



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 051**

51 Int. Cl.:  
**C07C 391/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05769627 .0**

96 Fecha de presentación : **22.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1778706**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Nuevos selenohidroxiácidos y sus derivados: aplicaciones en nutrición, cosmética y farmacia.**

30 Prioridad: **23.07.2004 FR 04 08181**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.11.2009**

73 Titular/es: **Tetrahedron  
4 bis, allée Charles V  
94300 Vincennes, FR**

72 Inventor/es: **Erdelmeier, Irène;  
Michel, Jean-Claude;  
Moutet, Marc y  
Yadan, Jean-Claude**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 328 051 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevos selenohidroxiácidos y sus derivados: aplicaciones en nutrición, cosmética y farmacia.

5 El objetivo de la presente invención es:

- nuevos compuestos de ácido selenohidroxi y sus derivados;
- sus procedimientos de preparación;
- 10 - su utilización como precursores de L(+)-selenometionina y/o fuente de selenio en la nutrición humana o animal, en cosmética y en farmacia;
- y las composiciones nutritivas, cosméticas y farmacéuticas que los contienen.

15

**Estado de la técnica**

20 La presente invención se refiere a nuevos selenohidroxiácidos (SHA) y sus derivados, a sus preparaciones y aplicaciones en nutrición, cosmética y farmacia. Más específicamente, la presente invención se refiere a la síntesis del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico, a sus sales, ésteres y amidas derivados del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico como precursores de la selenometionina y particularmente a los precursores de L(+)-selenometionina según un método biomimético que utiliza enzimas de origen animal o humano.

25 El selenio es un micronutriente esencial particularmente para el hombre y los mamíferos (Wendel, A.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; 1992; 67, 1-4, 405-415). Participa en la biosíntesis de las selenoproteínas tal como la glutatión peroxidasa así como la tiorredoxina reductasa y la selenoproteína, en forma de L(+)-selenocisteína o L(+)-selenometionina (Muller, S. *et al.*; *Arch. Microbiol.*, 1997; 168; 421). Según FDA-RDAs 10ª edición 1989 (Selenium: its molecular biology and role in human health; Hatfield, D.L. Eds; 2003; Kluwer Acad. Publishers; segunda edición; 299-311). Las necesidades de selenio diarias del hombre están comprendidas entre 10 y 30  $\mu\text{g}$  para un niño hasta 40 a 70  $\mu\text{g}$  para un adolescente-adulto, siendo estas cantidades superiores particularmente para las mujeres durante el embarazo (65  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) y durante la lactancia (75  $\mu\text{g}/\text{días}$ ). La cantidad adicional de L(+)-selenometionina (2,7  $\mu\text{moles}$  de equivalente de selenio) para las mujeres durante la lactancia aumenta significativamente la concentración de selenio en su leche (McGuire, M.K. *et al.*; *Arm. J. Clin. Nutr.*; 1993; 58; 5; 649).

35 El hombre es auxótrofo para la L(+)-selenometionina, lo que significa que no puede sintetizarla. Así, la única manera de obtenerla es a partir de los alimentos. Teóricamente, el selenio debería ser absorbido en su forma natural, en otras palabras en forma orgánica. No obstante, pueden utilizarse varias formas de selenio como complemento alimenticio; selenio inorgánico por ejemplo tal como el selenito sódico; y selenio orgánico por ejemplo tal como la L(+)-selenometionina. Sabiendo que más del 80% del selenio orgánico total en las plantas (particularmente el trigo, maíz y soja) está constituido por L(+)-selenometionina, este aminoácido es el más apropiado y la forma menos tóxica del selenio, y es mejor que el selenito sódico como complemento alimenticio animal o humano (Shrauzer, G.N.; *J. Am. Coll. Nutr.*; 2001; 20; 1; 1-4). La L(+)-selenometionina tiene mejor biodisponibilidad y es tolerada mucho mejor que el selenito sódico (Mony, MC *et al.*; *J. of Trace Elem. Exp. Med.*; 2000; 13; 367-380).

45 La L(+)-selenometionina tiene propiedades antioxidantes debido a la presencia del selenio en su estructura molecular (Tapiero H *et al.*; *Biomed. Pharmacother.*; 2003; 57; 3-4; 134-144). Se ha demostrado que la L(+)-selenometionina atrapa muy eficazmente el peroxinitrito, un metabolito sumamente tóxico generado en todas las situaciones inflamatorias y por lo que la acción perjudicial produce la muerte celular (Assman, A. *et al.*; *Arch. Biochem. Biophys.*; 1998; 349; 201-203).

50

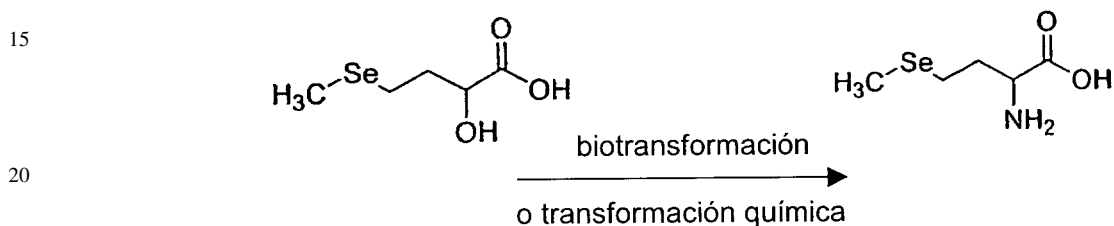
55 Un complemento alimenticio de selenio demostró ser muy beneficioso en muchas situaciones (insuficiencia nutritiva, enfermedades, exposición a radiaciones, etc.). Esto es particularmente cierto para los niños que padecen enfermedades genéticas tales como la fenilcetonuria o la hiperfenilalaninemia, ya que estos niños tienen dietas pobres en proteínas (Reilly, C. *et al.*; *Am. J. Clin. Nutr.*; 1990; 52; 150-165). El selenio en forma orgánica tal como L(+)-selenometionina asociado con vitaminas tiene efectos protectores con respecto a la radiación UV en el hombre (La Ruche *et al.*; *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*; 1991; 8; 6; 232-235). L(+)-selenometionina protege contra los efectos biológicos perjudiciales de la radiación ionizante de alta energía (Kennedy, AR *et al.*; *Free Rad. Biol. Med.*; 2004; 36; 2; 259-266).

