰 비 1:1:1, 엔트리 10, 표 1)을 이용한 선택적인 H/D 교환이 수행가능하였으며, 이는 여러 PUFA들에서 비용이 많이 드는 분리 과정의 생략 가능성이 높다는 것을 의미한다. E-Lnn 및 E-DHA의 알코올 (O-Lnn 및 O-DHA; 엔트리 11 및 13) 및 탄화수소 (H-Lnn 및 H-DHA; 엔트리 12 및 14) 유사체들 역시 타겟 중수소화에 적절한 기질이었다. 선택 기질들의 경우, 비스-알릴 위치에서의 평균 중수소화는 약 95%이었고, 모노-알릴 위치에서는 약 25% 미만이었다. 비스-알릴 위치에서 더 높은 중수소화 (약 98%)가 가능하였고, 모노-알릴 위치에서는 낮은 선택성을 나타내었다 (예, 엔트리 12 및 13, 표 1). ¹³C NMR 스펙트로스코피를 이용함으로써, 여러가지 (지방족 대 에스테르/알코올/환원된-지방족) 모노-알릴 위치에서의 상대적인 중수소화 %를 추정할 수 있었다. 이러한 모든 경우들에서, 장쇄를 가지고 있거나 또는 에스테르/알코올 기가 존재하는 모노-알릴 부위들은 추측컨대 높은 입체학적 영향 (steric influence)으로 인해 소폭 중수소화되었다 (예, 엔트리 7, 표 1).

[0284] 임의의 cis-trans 이성질화가 표 1에서 사용된 반응 조건에서 발생하는 지를 조사하기 위해, D₂O 대신 H₂O를 사용하여 제어된 실험을 수행하였다. ¹³C NMR 스펙트럼에서 E-Lin의 알릴 위치는, 이중 결합이 cis에서 trans로 이성질화된 각 경우에 따라 약 5 ppm 씩 다운필드 (downfield) 쉬프트된 것으로 나타났다. 예를 들어, E-Lnn에서 비스-알릴 위치는 2개의 인접한 이중 결합을 가지고 있어, 이들 이중 결합 중 어느 하나가 trans로 이성질화된다면, d_c 신호가 약 5 ppm 다운필드 쉬프트된다. 이들 결합 둘다 trans로 이성질화된다면, 쉬프트 수준은 약 10 ppm이다. 이 정보를 이용해, D₂O를 H₂O로 치환한 표 2에 나타난 실험들을 수행하였으며, ¹³C NMR 스펙트로스코피에 의해 조사된 어떠한 PUFA에서도 임의의 trans-함유 이성질체의 형성은 관찰되지 않는다는 것을 확인하였다.

[0285] 임의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 수집된 실험 결과들에 따르면, 착물 4를 이용한 중수소화 기전은 다른 유기 물질에 대한 방법과 다른 것으로 보인다. 착물 4가 (i) E-Lin은 모노-알릴 위치에서만 중수소화

하고, (ii) 이중 결합을 3개 이상 가진 시스템 (E-Lnn, E-Ara, E-DHA)은 비스-알릴 위치에서 중수소화하며, (iii) 이들 PUFA에서 cis-trans 이성질화를 유발하지 않는다는 것을 고려하면, 음이온성 알릴 중간산물은 관찰된 H/D 교환의 전체 기전에 관여하지 않을 가능성이 높다. 임의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, E-Lnn의 비스-알릴 위치를 중수소화하기 위한 가능성 있는 중간산물은 도 5에 도시된 화합물인 것으로 보인다. 임의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 기질은 2개의 이중 결합을 통해 루테늄 센터에 결합하고, 그래서 비스-알릴 부위들 중 하나의 프로톤이 금속 센터에 더 가까이 위치하게 되어 Ru^{II}H 접촉 (agostic interaction)을 형성하게 되는 것으로 생각된다. 이러한 Ru^{II}H 접촉은 프로톤의 산성도를 증가시키게 되고, 이로써 어떠한 cis-trans 이성질화 또는 공액 시스템의 형성 없이 타겟 H/D 교환이 가능해지게 된다. E-Lin의 경우, 기질의 유일한 비스-알릴 위치가 루테늄 센터로부터 멀리 위치하게 되므로, 중간산물은 모노-알릴 선택성을 형성하게 될 것이다. 또한, 펜던트 기의 입체적 요구 (steric demand)에 기반하여 모노-알릴 위치의 중수소화 선택성이 형성될 것이며, 이는 E-DHA (엔트리 9, 표 1)에 해당한다.

