



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0143931  
(43) 공개일자 2022년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07B 59/00 (2006.01) B01J 31/18 (2006.01)  
B01J 31/22 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07B 59/00 (2013.01)  
B01J 31/1805 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2022-7032877  
(22) 출원일자(국제) 2021년02월19일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2022년09월21일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/018861  
(87) 국제공개번호 WO 2021/168311  
국제공개일자 2021년08월26일  
(30) 우선권주장  
62/979,627 2020년02월21일 미국(US)

(71) 출원인  
**레트로토프 인코퍼레이티드**  
미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 스위트 201  
엘 카미노 리얼 4300  
(72) 발명자  
**비도빅 드라고슬라브**  
미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 스위트 201  
엘 카미노 리얼 4300  
**세피노브 미하일 세르기비치**  
미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 스위트 201  
엘 카미노 리얼 4300  
(74) 대리인  
**유미특허법인**

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **고도불포화 지방산 및 이의 유도체의 동위원소 변형을 위한 공정**

**(57) 요약**

전이 금속 촉매의 존재 하에 고도불포화 지질의 하나 이상의 비스-알릴 위치의 선택적 동위원소 변형을 포함하는 1,4-다이엔 시스템을 함유하는 동위원소-변형된 고도불포화 지질을 제조하는 방법이 본원에 개시되어 있다.

(52) CPC특허분류

*B01J 31/2226* (2013.01)

*B01J 31/2295* (2013.01)

*B01J 2231/40* (2013.01)

*B01J 2531/0205* (2013.01)

*B01J 2531/821* (2013.01)

*B01J 2540/62* (2013.01)

---

**명세서**

**청구범위**

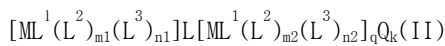
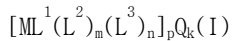
**청구항 1**

고도불포화 지질을 전이 금속 촉매의 존재 하에서 동위원소-함유 제제와 반응시켜 하나 이상의 비스-알릴 위치에 동위원소를 갖는 동위원소-변형된 고도불포화 지질을 수득하는 단계를 포함하는,

고도불포화 지질의 동위원소 변형(isotopic modification) 방법으로서,

상기 동위원소-함유 제제는 중수소, 삼중수소 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동위원소를 포함하고,

상기 전이 금속 촉매는 식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는 것인, 방법:



상기 식에서:

M은 로듐, 이리듐 또는 루테튬이고;

각각의  $L^1$  은 독립적으로  $C_3$ - $C_{10}$  사이클로알케닐,  $C_4$ - $C_{10}$  사이클로알킬닐,  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고, 상기  $L^1$  은 하나 이상의  $R^A$  로 선택적으로 치환되고;

각각의  $L^2$  는 독립적으로 이민, 카르벤, 카르보닐, 알켄, 알킨, 니트릴, 이소니트릴, 아세토니트릴, 에테르, 티오에테르, 포스핀, 피리딘, 선택적으로 치환된  $C_3$ - $C_{10}$  사이클로알케닐, 선택적으로 치환된  $C_4$ - $C_{10}$  사이클로알킬닐, 선택적으로 치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

각각의  $L^3$  은 독립적으로  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $NR^1R^2$  또는  $C_1$ - $C_6$  알콕시이고;

각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_3$ - $C_{10}$  사이클로알킬, 선택적으로 치환된  $C_3$ - $C_{10}$  사이클로알케닐, 선택적으로 치환된  $C_4$ - $C_{10}$  사이클로알킬닐, 선택적으로 치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

각각의  $R^A$  는 독립적으로 하이드록실, 할로겐, 시아노, 니트로, 선택적으로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_2$ - $C_6$  알케닐,  $C_2$ - $C_6$  알킬닐,  $C_1$ - $C_6$  알콕시,  $C_1$ - $C_6$  할로알킬,  $C_1$ - $C_6$  할로알콕시, 또는 선택적으로 치환된 아미노이고;

L은  $C_1$ - $C_6$  알킬렌,  $C_2$ - $C_6$  알케닐렌 또는  $C_2$ - $C_6$  알킬닐렌 링커이고;

m, m1, m2, n, n1 및 n2는 독립적으로 1, 2 또는 3의 정수이고;

p 및 q는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;

Q는 음이온이고; 및

k는 0, 1 또는 2임.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

M이 루테튬인, 방법.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서,

각각의  $L^1$  은 독립적으로, 각각 하나의  $R^A$  로 선택적으로 치환된,  $C_3$ - $C_{10}$  사이클로알케닐 또는  $C_6$ - $C_{10}$  아릴인, 방법.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $L^1$ 이 독립적으로, 하나 이상의  $R^A$  로 선택적으로 치환된, 사이클로펜타다이엔 또는 벤젠인, 방법.

**청구항 5**

제4항에 있어서,

각각의  $L^1$ 이 독립적으로 하나의  $R^A$  로 치환되고, 각각의  $R^A$  는 독립적으로 루이스산으로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬인, 방법.

**청구항 6**

제5항에 있어서,

각각의  $R^A$  는 독립적으로  $-B(R^3)_2$  로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬이고, 여기서 각각의  $R^3$ 는 독립적으로 H, 할로젠,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_1$ - $C_6$  할로알킬, 또는 선택적으로 치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴인, 방법.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

각각의  $R^A$  가 독립적으로  $-B(C_6H_5)_2$  로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬인, 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $L^2$  가 독립적으로 니트릴, 이소니트릴, 아세토니트릴 또는 포스핀인, 방법.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

각각의  $L^2$  가 독립적으로 아세토니트릴 또는  $-P(R^4)_3$  이고, 각각의  $R^4$  가 독립적으로  $C_1$ - $C_6$  알킬, 할로젠, 선택적으로 치환된  $C_3$ - $C_8$  사이클로알킬, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴인, 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $L_3$  은 독립적으로  $C_1$ - $C_3$  알킬,  $NR^1R^2$  또는  $C_1$ - $C_3$  알콕시이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_3$  알킬인, 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $L^3$  가 독립적으로 메틸, 메톡시, 또는  $N(CH_3)_2$  인, 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  
m, m1, 또는 m2가 독립적으로 1 또는 2인, 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서,  
n, n1, 또는 n2가 독립적으로 1 또는 2인, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  
p 및 q가 독립적으로 1인, 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
k가 0인, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
k는 1이고, Q는 단일 음전하를 갖는 음이온인, 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서,  
Q가  $PF_6^-$ ,  $Cl^-$ ,  $F^-$ ,  $I^-$ ,  $Br^-$ ,  $NO_3^-$ ,  $ClO_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $B(C_1-C_4 \text{ 알킬})_4^-$ ,  $Al(C_1-C_4 \text{ 알킬})_4^-$ ,  $B(C_6-C_{10} \text{ 아릴})_4^-$ ,  $Al(C_6-C_{10} \text{ 아릴})_4^-$ , 또는 카보란 음이온인, 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,  
동위원소-함유 제제가 중수소를 포함하는 것인, 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,  
동위원소-함유제가  $D_2O$ ,  $DO(C_1-C_{12} \text{ 알킬})$ ,  $T_2O$ , 또는  $TO(C_1-C_{12} \text{ 알킬})$ , 또는 이들의 조합인, 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  
동위원소-함유제가  $D_2O$ ,  $DO(C_1-C_{12} \text{ 알킬})$ , 또는 이들의 조합인, 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  
고도불포화 지질과 동위원소-함유 제제의 반응이 산성 수용액, 산성 용매, 산성 용매 혼합물, 또는 이들의 조합

을 포함하는 산성 반응 매질에서 수행되는 것인, 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서,

산성 반응 매질이 유기산, 무기산, 루이스산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 pH 조절제를 포함하는 것인, 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

고도불포화 지질이 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 티오에스테르, 지방산 아마이드, 및 인지질로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 방법.

**청구항 24**

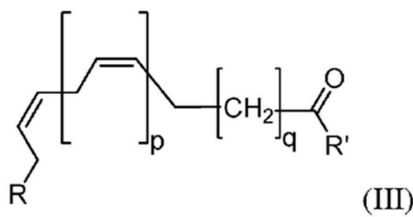
제23항에 있어서,

고도불포화 지질이 2개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 것인, 방법.

**청구항 25**

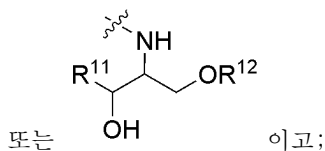
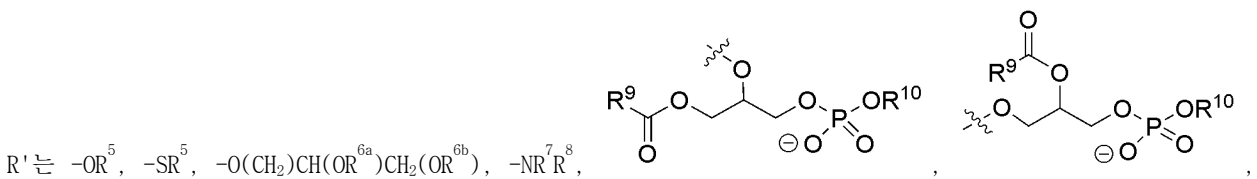
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

고도불포화 지질이 하기 식 (III)의 구조를 갖는 것인, 방법:



상기 식에서:

R은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬이고;



R<sup>5</sup>는 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알키닐, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3 10원 헤테로사이클릴, 모노사카라이드, 디-사카라이드 또는 올리고사카라이드이고;

R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C(=O) C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C(=O)C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알키닐이고;

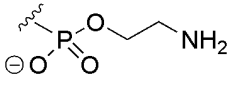
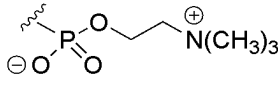
R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 선택적으로 치환된

C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알킬닐, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이거나; 또는 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R<sup>9</sup>는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알키닐이고;

R<sup>10</sup>은 H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)C(=O)O<sup>-</sup>, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, 모노사카라이드, 디-사카라이드 또는 올리고사카라이드이고;

R<sup>11</sup>은 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>21</sub> 알키닐이고;

R<sup>12</sup>는 H, , , 모노사카라이드, 디-사카라이드 또는 올리고사카라이드이고; 및

p 및 q는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 정수임.

#### 청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

고도불포화 지질이 오메가-3 지방산, 오메가-6 지방산, 또는 오메가-9 지방산, 또는 이들의 에스테르인, 방법.

#### 청구항 27

제26항에 있어서,

고도불포화 지질이 리놀레산, 리놀렌산, 감마 리놀렌산, 디호모 감마 리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 도코사헥사엔산, 또는 이들의 에스테르인, 방법.

#### 청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서,

고도불포화 지방산 에스테르가 알킬 에스테르, 트리글리세리드, 디글리세리드, 또는 모노글리세리드인, 방법.

#### 청구항 29

제28항에 있어서,

지방산 에스테르가 에틸 에스테르인, 방법.

#### 청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

동위원소-변형된 고도불포화 지질이 하나 이상의 비스-알릴 위치에서 중수소화되는 것인, 방법.

#### 청구항 31

제30항에 있어서,

동위원소-변형된 고도불포화 지질이 반응 후에 모든 비스-알릴 위치에서 중수소화되는 것인, 방법.

#### 청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서,

고도불포화 지질이 반응 후 비스-알릴 위치에서 50% 이상의 중수소화도를 갖는 것인, 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서,  
고도불포화 지질이 반응 후 비스-알릴 위치에서 80% 초과 중수소화도를 갖는 것인, 방법.

**청구항 34**

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,  
동위원소로 변형된 고도불포화 지질이 하나 이상의 모노-알릴 위치에서 추가로 중수소화되는 것인, 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서,  
고도불포화 지질이 반응 후 모노-알릴 위치에서 30% 미만의 중수소화도를 갖는 것인, 방법.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 방법이 다양한 수의 동위원소 원자를 갖는 동위원소-변형된 고도불포화 지질의 혼합물을 생성하는 것인, 방법.

**청구항 37**

하나 이상의 비스-알릴 위치에 우세하게 동위원소를 갖는 하나 이상의 동위원소-변형된 고도불포화 지질을 포함하는 조성물로서,  
상기 동위원소-변형된 고도불포화 지질은 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조되는 것인, 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2020년 2월 21일에 출원된 미국 가출원번호 62/979,627에 대한 우선권을 주장하며, 이 문헌은 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 포함된다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 동위원소로 변형된 고도불포화 지질(polyunsaturated lipid), 동위원소로 변형된 고도불포화 지질의 혼합물, 이러한 화합물 또는 이의 혼합물의 제조 방법, 이러한 화합물 또는 혼합물을 포함하는 약학적 조성물 및 약제, 및 지질 과산화와 관련된 다양한 질병, 장애 또는 병태를 치료, 예방 또는 완화하기 위한 이러한 화합물 또는 혼합물의 용도가 제공된다.

**배경 기술**

- [0005] 산화적 손상은 미토콘드리아 질환, 신경퇴행성 질환, 신경퇴행성 근육 질환, 망막 질환, 에너지 프로세싱 장애, 신장 질환, 간 질환, 지질혈증, 심장 질환, 염증, 및 유전적 장애를 포함하나, 이에 제한되지 않는 광범위한 질환과 관련되어 있다.
- [0006] 산화적 스트레스와 관련된 질환은 그 수가 많고 다양하지만, 산화적 스트레스가 세포 내에서의 정상적인 산화환원 상태의 교란(disturbance)에 의해 야기된다는 것은 잘 확립되어 있다. 퍼옥사이드 및 유리 라디칼과 같은 반응성 산소종("ROS")의 일상적 생산과 해독 사이의 불균형으로 인해, 세포 구조 및 시스템(machinery)에 산화적 손상이 발생할 수 있다. 정상적인 조건에서는, 호기성 유기체에서 잠재적으로 중요한 ROS의 소스는 정상적인 산소 호흡이 이루어지는 미토콘드리아로부터 누출되는 활성화된 산소이다. 또한, 대식세포 및 효소 반응도 세포 내에서의 ROS 발생에 기여하는 것으로 알려져 있다. 세포와 이의 내부 소기관은 지질막-결합된 상태이기

때문에, ROS는 용이하게 막 구성분과 접촉하여 지질 산화를 야기할 수 있다. 결국, 이러한 산화적 손상은 활성화된 산소, 산화된 막 구성분, 또는 다른 산화된 세포 구성분과의 직접 및 간접적인 접촉을 통해 DNA 및 단백질과 같은 상기 세포 내의 다른 생체 분자들에게 전달될 수 있다. 따라서, 어떻게 산화적 손상이 세포 전체로 확산되어 내부 구성분의 이동성 및 세포 경로의 상관성(interconnectedness)에 영향을 미칠 수 있는지를 쉽게 생각해 볼 수 있다.