60 Además, varios derivados de organoselenio han resultado eficaces en la prevención de algunos tipos de cáncer en el hombre. En este contexto, se ha demostrado que la L(+)-selenometionina produce activación de un sistema de reparación del ADN, mediado por el supresor tumoral p53, reduciendo de este modo la acumulación de mutaciones en células somáticas (Seo, YR *et al.*; *PNAS*; 2002, 89; 22; 14548). Se ha demostrado que un complemento de hasta 200  $\mu\text{g}/\text{Se}/\text{día}$  de L(+)-selenometionina en el hombre reduce muy significativamente la incidencia de cánceres tal como el cáncer pulmonar, el cáncer colorrectal y el cáncer de próstata. Siete de un total de ocho pruebas clínicas para evaluar el efecto del selenio en la incidencia del cáncer dieron resultados positivos (Whanger, PD; *Br. J. Nutr.*; 2004; 91, 1, 11-28). Esto confirma muchos estudios realizados en animales.

65

Algunos derivados raros de selenohidroxiácido se han descrito ya como productos intermedios de síntesis en la preparación de derivados orgánicos. Existen esencialmente derivados del arilselenohidroxiácido. Por ejemplo, este es el caso del éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico (J. G. Boiteau, *Organic Letters*, 2001, 3 (17), 1737-2740). Además, un selenóxido del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico se ha sugerido como compuesto intermedio de la degradación oxidativa de L(+)-selenometionina (Gammelgaard, B. *et al.*; *Talanta* 2003; 59; 1165-1171).

Sorprendentemente, no se conocen el propio ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico, sus sales y su éster y derivados de amida. A diferencia de los derivados del ácido arilselenohidroxi, estos últimos compuestos pueden representar precursores potenciales de la selenometionina. Después de una transformación enzimática o química el ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico, sus sales y sus derivados de éster y amida, tras la eventual hidrólisis, pueden conducir a selenometionina según la transformación siguiente:



Además, el ácido 2-hidroxi-4-metilsulfobutírico es conocido como precursor de la metionina para la alimentación (documento WO 9636598; 21.11.1996).

Uno de los objetivos de la presente invención consiste en crear nuevos compuestos que contienen selenio que, una vez administrados al hombre o a un animal, pueden ser precursores de selenometionina, y por consiguiente ser fuentes de selenio para el organismo. Los compuestos según la invención pueden penetrar dentro de los tejidos o de las células para biotransformarse en selenometionina o derivados de modo que el selenio pueda incorporarse en las proteínas del organismo.

Estos objetivos se consiguen mediante la presente invención que se basa en el diseño de nuevos derivados del selenohidroxiácido y sus ésteres y amidas, que son biotransformados por las enzimas presentes en las células animales o humanas para generar selenometionina. El solicitante ha ejemplificado esto.

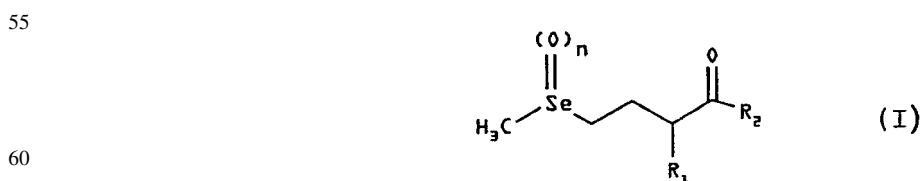
### Descripción de la invención

Por lo tanto el objetivo de la presente invención consiste en:

- 1) resolver el nuevo problema técnico que consiste en suministrar nuevos selenohidroxiácidos, derivados de éster y amida, como precursores de selenometionina, formando de este modo los constituyentes activos de composiciones nutritivas, cosméticas y farmacéuticas;
- 2) resolver este nuevo problema técnico utilizando una solución que incluye un procedimiento para la preparación de estos nuevos derivados.

La presente invención resuelve simultáneamente por primera vez, de manera muy fácil y económica, los problemas técnicos mencionados anteriormente, siendo el procedimiento de preparación de dichos nuevos derivados de alto rendimiento y muy sencillo de poner en práctica.

Según el primer aspecto de la presente invención, el objeto consiste en nuevos selenohidroxiácidos de fórmula general (I)



en la que

$n=0, 1 \text{ ó } 2,$

$\text{R}_1 = \text{OH}, \text{OCOR}_3, \text{OPO}_3\text{H}_2, \text{OPO}(\text{OR}_4)(\text{OR}_5) \text{ o } \text{OR}_6,$

# ES 2 328 051 T3

$R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3$  o  $\text{NHR}_7$ ,

$R_3 =$  alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{26}$ ), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a y 6b, S-cisteinilo o S-glutationilo, o