[0286] 본원에 기술된 직접적인 비스-알릴 중수소화 방법은 여러가지 Ru 기재의 착물을 이용하여 다양한 PUFA들을 효과적으로 변형시킨다 (도 4). 착물 (2)는 착물 1과 비교해, 이중 결합 공액의 형성을 야기하지 않고, E-Lin의 모노-알릴 위치에서만 중수소화를 수행할 수 있었다. 그러나, E-Lnn을 이용하였을 경우, 비스-알릴 위치에서의 중수소화도 물론 가능하였다. 착물 1, 2 및 3의 포스핀 리간드는, 반응 속도를 제외하고는, 타겟 중수소화에 영향을 미치지 않았으며, 착물 4가 가장 성공율이 높은 옵션이 되었다. 마지막으로, E-Lnn, E-Ara, E-DHA 및 T-Lnn의 경우 비스-알릴 위치에서의 H/D 교환은, 착물 4를 사용해 달성되었으며, 모노-알릴 위치에서의 중수소화는 최소화되었다.

[0287] 폴리부타다이엔 및 cis-1,4-헥사다이엔을 이용한 H/D 교환도 조사하였다. cis-폴리부타다이엔의 용해성은 아세톤/D₂O 혼합물에서 이상적이지 않았음에도 불구하고, 이 폴리머가 모노-알릴 위치에서 중수소화될 수 있음을 보여주는 증거가 관찰되었다 (POLY; 엔트리 17, 표 1). 이 물질은 알켄 단편 사이에 2개의 메틸렌 기를 포함하고 있기 때문에, 나타난 중수소화는 스킵된 알켄 (예, PUFA)로만 한정되지 않음을 의미한다. 또한, 성공적인 H/D 교환은 cis-1,4-헥사다이엔 (HEXD; 엔트리 18, 표 1)의 알릴-CH₃ 기에서도 수행되었는데, 이는 화학적으로 상이한 알켄 기들의 존재가 중수소화에 사용될 수 있음을 강조하여 보여주는 것이다.

[0288] 루테늄 촉매에서 Cp 리간드의 역할을 조사하였다. Hexa (아세토니트릴) 착물 5 (도 4)은 E-Lnn에서 중수소화 능력을 나타내지 않았는데, 이는 사이클릭 치환기의 중요성을 보여주는 것이다 (엔트리 15, 표 1). 그러나, 과메틸화된 유사체를 이용한 경우 (즉, 착물 6; 도 4), cis-to-trans 이성질화만 관찰되었다 (엔트리 16, 표 1). 고도불포화 알켄의 cis-trans 이성질화는, 아마도, Cp 고리가 메틸화되어 Ru-알켄 결합 상호작용들 중 하나가 느슨해짐으로써, Cp 고리에 메틸 단편이 연속적으로 부가됨에 따라 점차적으로 증가되었다.