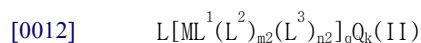
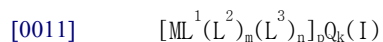
[0007] 지질-형성 지방산은 살아 있는 세포의 주요 구성분들 중 하나로서 잘 알려져 있다. 이와 같이, 이들은 수많은 대사 경로에 참여하며, 다양한 건강 이상(pathologies)에서 중요한 역할을 한다. 고도불포화된 지방산 (Polyunsaturated Fatty Acid, "PUFA")은 지방산의 중요한 서브클래스(subclass)이다. 필수 영양소는 직접적으로 또는 전환을 통해 필수적인 생물학적 기능을 제공하는 식품 성분으로서, 내부적으로 생산되지 않거나 또는 수요를 충족할 정도로 충분히 많은 양으로 생성되지 않는다. 항온 동물의 경우, 2가지의 상당히 필수적인 PUFA는, 과거 비타민 F로 알려진 리놀레산 (*cis,cis*-9,12-옥타데카다이엔산; (9Z,12Z)-9,12-옥타데카다이엔산; "LA"; 18:2;n-6) 및 알파-리놀렌산 (*cis,cis,cis*-9,12,15-옥타데카트리엔산; (9Z,12Z,15Z)-9,12,15-옥타데카트리엔산; "ALA"; 18:3;n-3)이다 (Cunnane SC. *Progress in Lipid Research* **2003**; 42:544-568). LA는 추가적인 효소적 탈포화 및 신장에 의해 아라키돈산 (AA; 20:4; n-6)과 같은 고차의 n-6 PUFA로 전환되며; 반면, ALA는 에이코사펜타엔산 (EPA; 20:5; n-3) 및 도코사헥사엔산 (DHA; 22:6; n-3)을 포함하나 이로 한정되지 않는 고차의 n-3 시리즈를 생성한다. 특정 PUFA 또는 PUFA 전구체의 본질적인 속성 때문에, 이들의 결핍 사례들이 다수 알려져 있으며, 이러한 결핍들은 종종 의학적 상태와 연관되어 있다. 아울러, 많은 PUFA 보충제들이 처방전 없이 이용가능하며, 특정 질병들에 대해 효능이 입증되었다.

[0008] PUFA는 최적의 산화적 인산화 성능에 필요한 적절한 유동성을 미토콘드리아 막에 부여한다. PUFA는 또한, 산화적 스트레스의 개시 및 확산에 중요한 역할을 한다. PUFA는 근원적인 현상을 증폭시키는 연쇄 반응을 통해 ROS와 반응한다 (Sun M, Salomon RG, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**; 726:5699-5708). 그러나, 고농도의 지질 하이드로퍼옥사이드가 비-효소적으로 생성되면 몇몇 유해한 변화가 발생하는 것으로 알려져 있다. 실제로, 코엔자임 Q10은 PUFA 과산화를 통한 PUFA 독성의 증가 및 생성되는 산물의 독성과 관련이 있다 (Do TQ et al, PNAS USA 1996; :7534-7539). 이러한 산화된 산물은 이들의 막의 유동성 및 침투성에 악영향을 미치며; 막 단백질의 산화를 초래하고; 다수의 고 반응성인 카르보닐 화합물로 전환될 수 있다. 후자로는, 아크롤레인(acrolein), 말로닉 다이알데하이드(malonic dialdehyde), 글라이옥살(glyoxal), 메틸글라이옥살 등과 같은 반응성 화학종(species)을 포함한다 (Negre-Salvayre A, et al. *Brit. J. Pharmacol.* **2008**; 755:6-20).

[0009] 비스-알릴릭 부위에서 고도불포화 지방산의 부위-선택적인 동위원소 강화는 신경 및 망막 질환, 죽상동맥경화증 및 노화와 관련된 이들 분자의 산화적 손상을 예방하는 독특한 접근법으로 확인되었다. 부위-선택적으로 중수소화된 PUFA를 제조하기 위한 일반적인 방법은 다소 길고 힘들고 값비싼 합성을 필요로 하며 때때로 바람직하지 않은 부산물을 생성한다. Smarun et al., *J. Org. Chem.* 2017, 82, 13115-13120. PUFA 및 유사한 폴리-알켄의 부위-특이적 중수소화를 위한 효율적인 촉매 공정을 개발할 필요가 존재한다.

**발명의 내용**

[0010] 본 발명의 일부 실시양태는 고도불포화 지질을 전이 금속 촉매의 존재 하에서 동위원소-함유 제제와 반응시켜 하나 이상의 비스-알릴 위치(bis-allylic position)에 동위원소를 갖는 동위원소-변형된 고도불포화 지질을 수득하는 단계를 포함하는, 고도불포화 지질의 동위원소 변형 방법(isotopic modification)에 관한 것으로, 상기 동위원소-함유 제제는 중수소, 삼중수소 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동위원소를 포함하고, 상기 전이 금속 촉매는 식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는다:



[0013] 상기 식에서:

[0014] M은 로듐, 이리듐 및 루테튬으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0015] L1은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알케닐, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬닐, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고, L<sup>1</sup>은 하나 이상의 R<sup>A</sup>로 선택적으로 치환되고;

- [0016] 각각의  $L^2$  는 독립적으로 이민, 카르벤, 카르보닐, 알켄, 알킨, 니트릴, 이소니트릴, 아세토니트릴, 에테르, 티오에테르, 포스핀, 피리딘, 선택적으로 치환된  $C_3-C_{10}$  사이클로알케닐, 선택적으로 치환된  $C_4-C_{10}$  사이클로알키닐, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0017] 각각의  $L^3$  은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $NR^1R^2$  또는  $C_1-C_6$  알콕시이고;
- [0018] 각각의  $R^1$  및  $R^2$  는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_3-C_{10}$  사이클로알킬, 선택적으로 치환된  $C_3-C_{10}$  사이클로알케닐, 선택적으로 치환된  $C_4-C_{10}$  사이클로알키닐, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고;
- [0019] 각각의  $R^A$  는 독립적으로 하이드록실, 할로겐, 시아노, 니트로, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 또는 선택적으로 치환된 아미노이고;
- [0020] L은  $C_1-C_6$  알킬렌,  $C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $C_2-C_6$  알키닐렌 링커이고;
- [0021] m, m1, m2, n, n1 및 n2는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 정수이고;
- [0022] p 및 q는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;
- [0023] Q는 음이온이고; 및
- [0024] k는 0, 1 또는 2이다.
- [0025] 상기 방법의 일부 실시양태에서, M은 루테튬이다. 일부 실시양태에서, 고도불포화 지질은 지방산(PUFA), 지방산 에스테르, 지방산 티오에스테르, 지방산 아마이드, 및 지방산 모이어티를 함유하는 인지질이다.
- [0026] 본 발명의 일부 실시양태는 하나 이상의 비스-알릴 위치에 우세하게 동위원소를 갖는 하나 이상의 동위원소-변형된 고도불포화 지질을 포함하는 조성물에 관한 것으로, 상기 동위원소-변형된 고도불포화 지질은 본원에 기재된 방법에 의해 제조된다.

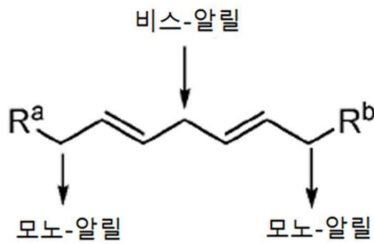
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0027] 본 발명의 실시양태는 전이 금속 촉매 반응을 사용하여 동위원소 고도불포화 지질(isotopically polyunsaturated lipid)을 제조하는 방법에 관한 것이다. 고도불포화 지질은 지방산(PUFA), 지방산 에스테르, 지방산 티오에스테르, 지방산 아마이드, 또는 지방산 부분을 포함하는 인지질일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 중수소화 고도불포화 지질 또는 중수소화 고도불포화 지질 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 고도불포화 지질의 부위-특이적 중수소화를 초래하며, 상기 중수소화는 비스-알릴 위치(bis-allylic position) 및 모노-알릴 위치(mono-allylic position) 모두에서 발생한다. 일부 추가 실시양태에서, 상기 방법은 비스-알릴 위치에서 우세하게 또는 독립적으로 발생하는 부위-특이적 중수소화를 초래할 수 있다.
- [0028] 정의
- [0029] 본원에 사용된 섹션의 제목은 단지 구조적인 목적일 뿐이며, 기술된 내용을 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0030] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 용어 "포함하는(including)"뿐만 아니라 "포함하다(include)", "포함하다(includes)", 및 "포함된(included)"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다. 용어 "가지는(having)"뿐만 아니라 "가지다(have)", "가지다(has)", 및 "가진(had)"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 청구항의 전체부 또는 본문에서, 용어 "포함하다(comprise)" 및 "포함하는(comprising)"은 개방형 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다. 즉, 상기 용어들은 "적어도...를 가지는(having at least)" 또는 "적어도...를 포함하는(including at least)" 이라는 문구와 동일한 의미로 해석되어야 한다. 예를 들어, 공정의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는(comprising)"은 그 공정이 적어도 언급된 단계를 포함

하지만 추가적인 단계를 또한 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물, 조성물, 제형 또는 장치의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는"은 화합물, 조성물, 제형 또는 장치가 적어도 언급된 구성 또는 성분을 포함하지만, 추가적인 구성 또는 성분을 또한 포함할 수 있음을 의미한다.

[0031] 본원에서 사용된 용어 "약"은 참조 양, 값, 수, 백분율, 함량 또는 중량으로부터 해당 유형의 양, 값, 수, 백분율, 함량 또는 중량에 대해 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 허용되는 것으로 간주되는 편차에 의해 변하는 양, 값, 수, 백분율, 함량 또는 중량을 지칭한다. 다양한 실시양태에서, 용어 "약"은 기준 양, 값, 수, 백분율, 함량, 또는 중량에 대해 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1%의 편차를 지칭한다.

[0032] 본원에 사용된 "비스-알릴(bis-allylic)" 위치는 본원에 기재된 고도불포화 지질의 1,4-다이엔 시스템의 메틸렌 기를 지칭한다 (예를 들어, 식 (I)의 고도불포화 지질의 Y 치환 위치). 본원에 사용된 "모노-알릴(mono-allylic)" 위치는 하나의 이중 결합에만 인접하지만 비스-알릴 위치가 아닌 메틸렌 기를 지칭한다 (예를 들어, 식 (I)의 고도불포화 지질의 X 치환 위치). 이는 하기 구조로 추가로 예시된다:



[0033]

[0034] 본원에 사용된 용어 "고도불포화 지질(polyunsaturated lipid)"은 탄화수소 쇠에 이중 결합 또는 삼중 결합과 같은 2개 이상의 불포화 결합을 함유하는 지질을 지칭한다. 본원에서 고도불포화 지질은 고도불포화 지방산, 고도불포화 지방산 에스테르, 고도불포화 지방산 티오에스테르, 고도불포화 지방산 아미드, 고도불포화 지방산 포스페이트, 또는 고도불포화 지방산 잔기를 함유하는 인지질일 수 있다.

[0035] 일부 측면에서, 동위원소로 변형된 PUFA 분자는, 메틸렌 기의 2개의 수소 중 하나가 중수소로 대체되는 경우와 같이, 하나의 중수소 원자를 함유할 수 있으므로, "D1" PUFA로 지칭될 수 있다. 유사하게, 동위원소로 변형된 PUFA 분자는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 중수소 원자를 함유할 수 있으며, 이는 각각 "D2", "D3", "D4", "D5", "D6", "D7", "D8", "D9", "D10", "D11", "D12", "D13" 또는 "D14" PUFA 로 지칭될 수 있다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같이, "C<sub>a</sub> 내지 C<sub>b</sub>" ("a" 및 "b"는 정수임)는 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기 내의 탄소 원자의 수, 또는 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 기의 고리 내의 탄소 원자의 수를 지칭한다. 즉, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬의 고리, 아릴의 고리, 헤테로아릴의 고리 또는 헤테로사이클릴의 고리는, "a" 내지 "b"개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어 "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬" 기는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬 기를 지칭한다.

[0037] 본원에 사용된 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 또는 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자의 완전 포화(이중 또는 삼중 결합 없음) 탄화수소 기를 포함하는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇠를 지칭한다.

[0038] 본원에 사용된 "알케닐"은 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇠에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 또는 8 내지 18개의 탄소를 가질 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 사이클로알킬닐은 6 내지 20개의 탄소 원자 또는 8 내지 20개의 탄소 원자를 갖고, 고리 시스템 내에 함유된 1 내지 3개의 알키닐 기를 갖는, 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다.

[0040] 본원에 사용된 "알키닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자의 알키닐 기를 지칭한다.