5

10

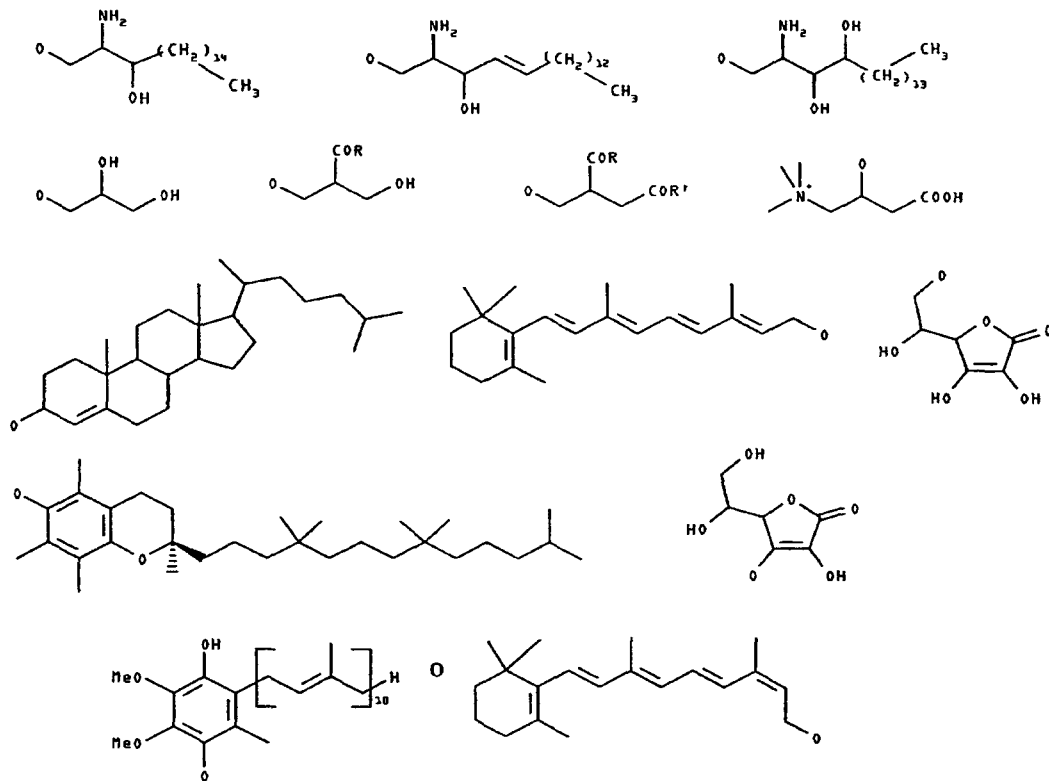
15

20

25

30

35



40

$\text{OR}_4 =$  alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{26}$ ), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a o 6b,