[0289] 임의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, E-Lin을 기질로 사용하였을 때 착물 1은 공액된 시스템을 형성하는 것으로 보이며, 타겟 비스-알릴 중수소화를 촉매하는데에는 비-효율적일 수 있다. 착물 (2)는 입체적으로 요구성이 더 높은 상황을 형성함으로써, 이중 결합 공액은 유발하지 않고, E-Lin의 모노-알릴 위치에서 선택적인 중수소화를 발생시켰다. 임의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 전체 이미다졸릴-포스핀 리간드의 과잉 (redundancy)은 착물 3의 활성화에 의해 뒷받침되며 보다 특히 포스핀-프리 착물 4에 의해 뒷받침되는 것으로 보인다. 이에, 착물 4를 이용해 폴리부타다이엔 및 cis-1,4-헥사다이엔 등의 다양한 기질에 대한 선택적으로 중수소화를 수행하였다. 임의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 다양한 유기 물질들을 중수소화하는 임의의 다른 기전들과는 달리, 본 발명은 기전은 비스-알켄 중간산물을 형성하는데 관여할 수 있는 것으로 보인다.

[0290] 대부분의 경우들에서 (예, 엔트리 1-4 및 9-18, 표 1), 반응은 하기 공정에 따라 J. Young NMR 튜브를 이용해 준비 및 모니터링하였다: A J. Young NMR 튜브에 기질 10 mg을 넣은 다음 D₂O (비스-알릴 위치 1개 당 73 또는 100당량; 또는 폴리부타다이엔일 경우 용해성 문제로 인해 메틸렌 기 1개당 5 당량)와 아세톤-d₆ (~0.5 ml)을 첨가하고, 1차 ¹H NMR 스펙트럼을 획득하였다. 글로브 박스 안에서, 루테늄 착물을 아세톤-d₆ (~0.3 ml)에 용해시키고, 튜브 안에 넣고, 필요한 경우 열을 가하였다. 반응의 진행을 처음 12시간 동안에는 매시간별 ¹H NMR 스캔으로 모니터링하고, 그 이후에는 매일 스캔으로 모니터링하였다.

[0291] 반응으로 거의 정량적인 수준의 수율을 수득할 수 있음을 부각시키기 위해, 운영 (run) (엔트리 5-8, 표 1) 선

택시, 반응을 기질 100 mg을 사용해 수행하였다: 글로브 박스 안에서, 2개의 신틸레이션 바이얼에 기질 (**E-Lnn**, **E-Ara**, **E-DHA** 또는 **T-Lnn**) 및 착물 **4**를 각각 넣었다. 2개의 바이얼을 2개의 별개의 슈랭크 플라스크로 3번의 0.5 ml 아세톤 포션을 각각 이용해 이동시켰다. PUFA가 들어있는 플라스크에 D₂O를 첨가한 다음, 균질한 용액이 형성될 만큼 아세톤을 첨가하였다. 그런 후, 아세톤 중의 착물 **4** 용액을 기질/D₂O-함유 용액에 넣고, 실온에서 교반하면서 반응을 진행시켰다. 반응이 완료되면, 과량의 2 N HCl (반응 혼합물 부피의 5배 이상)을 첨가하여, 혼합물을 15분간 왕성하게 교반시켰다. 산물을 헥산 100 ml로 추출한 다음 NaHCO₃ 포화 용액과 NaCl 포화 용액으로 세척하고, 무수 NaSO₄ 상에서 건조하였다. 용액을 여과한 다음 활성탄을 첨가하였다. 다시 15분 교반한 다음, 여과 및 진공 증발시켜, 원하는 산물을 수득하였다.

[0292] 다양한 루테늄 착물을 이용하여 E-Lin 및 E-Lnn을 중수소화하는 일반 공정 A (표 1)

[0293] J Young NMR 튜브에 PUFA를 넣은 다음 D₂O 및 아세톤-d₆를 첨가하였으며, 이후 1차 ¹H NMR 스펙트럼을 수득하였다. 글로브 박스 안에서, PUFA 용액을 해당 루테늄 착물이 들어 있는 신틸레이션 바이얼로 이동시켰다. 수득한 용액을 잘 혼합하여, NMR 튜브로 다시 이동시켰다. 반응의 진행을 처음 12시간 동안에는 매시간별 ¹H NMR 스캔으로 모니터링하고, 그 이후에는 매일 스캔으로 모니터링하였다.