[0041] 본원에 사용된 "사이클로알킬"은 완전히 포화된(이중 또는 삼중 결합 없음) 단환식 또는 다환식 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 상기 고리는 융합 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알킬 기는 고리(들)에 3 내지 10개의 원자 또는 고리(들)에 3 내지 8개의 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜

틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 사이클로알킬기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0042] 본원에 사용된 "아릴"은 6 내지 14개의 고리 원자의 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 고리를 포함함)을 지칭한다. 아릴 기에서 탄소 원자의 개수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 아릴 기는 C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 아릴 기, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴 기 또는 C<sub>6</sub> 아릴 기일 수 있다. 아릴 기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0043] 본원에 사용된 "헤테로아릴"은 탄소 이외의 원소, 비-제한적인 예로, 질소, 산소 및 황을 포함하는 하나 이상의 이종원자 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 이종원자)를 함유하는 단환식 또는 다환식 방향족 고리 시스템 (완전히 비-편재화된 파이-전자 시스템)을 지칭한다. 헤테로아릴 기의 고리(들)에서 원자의 개수는 다양할 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴 기는 고리(들)에 5 내지 10개의 원자, 6 내지 10개의 원자를 함유할 수 있다. 헤테로아릴 고리의 예로는, 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸, 1,2, 3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 퓨린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트리아진을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0044] 본원에 사용된 "헤테로사이클틸"은 탄소 원자가 내지 1 내지 5개의 이종원자와 함께 고리 시스템을 구성하는, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 및 10-원성의 단환식, 이환식 및 삼환식 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로사이클은 시스템이 방향족이 아닌 경우 하나 이상의 불포화 결합을 선택적으로 포함할 수 있다. 이종원자는 산소, 황 및 질소를 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 탄소 이외의 원소이다. 헤테로사이클틸 기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 이러한 "헤테로사이클틸" 기의 예로는 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 1,3-다이옥신, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 1,2-다이옥솔란, 1,3-다이옥솔란, 1,4-다이옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라히드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디히드로우라실, 트리옥산, 핵사히드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제판, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라히드로피란, 4H-피란, 테트라히드로티오피란, 티아모르폴린, 티아모르폴린 설폭사이드, 티아모르폴린 설포 및 이들의 벤조-융합 유사체 (예를 들어, 벤즈이미다졸리디논, 테트라히드로퀴놀린 및/또는 3,4-메틸렌디옥시페닐)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 스피로 헤테로사이클틸 기의 예로는 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,6-디아자스피로[3.]헵탄, 2-옥사스피로[3.4]옥탄 및 2-아자스피로[3.4]옥탄을 포함한다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, 치환된 기는, 하나 이상의 수소 원자가 다른 원자 또는 기로 치환된, 비-치환된 모기 (parent group)로부터 유래된다. 달리 언급되지 않은 한, 기가 "치환된" 것으로 간주되는 경우, 이는, 그 기가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 카보사이클틸 (할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-카보사이클틸-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 (할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 5-10원성 헤테로사이클틸 (할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 5-10원성 헤테로사이클틸-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 (할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 아릴 (할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 (할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 5-10원성 헤테로아릴 (할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 5-10원성 헤테로아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 (할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시로 선택적으로 치환됨), 할로, 시아노, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 (즉, 에테르), 아릴옥시, 설프하이드릴 (머캅토), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 (예, -CF<sub>3</sub>), 할로(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시 (예, -OCF<sub>3</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미노(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 니트로, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아

미도, S-설펜아미도, N-설펜아미도, C-카르복시, O-카르복시, 아실, 시아나토, 이소시아네이트, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 설펜닐, 설펜닐 및 옥소 (=O)로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되는 것을 의미한다. 기가 "치환된" 것으로 언급된 경우, 그 기는 상기 치환기로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치환된 기(들)는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할알콕시, 아미노, 하이드록시, 및 할로겐으로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체(들)로 치환된다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "티오에스테르"는 카르복실산 및 티올기가 에스테르 결합에 의해 연결되거나, 또는 카르보닐 탄소가 황 원자 -C(=O)SR<sup>A</sup> 와 공유 결합을 형성한, 구조를 지칭하며, 여기서 R<sup>A</sup> 는 수소, 선택적으로 치환된 C<sub>1-30</sub> 알킬 (분지형 또는 직쇄형), 선택적으로 치환된 C<sub>2-30</sub> 알케닐(분지형 또는 직쇄형), 선택적으로 치환된 C<sub>2-30</sub> 알키닐(분지형 또는 직쇄형), 또는 C<sub>6-10</sub> 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴과 같이 선택적으로 치환된 고리 구조를 포함할 수 있다. "고도불포화 지방산 티오에스테르"는 구조 P-C(=O)SR<sup>A</sup> 를 지칭하며, 여기서 P는 본원에 기재된 고도불포화 지방산이다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "아미드"는 -C(O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> 구조의 화합물 또는 모이어티를 나타내며, R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup> 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C<sub>1-30</sub> 알킬(분지형 또는 직쇄형), 선택적으로 치환된 C<sub>2-30</sub> 알케닐(분지형 또는 직쇄형), 선택적으로 치환된 C<sub>2-30</sub> 알키닐(분지형 또는 직쇄형), 또는 선택적으로 치환된 고리 구조, 예를 들어 C<sub>6-10</sub> 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴일 수 있다. "고도불포화 지방산 아미드"는 P-C(=O)NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> 구조를 말하며, 여기서 P는 본원에 기재된 고도불포화 지방산이다.

[0048] 본 명세서에 사용된 용어 "염"은 광의의 용어이며, 당업자에게 통상적이고 관례적인 의미를 부여해야 한다(특수 또는 맞춤형 의미로 한정되지 않음).

[0049] 특정 라디칼 명명 규칙은 문맥에 따라 모노-라디칼 또는 디-라디칼을 포함할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 치환시 분자의 나머지 부분에 대한 2개의 부착점이 필요한 경우, 치환기는 디-라디칼로 이해된다. 예를 들어, 2개의 부착점이 필요한 알킬로서 식별되는 치환기는 디-라디칼, 예를 들어 CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>, 등을 포함한다. 또 다른 라디칼 명명 규칙에 따르면, 라디칼은 "알킬렌" 또는 "알케닐렌"과 같은 디-라디칼로 명확하게 기술된다.

[0050] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확하게 언급되어 있지 않다면, 각각의 중심은 독립적으로 R-배위 또는 S-배위이거나 또는 이의 혼합된 형태일 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 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 있는 것으로 이해된다. 입체이성질체는 적절한 경우 입체선택 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리 등의 방법에 의해 수득된다.

[0051] 마찬가지로, 임의의 기술된 모든 화합물들에서, 모든 호변이성질체 형태들도 포함되는 것으로 의도된다.

[0052] 본원에서, "우세하게 (predominantly)"는 약 50% 이상을 의미한다. 일 실시양태에서, "우세하게"는 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 초과를 의미한다.

[0053] 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로서 특별히 지정되는 경우, 그 위치는 이의 천연 존재비의 동위원소 조성으로 수소를 갖는 것으로 이해된다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "D" 또는 "중수소"로서 특별히 지정되는 경우, 그 위치는 0.0156%인 중수소의 천연 존재비보다 3206 배 이상인 존재비(즉, 50% 이상의 중수소 혼입)로 중수소를 갖는 것으로 이해된다. 보다 구체적으로, 상기 위치는 중수소의 천연 존재비보다 적어도 3500 배(54.6% 중수소 혼입), 4000배(62.4% 중수소 혼입), 4500배(70.2% 중수소 혼입), 5000배(78% 중수소 혼입), 5500배(85.8% 중수소 혼입), 6000배(93.6% 중수소 혼입), 6090배(95% 중수소 혼입), 6250배(97.5% 중수소 혼입), 6346배(99% 중수소 혼입), 또는 6378 배 (99.5% 중수소 혼입) 의 존재비로 중수소를 가질 수 있다.

[0054] 본원에 사용된 용어 "동위원소-함유 제제(isotope-containing agent)"는 각각의 원자의 천연 존재비보다 상당히 높은 존재비로 중수소 또는 삼중수소 원자를 함유하는 화합물을 지칭한다. 중수소-함유 제제의 경우 천연 중수소의 3206배 이상을 함유한다(즉, 50% 이상 중수소 혼입). 일부 추가 실시양태에서, 동위원소-함유 제제는 중수

소의 천연 존재비의 적어도 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6090, 6250, 6346 또는 6378배를 갖는다.

[0055] 본원에 사용된 동위원소-함유 제제의 "동위원소 순도(isotopic purity)"라는 용어는 중원자(heavy atom)가 없는 분자를 포함하는 분자의 총 수에 대한 중원자(예를 들어, D 또는 T)를 포함하는 분자의 백분율을 지칭한다. 예를 들어, 동위원소-함유 제제가 동위원소 순도 95%의 중수(즉, D<sub>2</sub>O)인 경우, 물 분자 100개당 D<sub>2</sub>O 분자 95개와 H<sub>2</sub>O 분자 5개가 있음을 의미한다. 일부 예에서, 동위원소-함유 제제의 동위원소 순도는 적어도 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%일 수 있다.

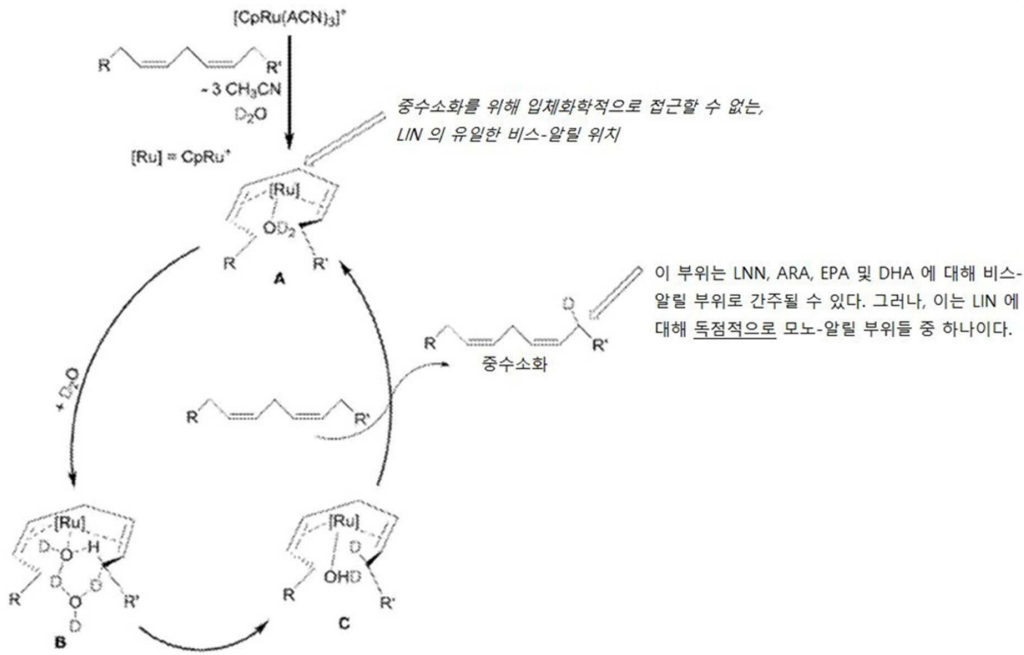
[0056] 부위-특이적 동위원소-변형 방법

[0057] 촉매로서 전이 금속을 이용하여 1개의 알켄을 함유한 분자를 중수소화하는 통례적인 방법은, 우세하게 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.

[0058] 중수소 소스 D<sub>2</sub>O를 사용한, Ru계 착물(예를 들어, [Ru(Cp)(ACN)<sub>3</sub>]<sup>±</sup>PF<sub>6</sub><sup>-</sup> (Cp = 사이클로펜타다이엔; CAN = 아세토니트릴))에 의한 비스-알릴 부위에서의 다양한 폴리알켄(PUFA 포함)의 선택적이고 효율적인 중수소화가 미국 특허공개번호 WO 2017/091279 에 기술되어 있다. 이 Ru 촉매는 리놀렌산(LNN), 아라키돈산(ARA), 에이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA) 또는 이들의 에스테르의 비스-알릴 위치에서 중수소화 효율 95%로 H/D 교환(중수소화)을 수행할 수 있었다. 또한, 이들 고도불포화 지방산 또는 이의 에스테르의 모노-알릴 위치에서 중수소화의 약 30% 이하가 발생한다. 그러나, 리놀레산(LIN) 또는 알킬 에스테르(예를 들어, 에틸 에스테르)가 이 Ru 촉매를 사용하여 촉매 절차를 거친 경우, 모노-알릴 부위만이 약 95% 효율로 중수소화되었다.

[0059] 임의 이론에 결부되지 않고, LIN이 중수소화 선택성과 관련하여 예외인 이유는, PUFA가 2개의 이중 결합으로 루테늄 중심에 결합하는 반면, D<sub>2</sub>O 분자가 나머지 배위 부위를 차지하는, 제안된 메커니즘에 있다고 여겨진다(구조 A, 반응식 1). 이 구조는 결합된 PUFA의 모노-알릴 및 비스-알릴 부위뿐만 아니라 중수 분자(더 산성화시킴)를 모두 활성화하는 것으로 여겨진다. 다음 단계에서, H/D 교환은, 하나 이상의 추가 D<sub>2</sub>O 분자의 도움을 통해 발생하지만(구조 B, 반응식 1), 결합된 D<sub>2</sub>O 분자에 더 가까운 CH<sub>2</sub> 부위에서 발생한다. 이 CH<sub>2</sub> 부위는 LNN, ARA, EPA 및 DHA에 대해 모노 또는 비스-알릴 부위일 수 있지만, 이러한 PUFA에 대한 중수소화 과정과 관련하여 비스-알릴 부위가 모노-알릴 부위보다 선호되는 것으로 보인다. 그럼에도 불구하고, LIN의 경우 결합된 D<sub>2</sub>O 분자에서 공간적으로 멀리 떨어져 있는 오직 하나의 비스-알릴 부위만 존재한다(구조 A, 반응식 1). 따라서, 이 부위는 전체 중수소화 과정에 관여하지 않을 수 있다. LIN의 모노-알릴 부위만이 결합된 D<sub>2</sub>O 에 공간적으로 가깝기 때문에, 이러한 모노-알릴 부위는 실제로 중수소화된다.