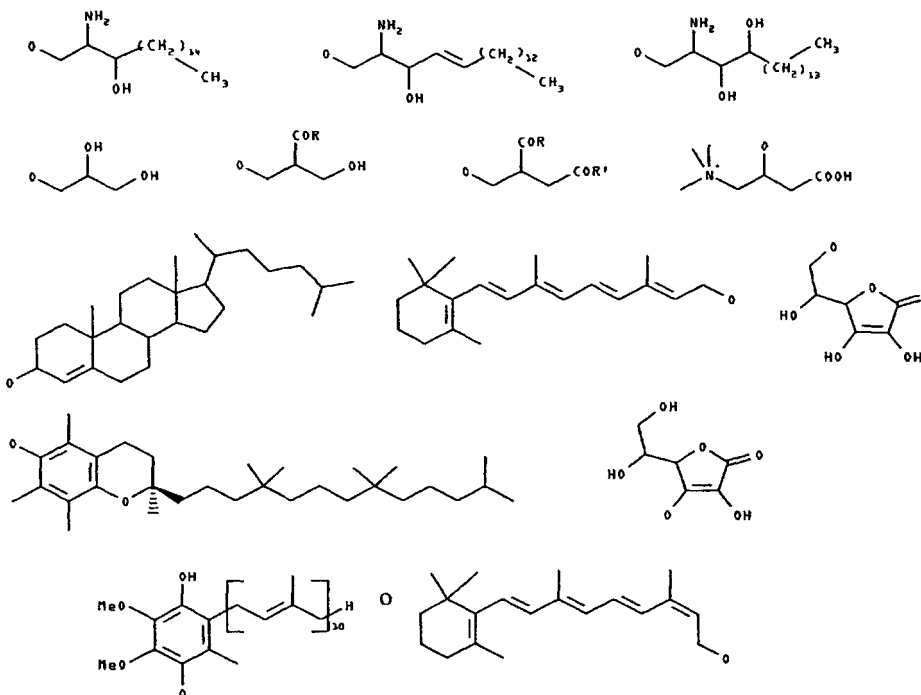
45

50

55

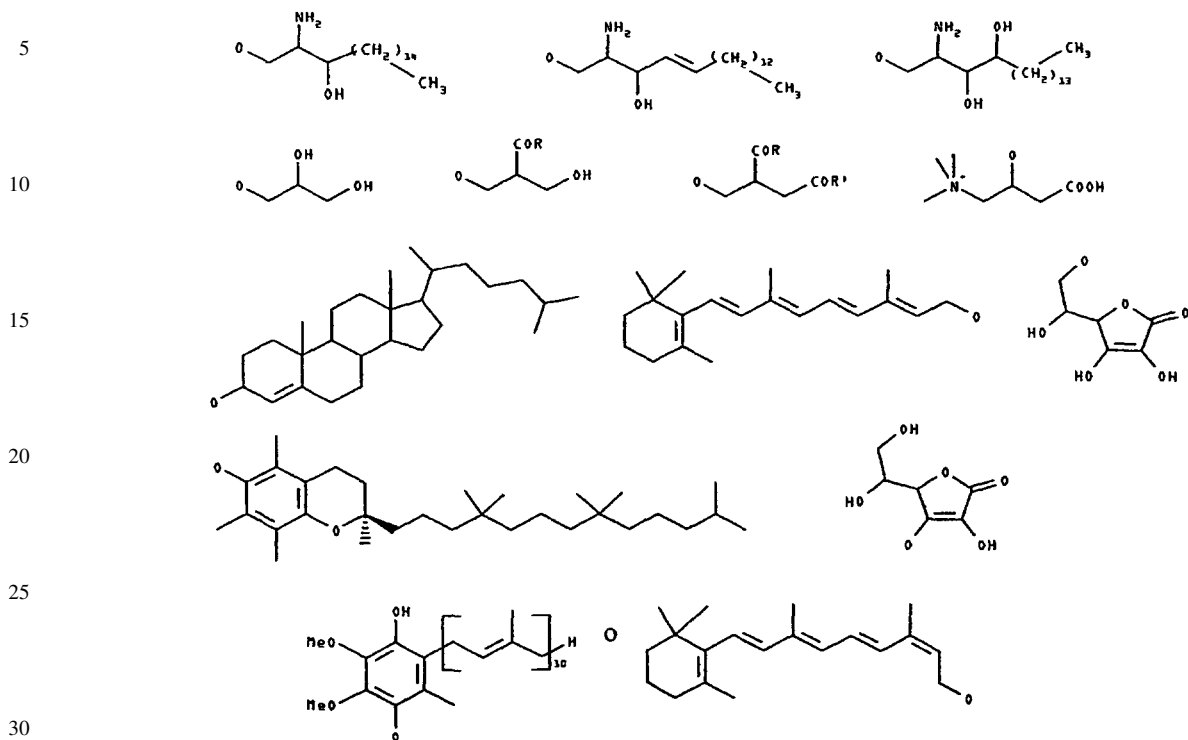
60

65



## ES 2 328 051 T3

OR<sub>5</sub> = alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>26</sub>), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a o 6b,



OR<sub>6</sub> = piruvato, lactato, citrato, fumarato, maleato, miristato, palmitato, estearato, palmitoleato, oleato, linoleato, ácidos grasos naturales o retinoato 13-cis,

R<sub>7</sub> = H, alquilo, aminoácidos naturales o aminas naturales,

sobrentendiéndose que cuando n = 1 y R<sub>2</sub> = OH, R<sub>1</sub> no puede ser OH.

La invención comprende todos los isómeros de posición, los isómeros geométricos, los estereoisómeros, los diastereoisómeros y los enantiómeros, particularmente para los átomos de selenio y de carbono que llevan el grupo R<sub>1</sub> y para los radicales R<sub>1</sub> a R<sub>7</sub>, y todos los oligómeros (dímeros, trímeros, etc.) y los polímeros lineales ramificados, acíclicos o cíclicos, obtenidos entre dos o varias moléculas de derivados de selenohidroxiácido descritos según la invención mediante una reacción de esperificación entre las funciones alcohol y ácido carboxílico que pueden estar presentes, consideradas separadamente o mezcladas.

Comprende también todas las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de fórmula general (I), particularmente las sales de sodio y calcio y magnesio.

Entre los compuestos de fórmula general (I), la invención tiene especialmente como objeto los siguientes compuestos de fórmula general (I):

- compuestos caracterizados porque n es 0;
- compuestos caracterizados porque R<sub>1</sub> presenta OH, OCOR<sub>3</sub>, OR<sub>6</sub>;
- compuestos caracterizados porque R<sub>2</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por OH, NHR<sub>7</sub>, gliceroilo, monoacilgliceroilo, diacilgliceroilo, coenzima Q, retinoilo, colesterolo, alfa-tociferoilo, carnitinoilo, esfingina, esfingosina, fitoesfingosina, ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a y 6b, ascorbato, S-cisteinilo, S-glutationilo, siendo R<sub>7</sub> tal como se definió anteriormente;
- compuestos preparados en la parte experimental, particularmente el ácido (D,L)-, L- y D-2-hidroxi-4-metilselenobutírico.

Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen de manera no limitativa ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, tartárico, fosfórico, o ácidos orgánicos tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succí-

## ES 2 328 051 T3

nico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido glioxílico, ácido aspártico, ácidos alcansulfónicos tales como el ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido etansulfónico, ácidos aril-sulfónicos tales como los ácidos benceno y paratoluen-sulfónico.

5 Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen de manera no limitativa las bases minerales tales como hidróxidos de sodio, litio, calcio, potasio, magnesio, amonio o cinc, carbonatos de metales alcalinos o de tierras alcalinas tales como los carbonatos y bicarbonatos de sodio, litio, calcio, potasio, magnesio, amonio o cinc y bases orgánicas tales como metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetil-etanolamina, tris(hidroxi-  
10 metil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexil-amina, morfolina, proceína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina o sales de fosfonio tales como las sales de alquil-fosfonio, las sales de aril-fosfonio, las sales de alquil-aril-fosfonio, las sales de alqueni-aril-fosfonio o las sales de amonio cuaternario tales como las sales de tetra-  
n-butilamonio.

En la fórmula (I) anterior:

- 15
- alquilo se refiere a un grupo que comprende 1 a 26 átomos de carbono lineales o cíclicos, posiblemente ramificados y posiblemente fluorados o polifluorados que comprende uno o varios enlaces carbono-carbono por ejemplo tales como, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, linoleílo, linolenilo o palmitoílo.
  - 20 - alcoxilo se refiere a un grupo derivado de un alcohol primario, secundario o terciario que comprende 1 a 26 átomos de carbono lineales o cíclicos, posiblemente ramificados y posiblemente fluorados o polifluorados, que comprende posiblemente uno o varios dobles enlaces carbono-carbono, por ejemplo tales como metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, trifluorometoxilo, linoleoxilo, linolenoxilo o palmitoxilo.
  - 25 - estructuras con radical de tipo ceramida son descritas específicamente en "Cosmetic Lipids and The Skin Barrier" Thomas Förster Ed. 2002 Marcel Dekker Inc., Pág. 2, fig. 2.
  - natural se refiere a cualquier compuesto correspondiente existente en el metabolismo de organismos del reino vegetal y animal y en el hombre (Steglich W., Römpf Encyclopedia Natural Products, G. Thieme ed.).
  - 30 - oligómero se refiere a cualquier compuesto, compuesto de una secuencia de 2 a 15 monómeros conectados entre si por un enlace de tipo éster.
  - 35 - polímero se refiere a cualquier compuesto constituido por una secuencia de más de 15 monómeros conectada por un enlace de tipo éster.