[0294] 착물 **4**를 이용하여 다양한 PUFA를 중수소화하는 일반 공정 B

[0295] 글로브 박스 안에서, 2개의 신틸레이션 바이얼에 PUFA와 착물 **4**를 각각 넣었다. 2개의 바이얼을 2개의 별개의 슈랭크 플라스크로 각각 0.5 ml 아세톤 포션을 이용해 3번 이동시켰다. PUFA가 들어있는 플라스크에 D₂O를 첨가한 다음, 균질한 용액이 형성될 만큼 아세톤을 첨가하였다. 그런 후, 아세톤 중의 착물 **4** 용액을 캐뉼러를 통해 PUFA 용액에 넣고, 실온에서 교반하면서 반응을 진행시켰다. 반응이 완료되면, 과량의 2 N HCl (반응 혼합물 부피의 5배 이상)을 첨가하여, 혼합물을 15분간 왕성하게 교반시켰다. 산물을 헥산 100 ml로 추출한 다음 NaHCO₃ 포화 용액과 NaCl 포화 용액으로 세척하고, 무수 NaSO₄ 상에서 건조하였다. 용액을 여과한 다음 활성탄을 첨가하였다. 다시 15분 교반한 다음, 여과 및 진공 증발시켜, 원하는 산물을 수득하였다.

[0296] 중수소화된 에틸 리놀리네이트 (E-Lnn)의 합성

[0297] E-Lnn (0.326 mmol) 100 mg, D₂O (65.40 mmol) 1.18 ml 및 착물 **4** (1%, 3.26 μmol) 1.42 mg을 아세톤 10 ml 중에서 혼합하고, 1시간 동안 교반하여, 일반 공정 B에 따라 수행함으로써, 투명한 무색 오일로서 원하는 중수소화 산물을 수득하였다 (101.06 mg, 수율 99.6%).

[0298] 중수소화된 에틸 아라키도네이트 (E-Ara)의 합성

[0299] E-Ara (0.301 mmol) 100 mg, D₂O (90.22 mmol) 1.63 ml 및 착물 **4** (1%, 3.01 μmol) 1.31 mg을 아세톤 12.5 ml 중에서 혼합하고, 24시간 동안 교반하여, 일반 공정 B에 따라 수행함으로써, 투명한 무색 오일로서 원하는 중수소화 산물을 수득하였다 (101.36 mg, 수율 99.5%).

[0300] 중수소화된 에틸 도코사헥사에노에이트 (E-DHA)의 합성

[0301] E-DHA (0.280 mmol) 100 mg, D₂O (0.14 mol) 2.53 ml 및 착물 **4** (2%, 5.61 μmol) 2.44 mg을 아세톤 15 ml 중에서 혼합하고, 18시간 동안 교반하여, 일반 공정 B에 따라 수행함으로써, 투명한 무색 오일로서 원하는 중수소화 산물을 수득하였다 (101.96 mg, 수율 99.8%).

[0302] 중수소화된 트리리놀레닌 (T-Lnn)의 합성

[0303] T-Lnn (0.115 mmol) 100 mg, D₂O (68.70 mmol) 1.24 ml 및 착물 **4** (1%, 1.15 mmol) 0.50 mg을 아세톤 20 ml 중에서 혼합하고, 7시간 동안 교반하여, 일반 공정 B에 따라 수행함으로써, 투명한 무색 오일로서 원하는 중수소화 산물을 수득하였다 (101.34 mg, 수율 99.7%).

[0304] 결론

[0305] 본 발명의 내용이 도면 및 기술한 설명에 상세하게 예시 및 기술되어 있지만, 이러한 예시 및 설명은 예시적이거나 또는 예로 간주되며, 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 내용은 기술된 구현예들로 한정되지 않는다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 청구 내용을 실시함에 있어, 도면, 본 발명의 내용 및 첨부된 청구항으로부터 기술된 구현예들에 대한 변형을 인지하고 실시할 수 있다.