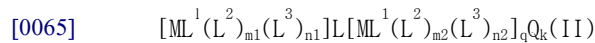
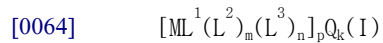
[0060] 반응식 1. PUFA 관련 Ru-촉매된 H/D 교환 프로세스의 제안된 메커니즘



[0061]

[0062] 이러한 제안된 메커니즘에 기초하여, LIN을 비스-알릴 위치에서 우세하게 또는 독점적으로 중수소화하기 위해서는 다음 인자가 중요하다고 여겨진다: (1) LIN은 반응식 1의 구조 A, B 또는 C에 도시된 것과 유사한 방식으로 전이 금속(예를 들어, 루테튬)에 배위(coordinate)해야 한다; (2) 모노-알릴 중수소화를 피하기 위해, 루테튬에 대한 동위원소-함유 제제(예를 들어, D<sub>2</sub>O) 결합 부위가 다른 분자에 의해 점유/차단되어야 한다. (3) 용액에 존재하는 D<sub>2</sub>O는 산성화해야 할 수도 있다. 또한 사이클로펜타디에닐 리간드(Cp), 또는 아마도 다른 고리형 리간드(예를 들어, 벤젠)의 존재가, 전체 중수소화에 중요할 수 있다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 최적의 결과를 달성하기 위해 아래에 자세히 설명된 것처럼 여러 가지 접근 방식이 제안된다.

[0063] 본 발명의 일부 실시양태는 고도불포화 지질을 전이 금속 촉매의 존재 하에서 동위원소-함유 제제와 반응시켜 하나 이상의 비스-알릴 위치에 동위원소를 갖는 동위원소-변형된 고도불포화 지질을 수득하는 단계를 포함하는, 고도불포화 지질의 동위원소 변형(isotopic modification) 방법에 관한 것으로, 상기 동위원소-함유 제제는 중수소, 삼중수소 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 동위원소를 포함하고, 상기 전이 금속 촉매는 식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는다:



[0066] 상기 식에서:

[0067] M은 로듐, 이리듐 또는 루테튬으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0068] L1은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알케닐, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬닐, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고, L<sup>1</sup>은 하나 이상의 R<sup>A</sup>로 선택적으로 비치환되고;

[0069] 각각의 L<sup>2</sup>는 독립적으로 이민, 카르벤, 카르보닐, 알켄, 알킨, 니트릴, 이소니트릴, 아세토니트릴, 에테르, 티오에테르, 포스핀, 피리딘, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬닐, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0070] 각각의 L<sup>3</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시이고;

[0071] 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬, 선택적으로 치환된  $C_3-C_{10}$  사이클로알킬, 선택적으로 치환된  $C_3-C_{10}$  사이클로알케닐, 선택적으로 치환된  $C_4-C_{10}$  사이클로알킬닐, 선택적으로 치환된  $C_6-C_{10}$  아릴, 선택적으로 치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

[0072] 각각의  $R^A$ 는 독립적으로 하이드록실, 할로겐, 시아노, 니트로, 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알킬닐,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_1-C_6$  할로알콕시, 또는 선택적으로 치환된 아미노이고;

[0073] L은  $C_1-C_6$  알킬렌,  $C_2-C_6$  알케닐렌 또는  $C_2-C_6$  알킬닐렌 링커이고;

[0074] m, ml, m2, n, n1 및 n2는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3의 정수이고;

[0075] p 및 q는 각각 독립적으로 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;

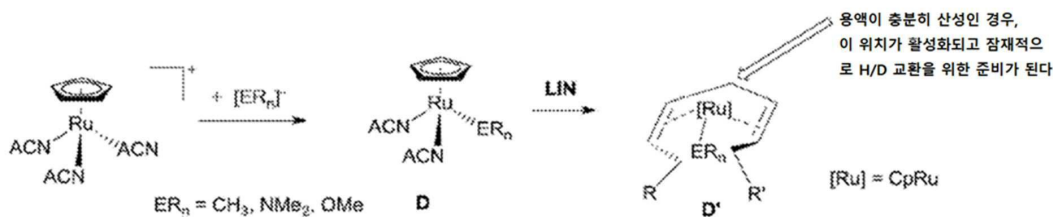
[0076] Q는 음이온이고; 및

[0077] k는 0, 1 또는 2이다.

[0078] 식 (I) 또는 (II)의 전이 금속 촉매의 일부 실시양태에서, 전이 금속 촉매는 루테늄(Ru) 촉매이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 동위원소-함유 제제(예를 들어,  $D_2O$ ) 배위 부위의 차단은, (a) 입체적으로 작아서 고도불포화 지질(예를 들어, PUFA) 결합을 방해하지 않으며 (b) 전이 금속(예를 들어, 루테늄)에 강하게 결합되어 PUFA 결합에 의해 대체되지 않을, 리간드의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이러한 목적을 달성하기 위해 알킬, 아미노 또는 알콕시기와 같은 리간드가 사용될 수 있다. 이러한 촉매를 제조하는 실시양태는 하기 반응식 2에 예시되어 있다.

[0080] 반응식 2. 촉매 D의 합성 제안 및 반응성 종(D')의 형성 제안

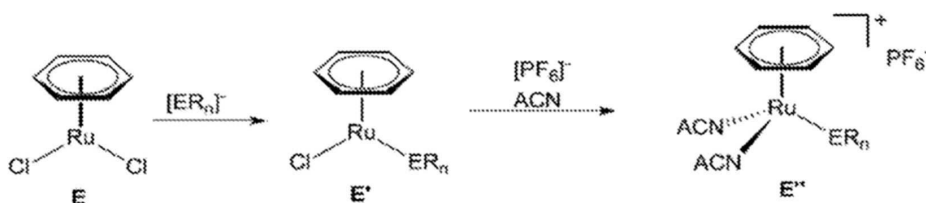


[0081]

[0082] 촉매 D는, LIN의 첨가시 모노-알릴 위치에서 중수소화를 차단할 것이고(즉, D'의 형성), 동시에 비스-알릴 위치를 활성화된 상태로 유지하고 매질의 산도가 적절한 경우 중수소화를 위해 준비될 것이다. 그러나, 화합물 D와 D'는 중성 화합물이다. 이러한 중성 형태가 전체 반응 매질에서 용해도 및/또는 촉매 능력에 영향을 미칠 가능성이 있다.

[0083] 중성 전이 금속 촉매(예를 들어, 촉매 D)가 반응 혼합물과 양립할 수 없고 및/또는 촉매 성능이 저하되는 경우, 촉매의 양이온성 유사체가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이 리간드 스위치가 촉매의 전체 전하를 양으로 유지하기 때문에 벤젠 리간드를 사용하여 사이클로펜타다이엔(Cp)을 대체할 수 있다. 이러한 촉매의 합성의 실시양태는 하기 반응식 3에 예시되어 있다.

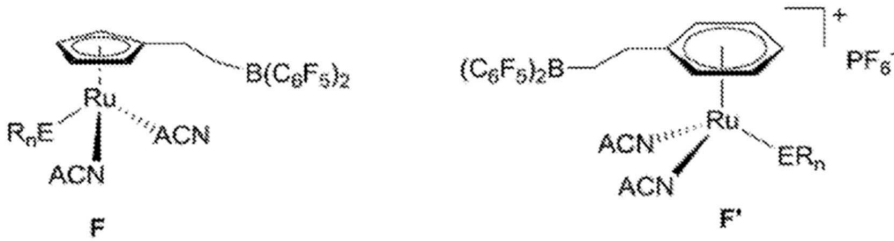
[0084] 반응식 3. 양이온성 Ru 촉매의 합성 제안



[0085]

[0086] 일부 구체예에서, 촉매의 산도를 변화시키면 반응 효율이 향상될 수 있다. 이러한 일부 실시양태에서, 루이스산을 사용하여 촉매의 일부에 테더링(예를 들어, 촉매의 리간드에 테더링)할 수 있다. 테더링 프로세스는, 이 테더링된 단편이 활성화된(즉, Ru 결합된) LIN에 매우 근접하게 위치하기 때문에, 용액을 산성화하는 데 필요한

루이스 산의 양을 잠재적으로 낮출 수 있다. 이러한 촉매(촉매 F 및 F')의 실시양태를 하기에 예시한다.



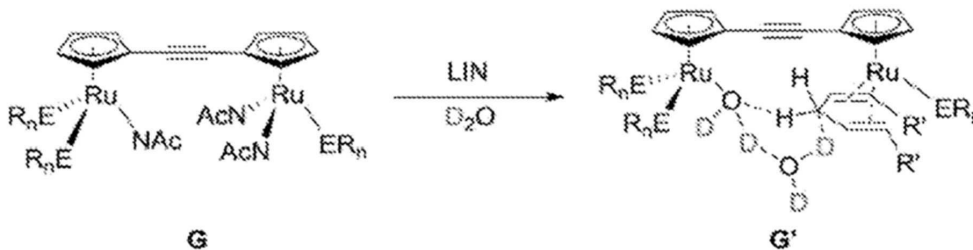
[0087]

[0088]

대안적으로, 식 (II)의 이핵(dinuclear) 촉매 시스템은 또한 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있다. 이핵 Ru 촉매를 사용하여 중수 존재하에서 리놀레산을 중수소화하는 실시양태는 반응식 4에 예시되어 있다. 이 예에서, Ru 센터 중 하나(왼쪽)는 리간드(즉,  $ER_n$ )로 차단된 두 개의 부위를 가지므로  $D_2O$  만 결합할 수 있고, 다른 하나(오른쪽)는 LIN이 결합할 수 있도록 차단된 부위를 하나만 가진다.

[0089]

반응식 4. LIN의 이핵 Ru 촉매 중수소화



[0090]

[0091]

식 (I) 또는 (II)의 전이 금속 촉매의 일부 실시양태에서,  $L^1$ 은, 각각 하나 이상의  $RA$ 로 선택적으로 치환된,  $C_3$ - $C_{10}$  사이클로알케닐 또는  $C_6$ - $C_{10}$  아릴이다. 일 실시양태에서,  $L^1$ 은 비치환된 사이클로펜타디에닐(Cp)이다. 또 다른 실시양태에서,  $L^1$ 은 1개의  $R^A$ 를 갖는 치환된 사이클로펜타디에닐이다. 또 다른 실시양태에서,  $L^1$ 은 비치환된 벤젠이다. 또 다른 실시양태에서,  $L^1$ 은 1개의  $R^A$ 로 치환된 벤젠이다. 일부 추가 실시양태에서,  $L^1$ 은, 각각 하나 이상의  $R^A$ 로 치환된,  $C_3$ - $C_{10}$  사이클로알케닐 또는  $C_6$ - $C_{10}$  아릴이다. 일부 이러한 실시양태에서,  $R^A$ 는 루이스 산으로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬이다. 일부 추가 실시양태에서,  $R^A$ 는  $B(R^3)_2$ 로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬이고, 각각의  $R^3$ 은 독립적으로 H, 할로젠,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_1$ - $C_6$  할로알킬, 또는 선택적으로 치환된  $C_6$ - $C_{10}$  아릴이다. 일부 추가 실시양태에서,  $R^A$ 는  $B(C_6H_5)_2$ 로 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬이다.

[0092]

식 (I) 또는 (II)의 전이 금속 촉매의 일부 실시양태에서, 각각의  $L^2$ 는 독립적으로 니트릴, 이소니트릴, 아세트 니트릴, 또는 포스핀이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $L^2$ 는 아세트니트릴( $CH_3CN$ )이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의  $L^2$ 는 구조  $P(R^4)_3$ 의 포스핀이고, 각각의  $R^4$ 는 독립적으로 각각 선택적으로 치환된  $C_1$ - $6$  알킬,  $C_3$ - $8$  사이클로알킬, 4-10원 헤테로아릴,  $C_6$ - $10$  아릴이다. 일부 추가 실시양태에서,  $P(R^4)_3$ 은  $P(t-Bu)_2(C_6H_5)$ 이다. 일부 실시양태에서,  $P(R^4)_3$ 은 4-(tert-부틸)-2-(디이소프로필포스파닐)-1H-이미다졸이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $L^2$ 는 독립적으로 아세트니트릴 또는 선택적으로 치환된 사이클로펜타디에닐이다.

[0093]

식 (I) 또는 (II)의 전이 금속 촉매의 일부 실시양태에서, 각각의  $L^3$ 는 독립적으로 메틸, 메톡시, 또는  $N(CH_3)_2$ 이다.

[0094]

식 (I)의 전이 금속 촉매의 일부 실시양태에서, m은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n은 2 또는 1이다. 일부 추가 실시양태에서,  $m + n = 3$ 이다. 식 (II)의 전이 금속 촉매의 일부 실시양태에서, m1 및 m2 각각은 1 또는 2

이다. 일부 실시양태에서, n1 및 n2 각각은 2 또는 1이다. 일부 추가 실시양태에서, m1 + n1 = 3 및/또는 m2 + n2 = 3이다.

[0095] 식 (I) 또는 (II)의 전이 금속 촉매의 일부 실시양태에서, k는 0이다. 일부 다른 실시양태에서, k는 1이다. 이러한 일부 실시양태에서, Q는 단일 음전하를 갖는 음이온, 예를 들어 PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, B(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>4</sub><sup>-</sup>, Al(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>4</sub><sup>-</sup>, B(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴)<sub>4</sub><sup>-</sup>, Al(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴)<sub>4</sub><sup>-</sup>, 또는 카보란 음이온이다. 한 실시양태에서, Q는 PF<sub>6</sub>이다. 이러한 실시양태에서, p 및/또는 q는 1이다. 일부 다른 실시양태에서, Q는 이중 음전하를 갖는 음이온, 예를 들어 SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>이다. 이러한 실시양태에서, p 또는 q는 2이다.