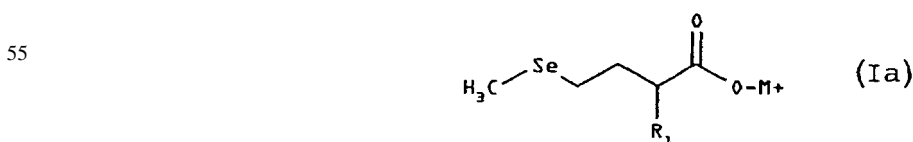
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de nuevos selenohidroxiácidos y sus derivados del éster y amida de fórmula general (I), descritos en la Figura 1 adjunta, caracterizados por que comprenden por lo  
40 menos una de las etapas siguientes:

1) la reacción de (D,L)-2-R<sub>1</sub>-butirolactona o uno de sus enantiómeros (D o L), donde R<sub>1</sub> es tal como se definió anteriormente;

- 45 - uno de los dos con una sal alcalina de metilselenoato de fórmula (IIa)



50 en la que M representa un átomo de un metal alcalino, para obtener un compuesto de fórmula (Ia) en forma de sal alcalina:



60 en la que M y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente;

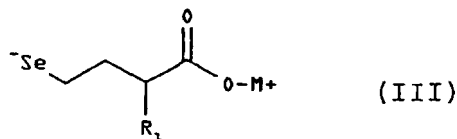
- o con un reactivo alcalino de selenio de fórmula (IIb)



## ES 2 328 051 T3

en la M representa un átomo de un metal alcalino, para obtener un compuesto de fórmula (III) en forma de sal alcalina:

5



10

en la que M y R<sub>1</sub> son como se definieron anteriormente;

15

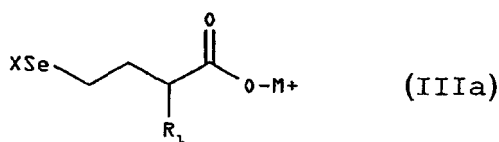
- o con un reactivo alcalino de selenio (IIc)



20

en la que M es como se definió anteriormente y X representa un radical CN, o SO<sub>3</sub>M, o aril-SO<sub>2</sub>M para obtener un compuesto de fórmula (IIIa) en forma de sal alcalina:

25



30

35

en la que M, R<sub>1</sub> y X son como se definieron anteriormente;

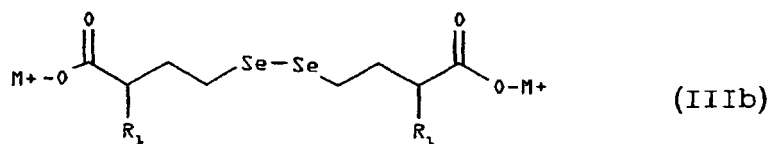
- o con un reactivo de selenio de fórmula (IId)

40



en la que M es tal como se definió anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (IIIb) en forma de una sal alcalina:

45

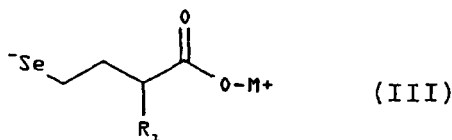


50

55

hace reaccionar el compuesto intermedio de fórmula (IIIa) o (IIIb) con un agente reductor, para obtener un compuesto de fórmula (III)

60



65

## ES 2 328 051 T3

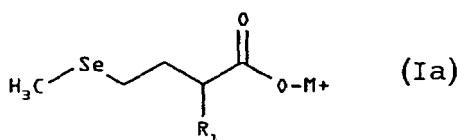
y a continuación se trata el compuesto de fórmula (III) con un agente de metilación de fórmula (IV):



5

en la que Y representa un átomo de halógeno, o un grupo  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OSO}_2$ -p-tolilo o  $\text{OCO}_2\text{CH}_3$  para obtener el compuesto de fórmula (Ia) mencionado anteriormente,

10



15

20

2) si se desea una o incluso varias reacciones o series de reacciones descritas a continuación:

25

- acidificación del medio de reacción para obtener el ácido correspondiente a la fórmula (I);
- esterificación del ácido de fórmula (I) o su sal alcalina de fórmula (Ia) con un alcohol o un haluro de alquilo para obtener el compuesto de fórmula general (I) en la que  $R_2 = R_3$  es como se definió anteriormente;
- amidación del ácido de fórmula (I) o su sal alcalina de fórmula (Ia) con una amina apropiada de fórmula  $R_7\text{NH}_2$ , en la que  $R_7$  es como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula general (I) en la que  $R_2 = \text{NHR}_7$  es como se definió anteriormente;
- esterificación, cuando  $R_1 = \text{OH}$ , de la función hidroxilo mediante un ácido apropiado para obtener el compuesto de fórmula general (I) en la que  $R_1$  es diferente del grupo OH;
- oxidación que conduce al selenóxido o al derivado de selenona para obtener el compuesto de fórmula general (I) en la que n es igual a 1 ó 2;
- salificación de un ácido o una base.

35

40

Según una forma de realización ventajosa del procedimiento según la invención:

el reactivo nucleófilo de selenio es:

45

- \* bien una sal selenolato de metilo que posiblemente se genere *in situ*;
- \* o producida a partir del selenio metálico Se(O) y una sal de alquilo en un disolvente aprótico, por ejemplo tetrahidrofurano (THF);
- \* o a partir de un diseleniuro de dimetilo  $(\text{CH}_3\text{Se})_2$  en presencia de un agente reductor, por ejemplo tal como borohidruro sódico en un disolvente aprótico por ejemplo tal como THF;
- \* o una sal selenocianato tal como selenocianato potásico, que puede generarse *in situ*;
- \* o de selenio metálico Se(O) y una sal cianuro por ejemplo tal como cianuro potásico,
- \* o añadida al medio como tal,
- \* o una sal seleniuro o diseleniuro, por ejemplo tal seleniuro o diseleniuro de sodio o de litio,
- \* o una sal selenosulfato por ejemplo tal como selenosulfato sódico.

55

60

Se utiliza un disolvente aprótico polar, por ejemplo tal como THF.

65

El agente reductor que se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) es preferentemente un borohidruro alcalino.