- [0306] 본원에 언급된 모든 참조문헌들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 원용에 의해 포함된 간행물 및 특허 또는 특허 출원들이 본 명세서에 포함된 내용과 모순되는 경우에 한하여, 본 명세서가 임의의 모순되는 사항을 대체하거나 및/또는 우선하는 것으로 의도된다.
- [0307] 달리 정의되지 않은 한, 모든 용어들 (기술 용어 및 과학 용어 등)은 당해 기술 분야의 당업자에게 통상적이고 통례적인 의미로 제공되며, 본원에서 명확하게 정의되지 않은 한 특별한 의미 또는 사용자 정의된 의미로 한정되지 않는다. 본원의 특정 특징 또는 측면을 기술하는 경우에 특정 용어의 사용은, 그 용어가, 용어가 사용된 내용의 특정 또는 측면에 대한 임의의 특수한 특징들을 포함하는 것으로 한정됨을 본원에서 재-정의하는 암시로서, 해석되지 않아야 함에, 유념하여야 한다. 본 출원, 특히 첨부된 청구항에 사용된 용어 및 표현, 그리고 이의 변형된 형태들은, 명시적으로 달리 언급되지 않은 한, 제한과 반대되는 개방된 형태로 해석되어야 한다. 이에 대한 예로서, 용어 '비롯하여'는 '비-제한적인 예로, 등의', '를 포함하나, 이로 제한되지 않는다' 또는 이와 비슷한 의미를 나타내는 것으로 해석되어야 하며; 본원에서 용어 '포함하는'은 '비롯하여', '함유하는' 또는 '를 특징으로 하는'과 동의어로 사용되며, 포괄적이거나 또는 개방된 형태이며, 부가적인, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계들을 배제하지 않으며; 용어 '가진'은 '적어도 가지는'으로 해석되어야 하며; 용어 '포함한다'는 '포함하나, 제한되지 않는' 것으로 해석되어야 하며; 용어 '예'는 설명 중인 항목에 대한 예시적인 사례를 제공하기 위해 사용되는 것으로, 완전한 또는 한정된 리스트를 의미하는 것이 아니며; "공지된", '정상적인', '표준적인'과 같은 형용사 및 비슷한 의미의 용어들은 주어진 기간에 개시된 항목 또는 주어진 시기에 이용가능한 항목으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 현재 또는 미래 어느 시점에 이용가능하거나 또는 알려질 수 있는 공지된, 정상적인 또는 표준적인 기술들을 포괄하는 것으로 해석되어야 하며; '바람직하게는', '바람직한', '원하는' 또는 '요망하는 (desirable)'과 같은 용어 및 이와 비슷한 의미를 가지는 용어의 사용은, 어떤 특징이 본 발명의 구조 또는 기능에 결정적이거나, 필수적이거나, 또는 심지어 중요함을 암시하는 것으로 해석되어서는 안되며, 본 발명의 특정 구현예에서 이용되거나 또는 이용될 수 없는 대안적인 또는 부가적인 특징들을 강조하는 의미로 주로 의도된다. 마찬가지로, 접속사 '및'으로 연결된 항목들의 그룹들은 이들 항목 각각 그리고 전체가 그룹으로서 존재하여야 하는 것으로 해석되어서는 안되며, 명시적으로 달리 언급되지 않은 한 '및/또는'으로서 해석되어야 한다. 마찬가지로, 접속사 '또는'으로 연결된 항목들의 그룹은 그 그룹에서 상호 배타성이 존재하는 것으로 해석되어서는 안되며, 명시적으로 달리 언급되지 않은 한 '및/또는'으로서 해석되어야 한다.
- [0308] 수치들의 범위가 제시된 경우, 상한 및 하한, 그리고 상한과 하한 사이의 각 수치들이 구현예들에 포함되는 것으로 이해된다.
- [0309] 실질적으로 본원에서 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당해 기술 분야의 당업자라면 문맥상 및/또는 적용상 적절한 경우에 따라 복수를 단수로, 및/또는 단수를 복수로 해석할 수 있다. 다양한 단수/복수의 순열 (permutation)들이 명확성을 위해 본원에 명시적으로 기술될 수 있다. 부정 관사 ("a" 또는 "an")가 복수의 언급을 제외하는 것은 아니다. 단일 프로세서 또는 다른 유닛이 청구항에 언급된 수개의 항목들의 기능을 충족시킬 수 있다. 일부 조처들이 서로 다른 종속항에 언급되어 있다는 사실만으로, 이들 조처들의 조합을 유리하게 사용할 수 없음을 의미하는 것은 아니다. 청구항에서 임의의 참조 기호는 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0310] 당해 기술 분야의 당업자들이라면, 청구항에 사용되는 특정 수치 언급이 의도된 경우, 그 의도는 청구항에서 명확하게 명시될 것이며, 이러한 언급이 없을 경우, 상기한 의도는 존재하는 않는 것으로 또한 이해될 것이다. 예를 들어, 이해를 돕기 위해, 아래 첨부된 청구항은 "적어도 하나" 및 "하나 이상"과 같은 서문의 사용을 청구 내용에 도입하기 위해 포함할 수 있다. 그러나, 이러한 표현의 사용은, 심지어 동일한 청구항이 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"과 같은 서문 및 "a" 또는 "an"과 같은 부정 관사를 포함하는 경우라 하더라도, 청구항의 기술에 부정 관사 ("a" 또는 "an")의 사용이 사용된 청구 내용을 포함하는 어떤 특정 청구항을 그러한 내용만을 포함하는 구현예로 제한하는 암시로서 해석되어서는 안되며; 청구 내용 앞에 들어가는 정관사를 사용하는 경우에도 동일하게 적용된다. 또한, 청구 내용에 대한 구체적인 수치가 명확하게 명시된 경우라도, 당해 기술 분야의 당업자라면 이러한 언급이 전형적으로 언급된 수치 이상을 의미하는 것으로 해석되어야 함을 알 것이다 (예, 다른 수식어가 사용되지 않은 "2"라는 명백한 언급은 전형적으로 적어도 2개 또는 2개 이상을 의미함). 또한, "A, B 및 C 등 중 하나 이상"과 비슷한 표현이 사용된 경우에는, 일반적으로 이에 대한 해석은 당해 기술 분야의 당업자들이 관례적으로 이해하는 의미로 의도된다 (예, "A, B 및 C 중 하나 이상을 가진 시스템"은 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B, A 및 C, B 및 C, 및/또는 A, B 및 C 등을 가진 시스템을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아님). "A, B 또는 C 등 중 하나 이상"과 비슷한 표현이 사용된 경우, 일반적으로 이에 대한 해석은 당해 기술 분야의 당업자들이 관례적으로 이해하는 의미로 의도된다 (예, "A, B 또는 C 중 하나 이상을 가진 시스