[0096] 본원에 기재된 전이 금속 촉매에 사용될 수 있는 추가적인 리간드는 아민 리간드를 포함한다. 아민 리간드는 한 자리(monodentate) 또는 여러자리(multidentate)일 수 있으며 모노아민, 디아민 및 트리아민 모이어티를 포함한다. 모노아민은 N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>의 화학식을 가질 수 있고, 예시적인 모노아민은 디알킬모노아민(예를 들어, 디-*ra*-부틸아민 또는 DBA) 및 트리알킬모노아민(예를 들어, N,N-디메틸부틸아민 또는 DMBA)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 디알킬모노아민은, 디메틸아민, 디-*ra*-프로필아민, 디-*ra*-부틸아민, 디-*sec*-부틸아민, 디-*tert*-부틸아민, 디펜틸아민, 디헥실아민, 디옥틸아민, 디데실아민, 디벤질아민, 메틸에틸아민, 메틸부틸아민, 디사이클로헥실아민, N-페닐에탄올아민, N-(*p*-메틸)페닐에탄올아민, N-(2,6-디메틸)페닐에탄올아민, N-(*p*-클로로)페닐에탄올아민, N-에틸아닐린, N-부틸아닐린, N-메틸-2-메틸아닐린, N-메틸-2,6-디메틸아닐린, 디페닐아민 등, 및 이들의 조합을 포함한다. 적합한 트리알킬모노아민은 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 부틸디메틸아민, 페닐디에틸아민 등, 및 이들의 조합을 포함한다. 디아민은 식 (R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>N-R<sup>a</sup>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>를 가질 수 있고, 예시적인 디아민은 N,N'-디-*tert*-부틸에틸렌디아민 또는 DBEDA와 같은 알킬렌디아민을 포함할 수 있다. 트리아민은 디에틸렌 트리아민(DETA), 구아니딘 HCl, 테트라메틸 구아니딘 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 3개의 아민 모이어티를 갖는 유기 분자를 지칭한다. 모노아민 및 디아민 화학식 모두에서, R<sup>a</sup>는 치환 또는 비치환된 2가 잔기이고; 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 또는 C<sub>6-10</sub> 아릴이다. 상기 화학식의 일부 예에서, 2개 또는 3개의 지방족 탄소 원자는 2개의 디아민 질소 원자 사이에 가장 가까운 연결을 형성한다. 특정 알킬렌디아민 리간드는, R<sup>a</sup>가 디메틸렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) 또는 트리메틸렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)인 것을 포함한다. R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 또는 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 알파-3차 알킬 기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 디아민은 에틸렌디아민일 수 있다. 일부 실시양태에서, 트리아민은 디에틸렌트리아민일 수 있다.

[0097] 알킬렌디아민 리간드는 한자리 또는 여러자리일 수 있고, 그 예로는 N,N,N',N' 테트라메틸에틸렌 디아민(TMED), N,N'-디-*tert*-부틸에틸렌디아민(DBEDA), N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-디아미노프로판(TMPD), N-메틸-1,3-디아미노프로판, N,N'-디메틸-1,3-디아미노프로판, N,N,N'-디메틸-1,3-디아미노프로판, N-에틸-1,3-디아미노프로판, N-메틸-1,4-디아미노부탄, N,N'-트리메틸-1,4-디아미노부탄, N,N,N'-트리메틸-1,4-디아미노부탄, N,N,N',N'-테트라메틸-1,4-디아미노부탄, N,N,N',N'-테트라메틸-1,5-디아미노펜탄, 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아민 리간드는 디-*ra*-부틸아민(DBA), N,N-디메틸부틸아민(DMBA), N,N'-디-*tert*-부틸에틸렌디아민(DBEDA), 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0098] 본원에 기재된 전이 금속 촉매에 사용될 수 있는 추가 리간드는 알켄 리간드를 포함한다. 아민 본원에 기재된 알켄 리간드는 한자리 또는 여러자리이고, 적어도 하나의 비방향족 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 분자를 포함하고 모노알켄 및 디알켄을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 알켄 리간드의 예는 에틸렌, 프로필렌, 부텐, 헥센, 데센, 부타다이엔 등을 포함할 수 있다.

[0099] 본원에 기재된 이소니트릴 리간드는 또한 이소시아나이드라고도 하며, 이는 적어도 하나의 -NC 부분을 갖는 분자를 지칭하고, 한자리 또는 여러자리일 수 있고 모노이소니트릴 및 디이소니트릴 리간드를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 모노이소니트릴 및 디이소니트릴의 예는 C<sub>1-10</sub> 알킬-NC 및 CN-R-NC를 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, R은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, *t*-부틸-NC, 메틸-NC, PhP(O)(OCH<sub>2</sub>CH(*t*-Bu)NC)<sub>2</sub>, PhP(O)(OCH<sub>2</sub>CH(Bn)NC)<sub>2</sub>, PhP(O)(OCH<sub>2</sub>CH(*i*-Pr)NC)<sub>2</sub>, PhP(O)(OCH<sub>2</sub>CH(*i*-Pr)NC)<sub>2</sub>, PhP(O)(OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NC)<sub>2</sub>이다. 추가적인 이소니트릴 리간드는 Naik et al., Chem. Commun., 2010, 46, 4475-4477, 을 참조할 수 있으며, 상기 문헌은 그 전체로서 원용에 의해 본원에 포함된다.

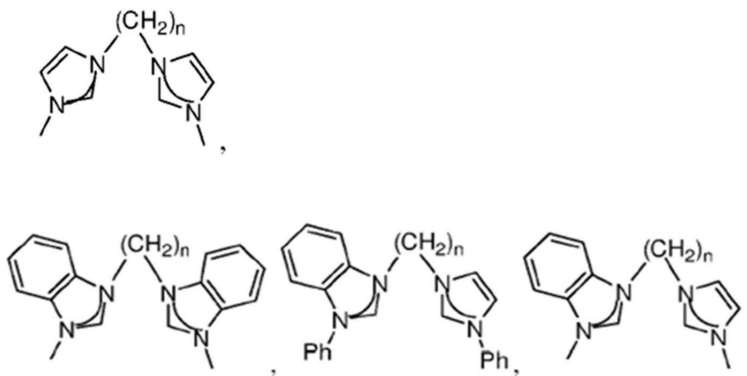
[0100] 본원에 기재된 니트릴 리간드는 하나 이상의 -CN 모이어티를 갖는 분자를 지칭하고 한자리 또는 여러자리일 수 있고 모노이소니트릴 및 디이소니트릴 리간드를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 모노이소니트릴 및 디이소니트릴의 예는 C<sub>1-10</sub> 알킬-CN 및 CN-R-CN을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, R은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, 아세토니트릴, 1,3,5-사이클로헥산트리카르보니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 글루타로니트릴, 피발로니트릴, 카프로니트릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CN 이다. 추가적인 니트릴 리간드는 Lee et al., *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*, v10, 10 (Oct 1974) p. 895-898 을 참조할 수 있으며, 상기 문헌은 그 전체로서 원용에 의해 본원에 포함된다.

[0101] 본원에 기재된 에테르 리간드는 R-O-R 모이어티를 갖는 분자를 지칭하며, 각각의 R은 독립적으로 알킬 또는 아릴 라디칼이고 한자리 또는 여러자리일 수 있고 모노에테르, 디에테르 및 트리에테르 리간드를 포함한다. 모노에테르, 디에테르, 트리에테르 및 기타 적합한 에테르의 예는 디메틸 에테르, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 및 아니솔을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

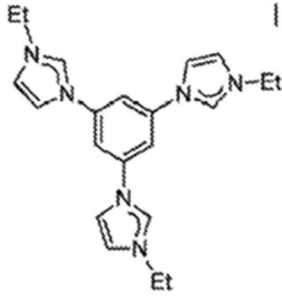
[0102] 본원에 기재된 티오에테르 리간드는 적어도 하나의 R-S-R 모이어티를 갖는 분자를 지칭하며, 각각의 R은 독립적으로 알킬 또는 아릴 라디칼이고 한자리 또는 여러자리일 수 있고 모노티오에테르, 디티오에테르 및 트리티오에테르 리간드를 포함할 수 있다. 모노티오에테르, 디티오에테르 및 트리티오에테르의 예는 디메틸설피드 및 메틸페닐 설피드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0103] 본원에 기재된 이민 리간드는 적어도 하나의 탄소 질소 이중 결합 모이어티를 갖는 분자를 지칭하며, 한자리 또는 여러자리일 수 있고 모노이민, 디이민 및 트리아민 리간드를 포함한다. 이민 리간드의 예는, 1,2-에탄다이민, 이미다졸린-2-이민, 1,2-디케티민, 디메틸글리옥심, o-페닐렌디아민, 1,3-디케티민 및 글리옥살-비스(메시틸이민)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0104] 본 명세서에 기재된 바와 같은 카르벤 리간드는, 금속에 배위되지 않는 경우 이의 원자가 셸(valence shell)에 단 6개의 전자를 갖는 적어도 하나의 2가 탄소 원자를 갖는 화합물을 지칭한다. 이 정의는 카르벤으로부터 합성된 금속-카르벤 착물에 국한되지 않고, 오히려 금속에 결합된 탄소 원자와 관련된 오비탈 구조 및 전자 분포를 다루기 위한 것이다. 상기 정의는 "카르벤"이 금속에 결합되는 경우 기술적으로 2가가 아닐 수 있지만 금속에서 분리되면 2가가 될 수 있음을 인식한다. 이러한 많은 화합물은 먼저 카르벤을 합성한 다음 이를 금속에 결합하여 합성되지만, 상기 정의는 유사한 오비탈 구조 및 전자 배열을 갖는 다른 방법으로 합성된 화합물을 포괄하기 위한 것이다. Lowry & Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry* 256 (Harper & Row, 1976)은 본원에서 사용된 용어와 일치하는 방식으로 "카르벤"을 정의 본원에 기재된 카르벤 리간드는 모노카르벤, 디카르벤 및 트리카르벤일 수 있다. Examples of carbene ligands include but are not limited to 1,10-디메틸-3,30-메틸렌다이이미다졸린-2,20-디일리덴, 1,10-디메틸-3,30-에틸렌다이이미다졸린-2,20-디일리덴, 1,10-디메틸-3,30-프로필렌다이이미다졸린-2,20-디일리덴, 1,10-디메틸-1-3,30-메틸렌디벤즈이미다졸린-2,20-디일리덴, 1,10-디메틸-1-3,30-에틸렌디벤즈이미다졸린-2,20-디일리덴, 1,10-디메틸-3,30-프로필렌다이이미다졸린-2,20-디일리덴,



[0105] (n은 1, 2, 또는 3임), 및



을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 추가적인 카르벤 리간드는 Huynh et al., *Journal of Organometallic Chemistry*, v696, 21, (2011년 10월), p.3369-33'75 및 Malyt et al., *Chem. Commun.*, 2013, 49, 1011-101 을 참조할 수 있으며, 상기 문헌은 그 전체로서 원용에 의해 본원에 포함된다.

[0106] 본원에 기재된 바와 같은 피리딘 리간드는 하나 이상의 피리딘 고리 모이어티를 갖는 분자를 지칭하고 모노피리딘, 디피리딘 및 트리피리딘 리간드를 포함할 수 있다. 피리딘 리간드의 예는 2,2'-비피리딘 및 2,6-디(2-피리딜)피리딘을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0107] 본원에 기재된 바와 같은 포스핀 리간드는 하나 이상의  $P(R^4)_3$  을 갖는 분자를 지칭하고, 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 4-10원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된다. 포스핀 리간드는 모노포스핀, 비스포스핀 및 트리포스핀을 포함할 수 있다. 적합한 포스핀 리간드의 예는  $PH_3$ , 트리메틸포스핀, 트리페닐포스핀, 메틸디페닐포스핀, 트리플루오로포스핀, 트리메틸포스파이트, 트리페닐포스파이트, 트리아이클로헥실포스핀, 디메틸포스피노메탄(dmpm), 디메틸포스피노에탄(dmpe), PROPHOS, PAMP, DIPAMP, DIOP, DuPHOS,  $P(tBu)_2Ph$ , 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄(dppe) 이고, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(dppf), 4-(tert-부틸)-2-(디이소프로필포스파닐)-1H-이미다졸,  $P(t-Bu)_2(C_6H_5)$  을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0108] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 동위원소-함유 제제는  $D_2O$ ,  $DO(C_{1-12}$  알킬)(예를 들어,  $DOCH_3$  또는  $DOCD_3$ ),  $T_2O$ , 또는  $TO(C_{1-12}$  알킬)(예를 들어,  $TOCH_3$  또는  $TOCT_3$ ), 또는 이들의 조합이다.

[0109] 반응 매질

[0110] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 고도불포화 지질과 동위원소-함유 제제의 반응은 산성 반응 매질, 예컨대 산성 수용액, 산성 용매, 또는 산성 용매 혼합물, 또는 이들의 조합 중에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 반응 매질은 아세트, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로판올, 2-부탄올, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄(DCM), 톨루엔, 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트산, 디메틸카보네이트, 에틸 아세테이트, 에테르, 에틸렌글리콜, 또는 N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 용매를 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 추가 실시양태에서, 반응 매질은 중수( $D_2O$ ) 및 아세톤을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 산성 반응 매질은 유기산, 무기산, 루이스산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 pH 조절제를 포함한다. 예를 들어, 중수의 산성화는 전체 반응 용액에 루이스 산 또는 일정량의 DC1(염화 중수소)을 도입하여 수행할 수 있다. 산성도 수준은, 시스템이 중수소화를 수행할 수 있는 능력과 이산성화된 용액에서 촉매의 안정성 간에 균형을 이룰 필요가 있다. C1의 존재는 루테늄과 같은 전이 금속에 결합할 수 있으므로 촉매 기능을 방해할 수 있다. 이러한 상황에서, 루이스 산(예를 들어,  $B(C_6F_5)_3$ )의 사용은 촉매 기능을 방해할 가능성이 거의 없기 때문에 더 매력적일 수 있다.