Las reacciones subsiguientes que conducen a diferentes compuestos de fórmula (I), ya sea acidificación, ésterificación, amidación, oxidación, salificación, se realizan en las condiciones conocidas por los expertos en la materia.

## ES 2 328 051 T3

Particularmente el objeto de la invención es un procedimiento definido anteriormente, caracterizado porque el punto de partida es la 2-hidroxi-4-metilbutirolactona.

La 2-R<sub>1</sub>-butirolactona se obtiene por ésterificación de la 2-hidroxi-4-metilbutirolactona en condiciones conocidas por los expertos en la materia.

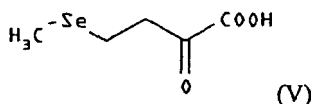
Los compuestos intermedios de fórmulas (III), (IIIa) y (IIIb) definidos anteriormente son nuevos y por consiguiente están incluidos en la invención.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de la L-(+)-selenometionina partiendo del ácido 2-hidroxi-4-metilseleno-butírico de fórmula (I) o una de sus sales alcalinas de fórmula (Ia) descrita en el procedimiento anterior. Mediante este aspecto, en el contexto de la presente invención se presenta la capacidad de los compuestos de la fórmula general (I) para actuar como precursores de L-(+)-selenometionina, ya sea directamente o después de la hidrólisis enzimática o no enzimática.

La naturaleza innovadora de este nuevo procedimiento consiste en una combinación de un método químico de síntesis en la primera parte del procedimiento con un método biomimético que utiliza enzimas cuando sea aplicable, particularmente enzimas de mamíferos en la segunda parte de este procedimiento.

El procedimiento incluye las etapas esenciales siguientes:

- 1) oxidación del ácido 2-hidroxi-4-metilseleno-butírico de fórmula (I) o una de sus sales alcalinas (Ia) descrita en el procedimiento anterior, ya sea mediante una enzima de del tipo oxido-reductasa por ejemplo tal como una alcohol deshidrogenasa, o mediante un procedimiento químico basado en la acción de un reactivo de oxidación apropiado para obtener el correspondiente cetoácido de fórmula (V);



- 2) transaminación del compuesto de fórmula (V) ya sea por un procedimiento enzimático utilizando una transaminasa tal como una aminoácido transaminasa, o químicamente en condiciones de aminación reductora para obtener L-(+)-seleno-metionina.

Estas dos reacciones enzimáticas pueden realizarse ya sea por separado con la posibilidad aislar el compuesto intermedio de fórmula (V), o “en un recipiente” para obtener directamente L-(+)-selenometionina. La enzima de tipo oxido-reductasa puede particularmente ser una alcohol-deshidrogenasa. En particular la transaminasa, es una aminoácido-transaminasa. Particularmente interesante para este objetivo, la transaminación del ácido 2-ceto-4-metilselenobutírico obtenido por degradación de L-(+)-selenometionina, fue descrita por C. Blarzino *et al.* utilizando una glutamina-transaminasa a partir del hígado de ternera (*Biochem. Mol. Biol. Int.*; 1994; 32, 1 79-86).

La oxidación química del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico se realiza particularmente utilizando un reactivo de tipo cloruro de dimetilsulfonio [(Me)<sub>2</sub>CIS<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>] y la transaminación del compuesto de fórmula (V) se realiza químicamente en condiciones de aminación reductora bien conocidas por los expertos en la materia.

Otro objeto de la invención es la utilización de compuestos de fórmula general I y sus sales como fuente de selenometionina particularmente L(+)-selenometionina y/o selenio en el hombre o animal.

En particular, esto significa la utilización de dichos compuestos de fórmula general (I) como:

- Precursores de L-(+)-selenometionina bien directamente o después de la hidrólisis enzimática *en vivo*;
- fuentes de selenio, con objeto de compensar la pérdida parcial o total de selenio;
- complementos o aditivos de alimentación para preparar composiciones nutritivas para alimentos para el hombre o animales (más particularmente vacas, ovejas, cerdos, caballos, perros y gastos y aves de corral);
- componentes para preparar composiciones cosméticas;

## ES 2 328 051 T3

- constituyentes activos para preparar composiciones farmacéuticas adaptadas específicamente a la prevención y el tratamiento de todas las afecciones fisiopatológicas, en los que un complemento de L-(+)-selenometionina, ya sea solo o administrado conjuntamente con un agente anticancerígeno, se ha demostrado que es beneficioso, y que incluye específicamente:

\* prevención y tratamiento de cánceres tales como de próstata, pulmones, colón y piel;

\* prevención y tratamiento de los efectos y la radiación UV o ionizante;

\* prevención y tratamiento de las patologías relacionadas con la sobreproducción de peroxinitrito, metabolito muy tóxico de óxido nítrico NO, como es el caso particularmente en las patologías inflamatorias;

y también como:

- aditivos a un constituyente farmacéuticamente activo para modular su toxicidad y/o su eficacia terapéutica, por ejemplo en la utilización de agentes antitumorales particularmente tóxicos.

Un objeto específico de la invención consiste en la utilización como se describió anteriormente, caracterizado porque los compuestos de fórmula general (I) o sus sales se presentan en forma de complementos alimenticios o aditivos para la alimentación humana o animal.