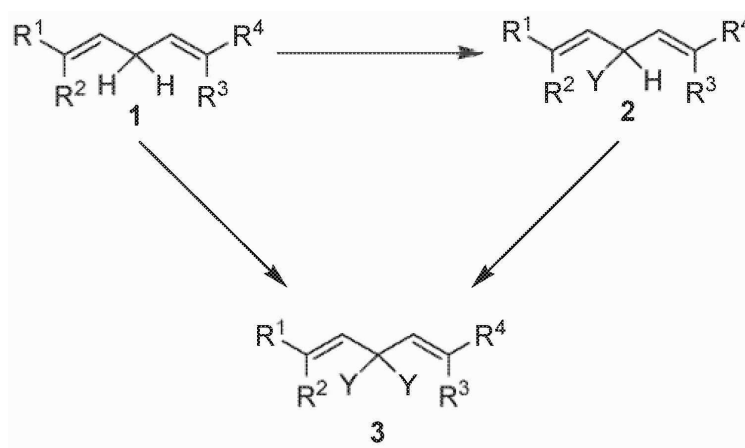
템"은 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B, A 및 C, B 및 C, 및/또는 A, B 및 C 등을 가진 시스템을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아님). 당해 기술 분야의 당업자라면, 2가지 이상의 대안적인 용어를 의미하는 사실상 임의의 이접접속어 및/또는 표현이, 상세한 설명, 청구항 및 도면에서든, 그 중 하나, 그중 어느 하나 또는 둘다를 포함할 가능성을 고려하는 것으로 이해되어야 함을 추가로 인지할 것이다. 예를 들어, "A 또는 B"라는 표현은 "A" 또는 "B" 또는 "A 및 B"의 가능성을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0311] 본원에 사용되는 성분의 양, 반응 조건 등을 나타내는 모든 수치는 모든 경우에 용어 "약"으로 수식되는 것으로 이해된다. 즉, 상충되지 않은 한, 본원에 기술된 수치 파라미터들은 원하는 특성이 달성되었을 때에 따라 달라질 수 있는 대략치이다. 최소한, 본 출원에 대해 우선권을 주장하는 임의 출원의 모든 청구항의 범위에 대한 본 발명의 균등론을 한정하기 위한 시도로서가 아니라, 각 수치 파라미터는 유효 숫자 자리수와 통상적인 반올림법 측면에서 해석되어야 한다.