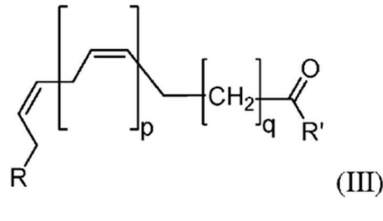
[0111] 고도불포화 지질

[0112] 일부 실시양태에서, 고도불포화 지질은 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 티오에스테르, 지방산 아미드, 지방산 포스페이트, 또는 지방산의 인지질 유도체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 추가 실시양태에서, 인지질은, 지방산의 카르복실기와 인지질의 하이드록실 또는 아미노기 사이의 에스테르화 또는 아미드화 반응 후의 고도불포화 지방산 잔기를 함유한다. 이러한 일부 실시양태에서, 고도불포화 지질은 2개 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 탄소-탄소 이중 결합)을 가질 수 있다. 일부 추가 실시양태에서, 고도불포화 지질은 오메가-3 지방산, 오메가-6 지방산, 또는 오메가-9 지방산, 또는 이의 에스테르, 아미드, 티오에스테르, 포스페이트 또는 인지질 유도체이다. 일부 실시양태에서, 고도불포화 지질은 리놀렌산, 리놀렌산, 감마 리놀렌산, 디호모 감마 리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 도코사헥사엔산, 또는 이들의 예

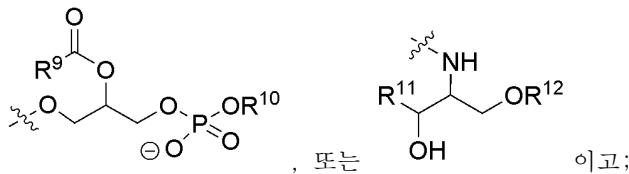
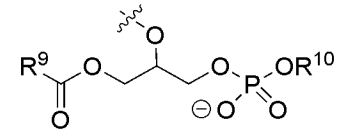
스테르이다. 일부 추가 실시양태에서, 고도불포화 지방산 에스테르는 알킬 에스테르, 트리글리세리드, 디글리세리드, 또는 모노글리세리드이다.

[0113] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 고도불포화 지질은 하나 이상의 비스-알릴 위치에서 중수소화된다. 일부 이러한 실시양태에서, 고도불포화 지질은 모든 비스-알릴 위치에서 중수소화된다. 일부 추가 실시양태에서, 고도불포화 지질은 하나 이상의 모노-알릴 위치에서 추가로 중수소화된다. 일부 실시양태에서, 중수소화된 고도불포화 지질은 중수소화 리놀레산, 중수소화 리놀렌산, 중수소화 아라키돈산, 중수소화 에이코사펜타엔산, 중수소화 도코사헥사엔산, 또는 이의 염 또는 에스테르이다. 일부 추가 실시양태에서, 에스테르는 알킬 에스테르, 트리글리세리드, 디글리세리드, 또는 모노글리세리드이다. 추가 실시양태에서, 에스테르는 에틸 에스테르이다.

[0114] 일부 실시양태에서, 고도불포화 지질은 하기 식 (III)의 구조를 갖는다:



[0115] R은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬이고; R'는 -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>5</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)CH(OR<sup>6a</sup>)CH<sub>2</sub>(OR<sup>6b</sup>), -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

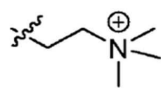


[0116] 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알키닐, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴, 모노사카라이드, 디-사카라이드 또는 올리고사카라이드이고;

[0117] 각각의 R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C(=O) C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C(=O)C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알키닐이고;

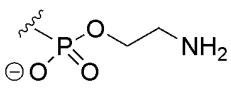
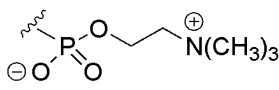
[0118] 각각의 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알키닐, 선택적으로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴이거나; 또는 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0119] 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>21</sub> 알키닐이고;



[0120] 각각의 R<sup>10</sup>은 독립적으로 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)C(=O)O<sup>-</sup>, CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, 모노사카라이드, 디-사카라이드 또는 올리고사카라이드이고;

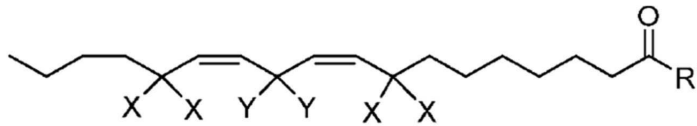
[0121] R<sup>11</sup>은 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>21</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>21</sub> 알케닐, 또는 선택적으로 치환된 C<sub>8</sub>-C<sub>21</sub> 알키닐이고;

[0122] R<sup>12</sup>는 H, , , 모노사카라이드, 디-사카라이드 또는 올리고사카라이드이고; 및

[0123] 각각의 p 및 q는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 정수이다.

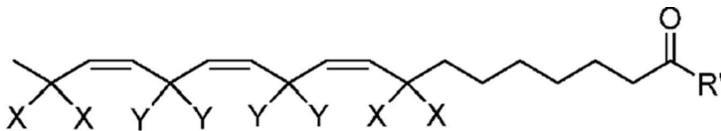
[0124] 식 (III)의 고도불포화 지질의 일부 실시양태에서, R은, 각각 선택적으로 치환된, 메틸, C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>7</sub> 알킬이다. 다른 실시양태에서, R은 비치환된다.

[0125] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 식 (IIIa)의 중수소화 리놀레산 또는 이의 유도체(R은 n-부틸이고, p = 1, 및 q = 6임)를 생성한다:



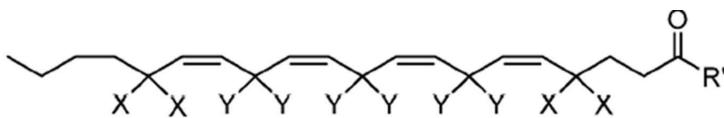
[0126] (IIIa). 일부 이러한 실시양태에서, Y 중 하나 또는 둘 모두는 D이다. 일부 추가 실시양태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시양태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 이러한 일부 실시양태에서, R'<sup>5</sup>는 -OR<sup>5</sup>이고, R<sup>5</sup>는 H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬이다. 일 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 에틸이다. 하나의 이러한 실시양태에서, 중수소화된 고도불포화 지질은 11,11-D2-리놀레산(D2-Lin), 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0127] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 식 (IIIb)의 중수소화 리놀레산 또는 이의 유도체(R은 메틸이고, p = 2, 및 q = 6임)를 생성한다:



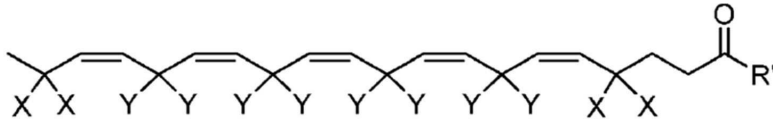
[0128] (IIIb). 일부 이러한 실시양태에서, 적어도 하나의 Y는 D이다. 일부 추가 실시양태에서, 각각의 Y는 D이다. 일부 추가 실시양태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시양태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 이러한 일부 실시양태에서, R'<sup>5</sup>는 -OR<sup>5</sup>이고, R<sup>5</sup>는 H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬이다. 일 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 에틸이다. 하나의 이러한 실시양태에서, 중수소화된 고도불포화 지질은 11,11,14,14-D4-리놀렌산, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0129] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 식 (IIIc)의 중수소화 아라키돈산 또는 이의 유도체(R은 n-부틸이고, p = 3이고, q = 2임)를 생성한다:



[0130] (IIIc). 일부 이러한 실시양태에서, 적어도 하나의 Y는 D이다. 일부 추가 실시양태에서, 각각의 Y는 D이다. 일부 추가 실시양태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시양태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 이러한 일부 실시양태에서, R'<sup>5</sup>는 -OR<sup>5</sup>이고, 여기서 R<sup>5</sup>는 H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬이다. 일 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 에틸이다. 이러한 일 실시양태에서, 중수소화된 고도불포화 지질은 7,7,10,10,13,13-D6-아라카돈산, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0131] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 식 (IIIId)의 중수소화 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체(R은 메틸이고, p = 4 및 q = 2임)를 생성한다:

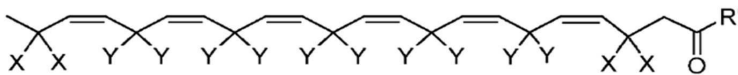


[0132]

(IIIId). 일부 이러한 실시양태에서, 적어도 하나의 Y는 D이다. 일부 추가 실시양태에서, 각각의 Y는 D이다. 일부 추가 실시양태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시양태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 이러한 일부 실시양태에서, R'는  $-OR^5$  이고, 여기서 R<sup>5</sup>는 H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬이다. 일 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 에틸이다. 이러한 일 실시양태에서, 중수소화된 고도불포화 지질은 7,7,10,10,13,13,16,16-D8-에이코사펜타엔산, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0133]

일부 실시양태에서, 상기 방법은 식 (IIIe)의 중수소화된 도코사헥사엔산 또는 이의 유도체 (R은 메틸이고, p = 5이고, q = 1임) 를 생성한다:



[0134]

(IIIe). 일부 이러한 실시양태에서, 적어도 하나의 Y는 D이다. 일부 추가 실시양태에서, 각각의 Y는 D이다. 일부 추가 실시양태에서, 각각의 X는 H이다. 다른 실시양태에서, X 중 적어도 하나는 D이다. 이러한 일부 실시양태에서, R'는  $-OR^5$  이고, 여기서 R<sup>5</sup>는 H 또는 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> 알킬이다. 일 실시양태에서, R<sup>5</sup>는 에틸이다. 이러한 일 실시양태에서, 중수소화된 고도불포화 지질은 6,6,9,9,12,12,15,15,18,18-D10-도코사헥사엔산, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 에틸 에스테르이다.

[0135]

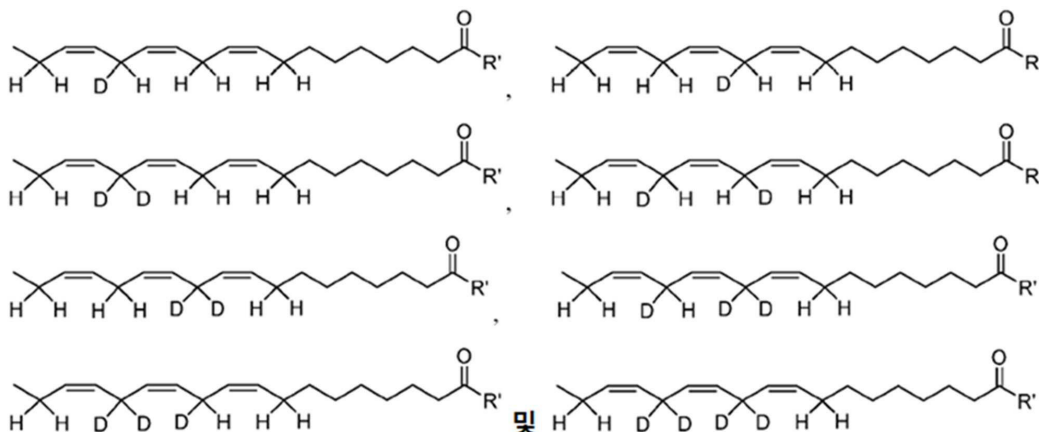
식 (III)의 고도불포화 지질의 다른 실시양태에서, 고도불포화 지질은 글리세리드 에스테르의 형태이고, R' = O(CH<sub>2</sub>)CH(OR<sup>6a</sup>)CH<sup>2</sup>(OR<sup>6b</sup>)이다. When 각각 of R<sup>6a</sup> and R<sup>6b</sup> is H, such ester is a mono-glyceride, when only one of R<sup>6a</sup> and R<sup>6b</sup> is H, such ester is a di-glyceride. R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup> 각각이 H인 경우, 이러한 에스테르는 모노-글리세리드이고, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup> 중 하나만 H인 경우 이러한 에스테르는 디-글리세리드이다. R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup> 가 모두 H가 아닌 경우, 이러한 에스테르는 트리글리세리드이다.

[0136]

중수소화 고도불포화 지질의 혼합물

[0137]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 촉매 방법은 본원에 기재된 고도불포화 지질의 혼합물을 생성한다. 일부 이러한 실시양태에서, 혼합물 중 적어도 하나의 고도불포화 지질은 모든 비스-알릴 위치에서 중수소화된다. 일부 추가 실시양태에서, 혼합물 중 하나 이상의 고도불포화 지질은 하나 이상의 모노-알릴 위치에서 추가로 중수소화된다. 다른 실시양태에서, 혼합물 중 고도불포화 지질 중 어느 것도 하나 이상의 모노-알릴 위치에서 중수소화되지 않는다. 일부 이러한 실시양태에서, 고도불포화 지질의 혼합물은 본원에 기재된 동일한 지방산 또는 이의 유도체의 2종 이상의 종을 포함하며, 여기서 다양한 종 간의 유일한 차이는 비스-알릴 및/또는 모노-알릴 위치에서의 중수소의 개수이다. 예를 들어, 혼합물이 중수소화 리놀렌산을 포함하는 경우, 다음의 종들과 같이, 비스-알릴 위치에 1 내지 4개의 중수소 원자를 함유하는 다양한 종류의 리놀렌산을 포함할 수 있다:



[0138]

[0139] 유사하게, 혼합물이 중수소화 리놀레산 또는 이의 유도체의 종을 포함하는 경우, 혼합물은, 비스-알릴 위치에 1 개 또는 2개의 중수소 원자를 함유하거나 또는 다양한 비스-알릴 및 모노-알릴 위치에 1 내지 6개의 중수소 원자 중 임의의 하나를 함유하는, 다양한 종의 리놀레산의 조합을 포함할 수 있다. 혼합물이 중수소화 아라키돈산의 종 또는 이의 유도체를 포함하는 경우, 혼합물은, 비스-알릴 위치에 1 내지 6개의 중수소 원자를 함유하거나 또는 다양한 비스-알릴 및 모노-알릴 위치에 1 내지 10개의 중수소 원자 중 임의의 하나를 함유하는, 다양한 종의 아라키돈산의 조합을 포함할 수 있다. 혼합물이 중수소화된 에이코사펜타엔산 또는 이의 유도체의 종을 포함하는 경우, 혼합물은 비스-알릴 위치에 1 내지 8개의 중수소 원자를 함유하거나 또는 다양한 비스-알릴 및 모노-알릴 위치에 1 내지 12개의 중수소 원자 중 임의의 하나를 함유하는, 다양한 종의 에이코사펜타엔산의 조합을 포함할 수 있다. 혼합물이 중수소화 도코사헥사엔산 또는 이의 유도체의 종을 포함하는 경우, 혼합물은 비스-알릴 위치에 1 내지 10개의 중수소 원자를 함유하거나 또는 다양한 비스-알릴 및 모노-알릴 위치에 1 내지 14개의 중수소 원자 중 임의의 하나를 함유하는 다양한 종의 도코사헥사엔산의 조합을 포함할 수 있다. 일부 추가 실시양태에서, 상기 방법은 우세하게 비스-알릴성 위치에서 중수소화 생성물을 생성한다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 모노-알릴 위치에 30%, 25%, 20%, 15%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만의 중수소화도(degree of deuteration)를 갖는 중수소화된 생성물을 생성한다.