Otro objeto de la invención consiste en la utilización de compuestos de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables como constituyentes del aditivo para la preparación de composiciones farmacéuticas, o la utilización de compuestos de fórmula general (I) y sus sales como componentes para la preparación de composiciones cosméticas, caracterizado porque los compuestos utilizados pertenecen a la fórmula general (I') correspondientes a la fórmula general (I)

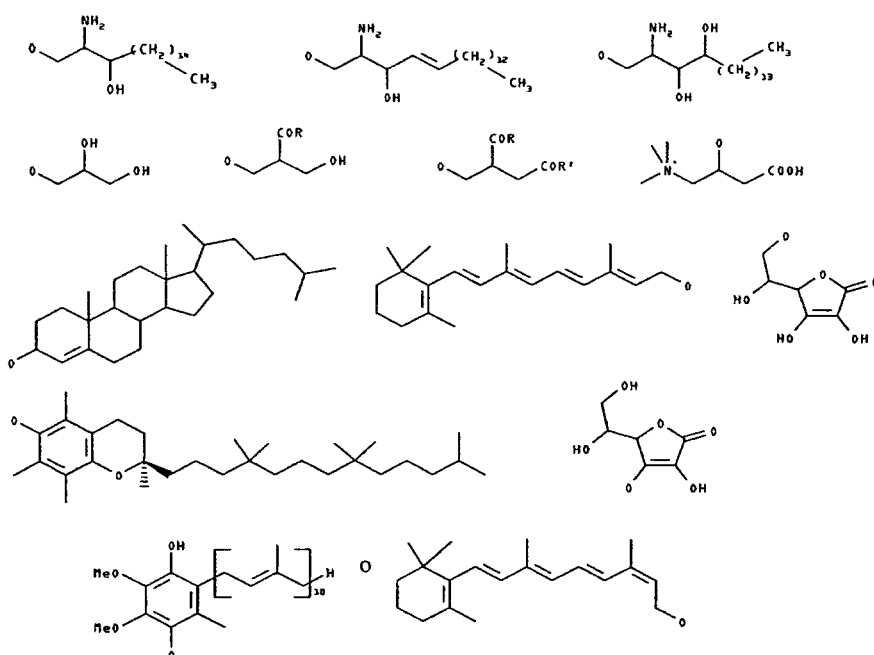
en la que

$n = 0, 1 \text{ ó } 2,$

$R_1 = \text{OCOR}_3, \text{OPO}_3\text{H}_2, \text{OPO}(\text{OR}_4)(\text{OR}_5) \text{ o } \text{OR}_6,$

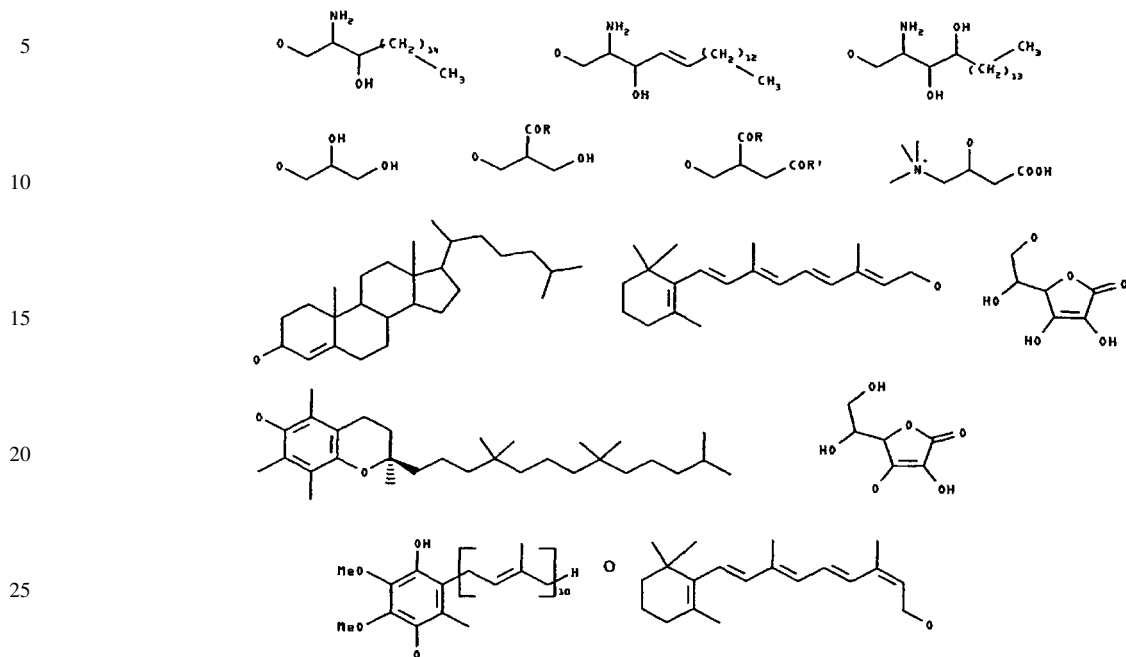
$R_2 = R_3 \text{ o } \text{NHR}_7,$

$R_3 = \text{ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a y 6b, S-cisteinilo o S-glutationilo,}$