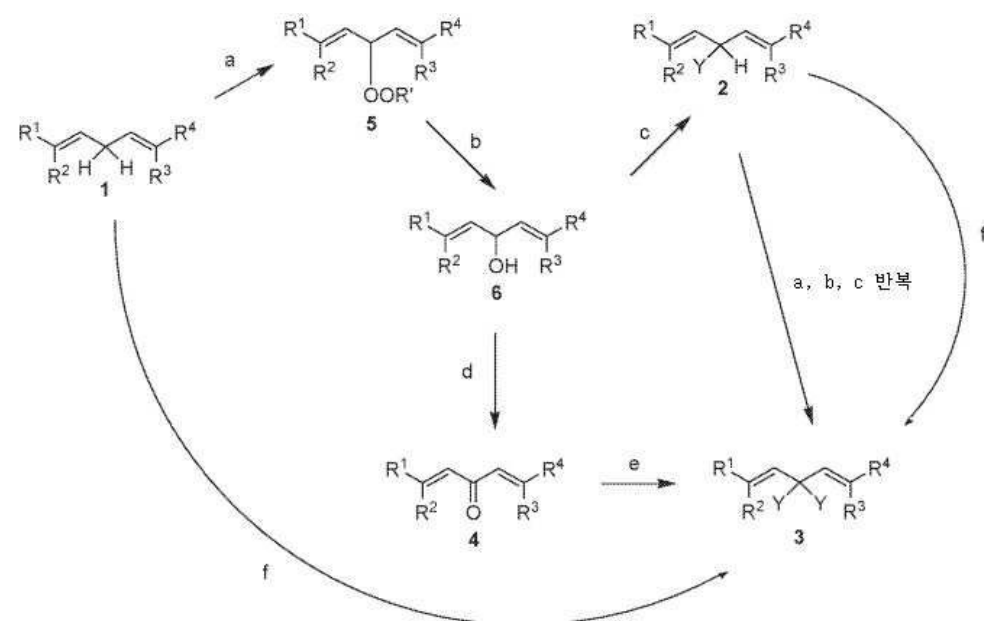
[0312] 또한, 전술한 내용은 명확한 설명과 이해를 목적으로 설명 및 예를 드는 방식으로 일부 상세하게 기술되었지만, 당해 기술 분야의 당업자라면, 일부 변형 및 수정을 실시할 수 있음이 자명할 것이다. 따라서, 상세한 설명과 예들은 본 발명의 범위를 본원에 기술된 특정 구현예와 예들로 한정하는 것으로 해석되어서는 안되며, 오히려 본 발명의 진정한 사상 및 범위에 따른 모든 수정 및 대안들을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