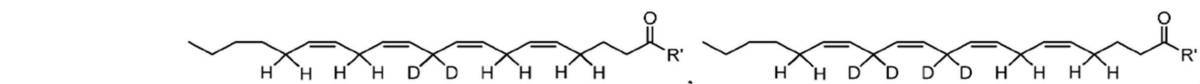
[0140] 본원에 기재된 고도불포화 지질의 혼합물의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 반응이 완료된 후 비스-알릴 위치에서 적어도 50%, 예를 들어, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%의 중수소화도를 갖는다. 일부 추가 실시양태에서, 비스-알릴 위치에서 중수소화도는 70% 이상이다. 본원에 사용된 용어 "중수소화도", "중수소화 정도" 또는 "중수소화 수준"은, 중수소가 없는 동일한 화합물과 비교시, 화합물의 비스-알릴 위치 및/또는 모노-알릴 위치에서 중수소 원자의 백분율을 의미한다. 이는 다음과 같이 계산할 수 있다.

[0141] 비스-알릴 위치에서의 중수소화도(%) = 화합물의 비스-알릴 위치에서 중수소 원자의 개수 / 화합물의 비스-알릴 위치에서 수소 및 중수소 원자의 총 개수

[0142] 다양한 중수소화도를 갖는 중수소화 화합물을 함유하는 혼합물(예를 들어, 중수소화도가 각각 33.3% 및 66.7%인 동량의 화합물 A 및 B를 함유하는 혼합물)의 경우, 혼합물의 총 또는 조합된 중수소화도는 다음과 같이 계산할 수 있다:

[0143] 화합물 A의 몰 백분율 \* 화합물 A의 중수소화도 + 화합물 B의 몰 백분율 \* 화합물 B의 중수소화도

[0144] 예를 들어, 생성물 혼합물이 하기 3가지 화합물을 동일한 몰량으로 함유하는 경우:



[0146] , 비스-알릴 위치에서의 중수소화 정도는 66.7%이다.

중수소화의 총 백분율을 결정하는 보다 실용적인 방법은 양성자-탄소 <sup>13</sup> NMR 비스-알릴 피크 통합 측정 및 질량 분석 방법에 의존하는 것이다.

[0147] 조성물

[0148] 일부 실시양태는 하나 이상의 비스-알릴 위치에 우세하게 동위원소를 갖는 하나 이상의 동위원소-변형된 고도불포화 지질을 포함하는 조성물에 관한 것으로, 상기 동위원소-변형된 고도불포화 지질은 청구항 중 임의의 한 항의 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 동위원소는 중수소이다. 일부 실시양태에서, 동위원소는 삼중수소이다.

[0149] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 동위원소-개질된 고도불포화 지질은 비스-알릴성 부위에서 우세하게 중수소화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 2개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 고도불포화 지질을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 3개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 고도불포화 지질을 함유한다.

[0150] 메틸렌 기의 두 수소 중 하나가 중수소 원자로 대체될 때, 생성된 화합물이 입체중심을 가질 수 있다는 것을 당업자는 쉽게 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 라세미 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 다른 구체예에서, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 추가 실시양태에서, 부분입체이성질체적으로 순수한 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 거울상이성질체 과잉 및/또는 부분입체 이성질체 과잉이 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 65%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%, 또는 전술한 백분율 중 임의의 2개에 의해 제한되는 범위의 화합물들의 혼합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 효소 반응 또는 키랄 분자와의 접촉이 산화 손상을 약화시키기 위해 표적화되는 경우, 실시양태의 입체화학적으로 순수한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체를 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나 많은 상황에서 비-효소적 과정 및/또는 비-키랄 분자가 산화적 손상을 약화시키기 위해 표적화되고 있다. 이러한 상황에서, 실시양태는 입체화학적 순도에 대한 우려 없이 활용될 수 있다. 더욱이, 일부 실시양태에서, 화합물이 산화적 손상을 약화시키기 위해 효소 반응 및/또는 키랄 분자를 표적으로 하는 경우에도 거울상이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0151] 일부 측면에서, 동위원소-변형된 화합물은 투여시 특정 조직에 일정량의 중원자(heavy atom)를 부여한다. 따라서, 일부 측면에서, 중분자(heavy molecule)의 양은 조직에서 동일한 유형의 분자의 특정 백분율이 될 것이다. 예를 들어, 중분자의 백분율은 조직에서 동일한 유형의 분자 (즉, 동위원소 변형과 대조적으로 천연인) 의 적어도 약 0.001%, 0.005%, 0.1%, 1%, 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% 일 수 있다.

[0152] 치료 방법의 사용

[0153] 일부 실시양태는 본원에 기재된 하나 이상의 동위원소-변형된 고도불포화 지질, 또는 이의 학적으로 허용되는 염을 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 지질 과산화(lipid peroxidation) 또는 지질 자가산화(lipid autooxidation)와 관련된 질환 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 동위원소-변형된 고도불포화 지질(들)은 개체에게 투여되거나 개체에 의해 섭취된 지방, 지방산 및 지방산 에스테르의 총량의 약 1% 내지 약 99%, 약 1% 내지 약 10%, 또는 약 1% 내지 약 5%를 포함한다. 일부 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 1종 이상의 동위원소-변형된 고도불포화 지질, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 개체에게 투여되거나 개체에 의해 섭취된 지방, 지방산 및 지방산 에스테르의 총량의 약 5% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만을 포함한다.

[0154] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 신경학적 병태 또는 신경퇴행성 병태이다. 일부 추가 실시양태에서, 신경학적 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병, 경도인지 장애(Mild Cognitive Impairment: MCI), 전두측두엽 치매, 근위축성 측삭 경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS), 운동실조(예를 들어, 프리드리히 운동실조), 다운 증후군, 간질, 헌팅턴병, 영아 신경축삭 이영양증(infantile neuroaxonal dystrophy: INAD), 알퍼스병, 정신분열증, 윌슨병, 철축적 신경퇴행증(neurodegeneration with brain iron accumulation: NBIA), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy: PSP), 다발성 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 뒤켄 근이영양증, 스미스-렘리-오피츠 증후군(Smith-Lemli-Opitz syndrome: SLOS), 레트 증후군(Rett syndrome), 고셔 유형 2 (Gaucher Type 2), 또는 엔젤만 증후군이다. 일부 다른 실시양태에서, 타우병증과 관련된 신경퇴행성 질환 또는 병태는, 예를 들어 은친화 입자병 (argyrophilic grain disease: AGD), 만성 외상성 뇌병증 (chronic traumatic encephalopathy: CTE), 피질 기저 변성 (corticobasal degeneration: CBD), 염색체 17 과 관련된 전측두엽 치매 및 파킨슨증 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: FTDP-17), 신경절 교종, 신경절 세포종, 리포푸스신증, 라이티코-보디 병 (lytico-bodig disease), 수막 혈관종증, 판토테네이트 키나아제 연관 신경 변성 (pantothenate kinase-associated neurodegeneration: PKAN), 픽병 (Pick's disease), 뇌염후 파킨슨증(postencephalitic parkinsonism), 원발성 연령 관련 타우병증 (primary age-related tauopathy: PART), 스틸-리처드슨-올제브스키 증후군 (Steele-Richardson-Olszewski syndrome: SROS) 및 아급성 경화성 범뇌염 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)이다.

[0155] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 리소좀 축적 장애(lysosomal storage disorder)이다. 일부 추가 실시양태에서, 리소좀 축적 장애는 배튼병(Batten disease), 니만-픽병(Nieman-Pick disease), 테이-삭스 병(Tay-Sachs disease), 샌드호프병(Sandhoff disease), 또는 비타민 E 결핍을 동반한 운동실조(ataxia with vitamin E deficiency: AVED)이다.

[0156] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 망막 병태이다. 일부 추가 실시양태에서, 망막 병태는 색소성 망막염, 연령-관련 황반 변성, 백내장, 당뇨병성 망막병증, 레버 유전성 시신경병증(Leber's congenital

amaurosis: LHON), 레버 선천성 흑암증(Leber's congenital amaurosis), 황반 모세혈관 확장증, 스타가르트병, 녹내장, 시신경병증, 또는 안근마비이다.

- [0157] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 통증이다. 일부 추가 실시양태에서, 통증은 급성 통증; 신경성 염증; 만성 통증; 동적, 기계적 또는 열적 이질통(일반적으로 고통스럽지 않은 자극으로 인한 통증); 또는 고통스러운 자극(예를 들어, 통각과민, 섬유근육통 및 TRPA1 수용체의 활성화)에 대한 증가된 반응이다.
- [0158] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 수면 장애이다. 수면 장애의 비-제한적인 예는, 생활습관 관련 수면 결핍(lifestyle related sleep deficiency); 알코올 관련 수면 결핍(alcohol related sleep deficiency); 특발성 과다수면(idiopathic hypersomnia); 기면증(narcolepsy); 다양한 수면 무호흡증(sleep apnea); 다양한 사건수면(parasomnia); 하지불안 증후군(restless leg syndrome); 수면 오지각(sleep state misperception); 우울증과 같은 기분 장애(mood disorder); 불안 장애(anxiety disorder); 공황(panic); 정신 분열증과 같은 정신병(psychose); 및 일주기 리듬 관련 수면 장애(circadian rhythm related sleep disorder), 예를 들어 시차 관련 장애(jetlag related disorder) 및 야간근무 관련 병태(nightshift associated condition)를 포함할 수 있다.
- [0159] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 에너지 프로세싱 손상 장애 및 미토콘드리아 결함, 예를 들어, 코엔자임 Q 결핍; 미토콘드리아 복합체 IV 결핍; 진성 당뇨병 및 난청(diabetes mellitus and deafness: DAD); 모계 유전성 당뇨병 및 난청(Maternally Inherited Diabetes and Deafness: MIDD); 바르트 증후군(Barth syndrome); 리증후군(Leigh syndrome); 컨스-세이어 증후군(Kearns-Sayre syndrome, KSS); 미토콘드리아 근병증(mitochondrial myopathy); 미토콘드리아 뇌병증(mitochondrial encephalopathy); 젓산증(lactic acidosis); 뇌졸중-유사 에피소드(stroke-like episode, MELAS); 미토콘드리아 신경위장관 뇌근육병증(mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE); 불균일 적색근섬유와 연관된 근간대성 간질(myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF) 증후군; 근육신경학적 위장관 뇌병증(Myoneurogenetic gastrointestinal encephalopathy, MNGIE) 및 신경병증; 윌프-파킨슨-화이트 증후군(Wolff-Parkinson-White syndrome) 및 기타 심근병증 (cardiomyopathy); X-연관 부신백질이영양증(X-linked adrenoleukodystrophy: X-ALD), 뿐만 아니라 근골격계 질환 (지질 근육병증, 만성 피로, 섬유근통 증후군); 신장 질환 (판코니 증후군 (Fanconi's syndrome) 및 사구체성신증(glomerulonephropathy)); 혈액 질환 (피어슨 증후군(Pearson's syndrome), 아세룰로플라스민혈증(aceruloplasminemia) 또는 철모구성 빈혈(sideroblastic anemia)) 및 뇌(편두통, 발작 및 뇌졸중)의 질환이다.
- [0160] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 간 장애이다. 간 장애의 비제한적 예는 알코올성 지방간 질환, 비-알코올성 지방간 질환, 지방간염, 간경변증, 간세포 암종, 폐쇄성 황달, 담즙염, 또는 담도 질환을 포함한다.
- [0161] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 지질혈증 또는 심장 관련 병태, 예를 들어 지방조절 장애, 지방독성, 허혈성 심장 질환, 고혈압, 심방세동, 좌심실 비대, 관상동맥 질환, 또는 죽상동맥경화증이다.
- [0162] 일부 추가 실시양태에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지질의 적어도 특정 양은 투여 후 개체의 신체에 혼입되어, 환자의 체내에 혼입된 화합물이 개체의 체내에서 천연(중수소화되지 않은) 고도불포화 지질 또는 에스테르의 자가산화물 감소시키거나 방지하기에 충분하도록 한다. 일부 실시양태에서, 방법은 또한 페로프토시스(ferroptosis)를 감소시킨다.
- [0163] 약학적 조성물
- [0164] 일부 실시양태는 (a) 유효량의, 본원에 기재된 하나 이상의 동위원소-변형된 고도불포화 지질 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 (b) 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고도불포화 지질은 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르이다. 특정 일 실시양태에서, 고도불포화 지질은 11,11-D2-리놀레산 에틸 에스테르이다.
- [0165] 고도불포화 지질을 염 형태로 제형화하는 것이 유용할 수 있음이 또한 고려된다. 예를 들어, 약학적 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 용해도를 높이거나 낮추기 위해, 약물의 안정성이나 독성을 개선하기 위해, 그리고 약물의 흡습성을 낮추기 위해 사용될 수 있다.