도면

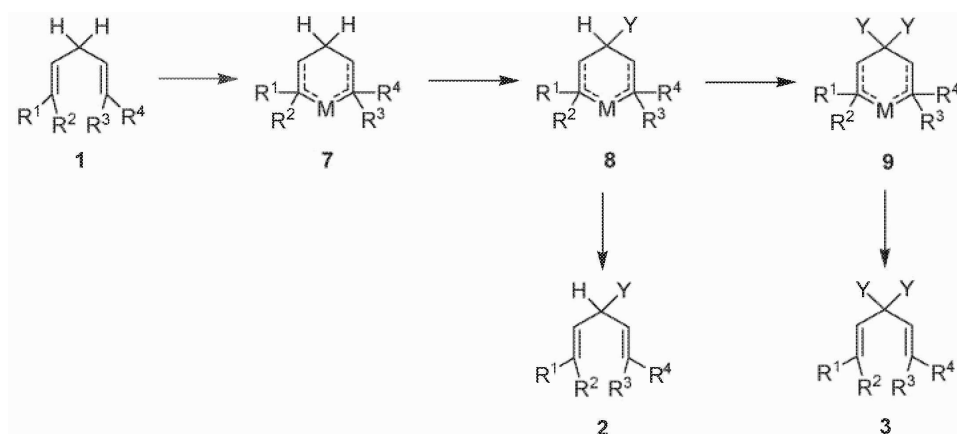
도면1



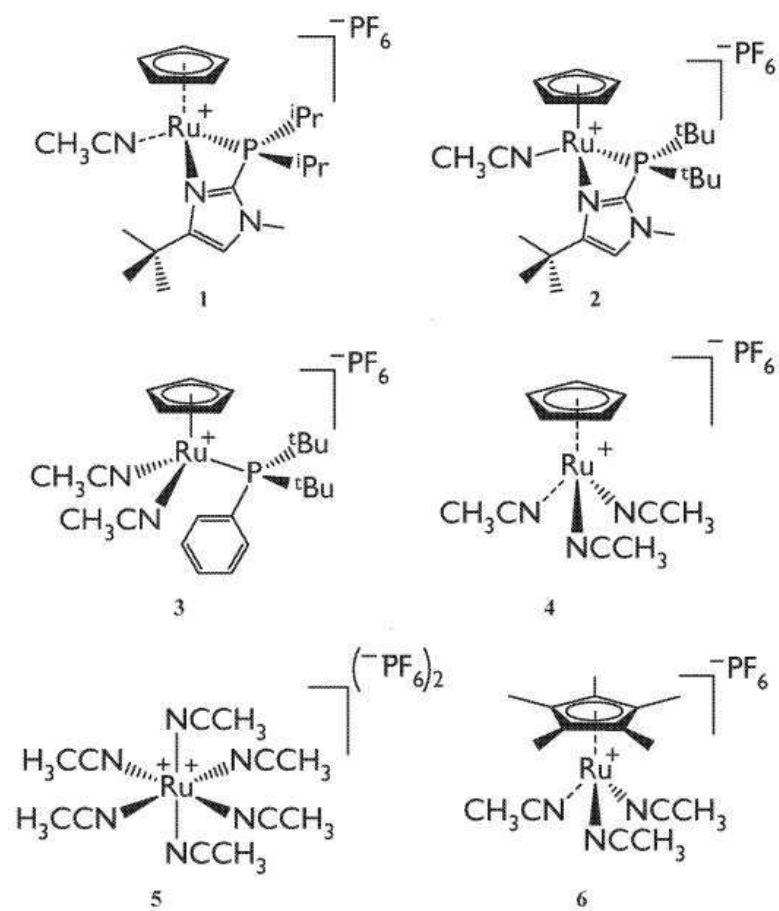
도면2



도면3



도면4



도면5