- [0166] 염으로서의 고도불포화 지질의 제형화는, 염기성 무기 염 형성제, 염기성 유기 염 형성제, 및 산성 및 염기성 작용기를 모두 함유하는 염 형성제의 사용을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 염을 형성하기 위한 다양한 유용한 무기 염기에는 리튬, 나트륨, 루비듐 칼륨, 세슘 및 프랑슘의 염과 같은 알칼리 금속 염, 및 베릴륨, 마그네슘, 칼슘, 스트론튬, 바륨 및 라듐과 같은 알칼리 토금속 염, 및 알루미늄과 같은 금속이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 이들 무기 염기는, 반대이온, 예를 들어 탄산염, 탄산수소염, 황산염, 황산수소염, 아황산염, 아황산수소, 인산염, 인산수소, 인산이수소, 아인산염, 아인산수소, 수산화물, 산화물, 황화물, 알콕사이드, 예를 들어 메톡사이드, 에톡사이드, 및 t-부톡사이드 등을 더욱 포함할 수 있다. 염을 형성하기 위한 다양한 유용한 유기 염기는, 아미노산, 염기성 아미노산, 예컨대 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등, 암모니아, 알킬아민, 예컨대 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 등, 헤테로사이클릭 아민, 예를 들어 피리딘, 피콜린 등, 알칸올아민, 예를 들어 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등, 디에틸아미노에탄올, 디메틸아미노에탄올, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 에틸렌디아민, 피페라진, 콜린, 트롤라민, 이미다졸, 디올아민, 베타인, 트로메타민, 메글루민, 클로로프로카인, 프로카인 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0167] 약학적으로 허용되는 염은 당업계에서 잘 알려져 있으며, 상기 언급된 많은 무기 및 유기 염기를 포함한다. 약학적으로 허용되는 염에는 식품의약품 및 외국 규제 기관에서 승인한 약물에서 발견되는 염 및 염-형성체가 추가로 포함된다. 혼입을 위한 약학적으로 허용되는 유기 양이온은 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 베타인, 클레미졸, 디에틸아민, 피페라진 및 트로메타민을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 혼입을 위한 약학적으로 허용되는 금속 양이온은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 바륨 및 비스무트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 염 형성제는 아르기닌, 베타인, 카르니틴, 디에틸아민, L-글루타민, 2-(4-이미다졸릴)에틸아민, 이소부탄올아민, 라이신, N-메틸피페라진, 모르폴린 및 테오브로민을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0168] 상기 기재된 바와 같이 유용한 선택된 화합물에 더하여, 일부 실시양태는 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 조성물을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 포유동물에 투여하기에 적합한 하나 이상의 상용성 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "상용성 (compatible)"은 일반적인 사용 상황에서 상기 조성물의 약학적 효능을 실질적으로 감소시키는 상호 작용이 없는 방식으로 상기 조성물의 성분이 대상 화합물과 서로 혼합될 수 있다는 것을 의미한다. 물론, 약제학적으로 허용되는 담체는 바람직하게는 치료되는 동물, 바람직하게는 포유 동물에게 투여하기에 적합하도록 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 가져야 한다.
- [0169] 약학적으로 허용되는 담체는 예를 들어 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 하이드로트로피, 표면 활성제, 및 캡슐화 물질을 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체 또는 이의 성분으로 작용할 수 있는 물질의 일부 예는, 당류, 예를 들어, 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분, 예를 들어, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스; 트라가칸트 분말; 맥아; 젤라틴; 탈크; 고체 윤활제, 예를 들어, 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트; 칼슘 설페이트; 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩 기름, 면실유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마유; 폴리올, 예를 들어, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 알긴산; 유화제, 예를 들어, TWEENS; 습윤제, 예를 들어, 나트륨 라우릴 설페이트; 착색제; 향미제; 정제화제, 안정화제; 항산화제; 보존제; 발열성 물질 제거수; 등장성 염수; 및 포스페이트 완충 용액이다.
- [0170] 상기 화합물의 억제 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의의 약학적 활성 물질이 포함될 수 있다. 상기 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 물질의 실제 양을 제공하기에 충분하다. 본원에 기재된 방법에 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 하기 참고문헌에 기재되어 있으며, 모두 본원에 참조로 포함된다: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 및 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).
- [0171] 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말과 같은 고체 형태를 포함하는 다양한 경구 투여 형태가 사용될 수 있다. 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 향미제, 유동 유도제 및 용융제를 함유하는 정제는 압축, 정제 분쇄, 장용 코팅, 당 코팅, 필름 코팅 또는 다중 압축될 수 있다. 액체 경구 투여 형태는, 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 용융제, 착색제 및 향미제를 함유하는, 수용액, 에멀전, 현탁제, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액을 포함한다.

- [0172] 경구 투여를 위한 단위 투여 형태의 제조에 적합한 약학적으로 허용되는 담체는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 정제는 전형적으로 불활성 희석제로서 통상적인 약제학적으로 상용 가능한 아췘반트를 포함하며, 예를 들어, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 만니톨, 락토오스 및 셀룰로오스; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 및 수크로오스; 붕해제, 예를 들어, 전분, 알긴산 및 크로스카멜로오스; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 탈크를 예시할 수 있다. 이산화 규소와 같은 유동화제는 분말 혼합물의 유동 특성을 개선하는데 사용될 수 있다. FD&C 염료와 같은 착색제는 외관을 위해 첨가될 수 있다. 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향과 같은 감미료 및 향미제는 츠어블(chewable) 정제에 유용한 아췘반트이다. 캡슐은 전형적으로 상기에서 개시된 하나 이상의 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 맛, 비용 및 저장 안정성과 같은 중요하지 않은 2차 고려 사항에 좌우되며, 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 이루어질 수 있다.
- [0173] 경구용 조성물은 또한 액체 용액, 에멀전, 현탁액 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약학적으로 허용되는 담체는 당업계에서 잘 알려져 있다. 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 현탁제용 담체의 전형적인 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 수크로오스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 현탁제의 경우, 전형적인 현탁제는 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, AVICEL RC-591, 트라가칸트 및 나트륨 알기네이트를 포함하고; 전형적인 습윤제는 락틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하고; 전형적인 보존제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한 상기에서 개시된 감미제, 향미제 및 착색제와 같은 하나 이상의 성분을 함유할 수 있다.
- [0174] 이러한 조성물은 또한 통상적인 방법으로, 전형적으로는 pH 또는 시간 의존적 코팅으로 코팅될 수 있어서, 대상 화합물은 목적하는 국소 적용 부근의 위장관에서 또는 목적하는 작용을 연장하기 위해 다양한 시간에 방출된다. 이러한 투여 형태는 전형적으로 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 유드라짓 코팅, 왁스 및 셀락 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0175] 본원에 기재된 조성물은 선택적으로 다른 약물 활성제 또는 보충제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 하나 이상의 항산화제와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항산화제는 코엔자임 Q, 이데베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 비타민 E 및 비타민 C, 및 이의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 이러한 일부 실시양태에서, 하나 이상의 항산화제가 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르 투여와 동시에, 투여 전 또는 투여 후에 섭취될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 항산화제 및 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르는 단일 투여 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일 투여 형태는 환제, 정제 및 캡슐로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0176] 당해 분야의 통상의 기술자들은 많은 다양한 변형이 본 발명의 사상을 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 출원에서 개시된 본 발명의 실시 형태들은 단지 예시적인 것이며 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다는 것을 명확히 이해해야 한다. 본 출원에서 언급된 임의의 참고 문헌은 본 출원에서 논의된 자료를 위해 그 전체가 참조로 포함된다.
- [0177] 공동 투여
- [0178] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 고도불포화 지질(들)은 하나 이상의 항산화제와 조합하여 투여된다.
- [0179] 항산화제는 방법의 확률론적 특성 및 항산화제 처리에 대한 PUFA 과산화 생성물(반응성 카르보닐)의 안정성으로 인해 PUFA 과산화의 부정적인 효과를 상쇄할 수 없지만, 본원에 기재된 것들과 같은 산화 내성 조성물과 함께 항산화제의 공동 투여는 산화적 스트레스-관련 장애를 치료하는데 유리한 것으로 입증될 수 있다.
- [0180] 공동 투여에 유용한 것으로 고려되는 특정 항산화제는 다음을 포함한다: 비타민, 예를 들어, 비타민 C 및 비타민 E; 글루타티온, 리포산, 요산, 카로틴, 라이코펜, 루테인, 안토시아닌, 옥살산, 피트산, 탄닌, 코엔자임 Q, 멜라토닌, 토코페롤, 토코트리에놀, 레스베라트롤을 포함한 폴리페놀, 플라보노이드, 셀레늄, 유제놀, 이데베논, 미토퀴논, 미토퀴놀, 유비퀴논, 제토-실러(Szeto-Schiller) 펩타이드 및 미토콘드리아 표적화 항산화제. 명시적으로 언급되지 않은 경우, 전술한 항산화제의 퀴논 유도체도 또한 공동 투여에 유용한 것으로 고려된다.
- [0181] 키트
- [0182] 본 발명의 일부 추가 실시양태는 약학적 조성물, 처방 정보, 및 용기를 포함하는 키트에 관한 것으로, 상기 약학적 조성물은 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 동위원소-변형된 고도불포화 지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 동위원소-변형된 고도불포화 지질은 중수소화된 고도불포화 산(PUFA) 또는 이의 에스테르, 티오

에스테르, 아미드, 포스페이트 또는 기타 전구약물(예를 들어, 인지질 유도체)이다. 일부 추가 실시양태에서, 중수소화된 PUFA는 11,11-D2-리놀레산 및/또는 이의 에스테르이다. 특정 일 실시양태에서, 동위원소-변형된 PUFA는 11,11-D2-리놀레산 에틸 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 상기 처방 정보는 개체에게 약학적 조성물을 음식과 함께 섭취하거나 약학적 조성물을 식사 사이에 섭취하도록 조언한다. 상기 키트는 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르를 포함하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있다. 단위 투여 형태는 경구 제형일 수 있다. 예를 들어, 단위 투여 형태는 환제, 정제 또는 캡슐을 포함할 수 있다. 키트는 복수의 단위 투여 형태를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 용기 내에 존재한다. 일부 실시양태에서, 투여 형태는 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르, 예를 들어 에틸 에스테르를 포함하는 단일 경구 투여 형태이다.

[0183] 본원에 개시된 방법, 조성물 및 키트에는 정보가 포함될 수 있다. 상기 정보는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형식일 수 있으며, 이의 통지는 사람 또는 수의학적 투여를 위한 의약품 형태에 대한 기관의 승인을 반영한다. 예를 들어, 이러한 정보는 처방약에 대해 미국 식품 의약국 (FDA)에 의해 승인된 라벨 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 상기 정보는 용량 및 투여 형태, 투여 일정 및 투여 경로, 이상 반응, 금기 사항, 경고 사항 및 주의 사항, 약물 상호 작용, 특정 집단에서의 사용에 관한 필수 정보를 포함할 수 있으며 (예를 들어, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 21 C.F.R. § 201.57 참조), 일부 실시 형태에서는 약물 판매를 위해 약물 상에 존재하거나 약물과 결합되어야 한다. 일부 실시양태에서, 키트는 미국 식품 의약국과 같은 정부 기관의 승인을 필요로 하고 규정의 적용을 받는 처방약의 판매를 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는, 예를 들어, 미국에서 소비자에게 키트를 판매하기 위해 FDA와 같은 기관에서 요구하는 라벨 또는 제품 삽입물을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 상기 정보는 가능한 이상 반응(들), 예를 들어, 위장 이상 반응(들)을 감소시키기 위해 식사 사이에 또는 음식과 함께 11,11-D2-리놀레산 또는 이의 에스테르를 섭취하도록 개체에게 지시한다.

[0184] 설명서 및/또는 정보는 적합한 매체 또는 기재 상에 인쇄된 정보 (예를 들어, 정보가 인쇄된 종이 쪽지 또는 쪽지들), 컴퓨터 판독 가능 매체 (예를 들어, 정보가 기록된 디스켓, CD 등) 또는 인터넷을 통해 접근할 수 있는 웹사이트 주소를 비롯하여 다양한 형태로 존재할 수 있다. 인쇄된 정보는, 예를 들어, 의약품과 결합된 라벨 상에 제공되거나, 의약품 용기 상에 제공되거나, 의약품과 함께 포장되거나, 의약품과 별도로 환자에게 제공되거나, 환자가 정보를 독립적으로 입수할 수 있는 방식 (예를 들어, 웹사이트)으로 제공될 수 있다. 인쇄된 정보는 또한 환자의 치료에 관여하는 간병인에게 제공될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 정보는 사람에게 구두로 제공된다.

[0185] 일부 실시양태는 상업적 판매에 적합한 치료 패키지를 포함한다. 일부 실시양태는 용기를 포함한다. 상기 용기는 약제학적으로 허용되는 재료, 예를 들어, 종이 또는 판지 상자, 유리 또는 플라스틱 병 또는 단지 (jar), 재밀봉 가능한 백 (예를 들어, 다른 용기 내에 배치하기 위한 정제의 "리필"을 위함), 또는 치료 일정에 따라 팩에서 꺼내기 위한 개별 용량을 갖는 블리스터 팩으로 제조된 당해 분야에 공지된 바와 같은 임의의 통상적인 형상 또는 형태일 수 있다. 사용되는 용기는 관련된 정확한 투여 형태에 좌우될 수 있는데, 예를 들어, 통상적인 판지 상자는 일반적으로 액체 현탁액을 담는데 사용되지 않는다. 하나 초과 용기가 단일 제형을 판매하기 위해 단일 패키지에 함께 사용될 수 있을 가능성이 크다. 예를 들어, 정제는 결국 상자 내에 포함되어 있는 병에 함유될 수 있다.

[0186] 상기 정보는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 투여 형태를 포함하는 병에 접촉식으로 부착된 라벨 (예를 들어, 처방 라벨 또는 별도의 라벨) 상에 작성되거나; 단위 용량 패킷을 포함하는 상자 내부와 같은 서면 패키지 삽입물로서 용기 내부에 포함되거나; 상자의 벽에 인쇄되는 것과 같이 용기에 직접 적용되거나; 끈, 코드 또는 다른 선, 랜야드 또는 테더 유형 장치를 통해 병의 목에 부착된 설명서 카드와 같이 묶이거나 테이프로 붙여 부착됨으로써 용기와 결합될 수 있다. 상기 정보는 단위 용량 팩 또는 블리스터 팩 또는 블리스터 카드 상에 직접 인쇄될 수 있다.