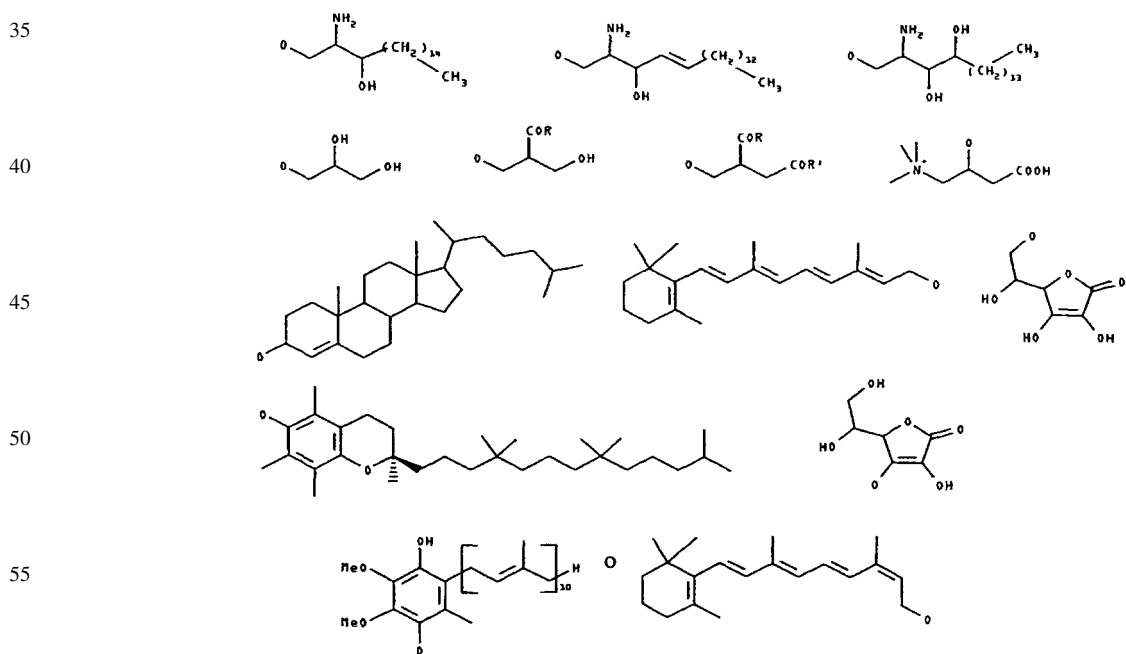


## ES 2 328 051 T3

OR<sub>4</sub> = alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>26</sub>), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a o 6b,



OR<sub>5</sub> = alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>26</sub>), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a o 6b,



OR<sub>6</sub> = piruvato, lactato, citrato, fumarato, maleato, miristato, palmitato, estearato, palmitoleato, oleato, linoleato, ácidos grasos naturales o retinoato 13-cis,

R<sub>7</sub> = H, alquilo, aminoácidos naturales o aminas naturales.

Dichos compuestos de fórmula general (I') son también uno de los objetos de la invención.

## ES 2 328 051 T3

Otro objeto específico de la invención es la utilización de compuestos de fórmula general (I) y sus sales como componentes para la preparación de composiciones nutritivas, caracterizados porque los compuestos utilizados pertenecen a la fórmula general (I'') correspondiente a la fórmula general (I) en la que:

5         $n = 0, 1 \text{ ó } 2,$

$R_1 = \text{es OH},$

10        $R_2 = \text{OH}, \text{ o } R_3,$

$R_3 \text{ es alcoxilo (C}_1\text{-C}_{26}\text{)},$

entendiéndose que cuando  $n$  es 1 y  $R_1$  es OH, entonces  $R_2$  no puede ser OH.

15       Dichos compuestos de fórmula general (I'') son también unos de los objetos de la invención.

Otro objeto de la invención son las composiciones nutritivas y/o cosméticas y/o farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula general (I) como constituyente activo, aditivo o complemento.

20       Según este aspecto de la invención, los compuestos de fórmula general (I) se utilizan preferentemente en cantidades comprendidas entre 0,0001 y 0,1% en peso.

         Más ventajosamente, según este aspecto de la invención, en las composiciones nutritivas, los compuestos de fórmula general (I) se utilizan preferentemente en cantidades comprendidas entre 0,0001 y 0,01% en peso de la preparación.

25       Más ventajosamente, según este aspecto de la invención, en las composiciones cosméticas, los compuestos de fórmula general (I) se utilizan preferentemente en cantidades comprendidas entre 0,001 y 0,1% en peso de la preparación.

30       Más ventajosamente, según este aspecto de la invención, en las composiciones farmacéuticas, los compuestos de fórmula general (I) se utilizan preferentemente en cantidades comprendidas entre 0,001 y 0,1% en peso de la preparación.

35       Según este aspecto de la invención, las composiciones nutritivas, cosméticas y farmacéuticas comprenden por lo menos uno de los compuestos de fórmula general (I), y un medio nutritiva, cosmética y farmacéuticamente aceptable respectivamente. En particular estos medios pueden estar constituidos por:

\* una solución acuosa o alcohólica o un aceite,

40       \* una emulsión agua/aceite o aceite/agua, una microemulsión,

\* un gel acuoso,

45       \* una dispersión de vesículas, microcápsulas, micro- o nanopartículas,

\* un medio sólido compuesto por uno o varios excipientes que pueden seleccionarse de entre vitaminas, antioxidantes naturales, sales minerales, mono-, di- o polisacáridos y particularmente ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub>, E o C, lactosa o almidón. Este medio sólido compuesto por uno o varios excipientes definidos anteriormente y comprende por lo menos uno de los compuestos de fórmula general (I), puede formularse en forma de cápsula, comprimido o polvo.

55       Estos medios se proporcionan a título de ejemplo no limitativo del alcance de la invención y pueden ser líquidos nutritivos, por ejemplo, tales como leche, jugos de fruta, jarabes y también leche infantil, o una solución parenteral, sal de mesa o en general cualquier alimento con un complemento controlado de selenio.

60       Según este aspecto de la presente invención, las composiciones nutritivas, cosméticas y farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula general (I) como constituyente activo, complemento aditivo pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica (incluyendo por vía transdérmica, nasal u ocular) o por inhalación, dependiendo del caso. Las cantidades de los diferentes constituyentes de estas composiciones aparte de los compuestos de fórmula general (I) son las utilizadas habitualmente para las aplicaciones mencionadas.

65       En particular, un objeto de la invención son las composiciones cosméticas y farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula general (I') definidos anteriormente como constituyente activo o un aditivo o complemento.

Por último, otro objeto de la invención son las composiciones cosméticas y farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula general (I'') definidos anteriormente como constituyente activo.

## ES 2 328 051 T3

Los ejemplos mencionados anteriormente y el esquema adjunto para el procedimiento según la invención se proporcionan únicamente a título ilustrativo y no limitativo del alcance de la invención.

Todas las reacciones tienen lugar bajo una atmósfera inerte de argón, excepto cuando se mencionen de otra manera.

5

### Ejemplo 1

#### Preparación del ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico

10

Se añaden gota a gota 5,6 ml (9 mmoles) de una solución de metil-litio en éter (1,6 M) a una suspensión de 645 mg (8,2 mmoles) de selenio en 30 ml de THF anhidro, a 0°C. En primer lugar la suspensión adopta un tono marrón oscuro y a continuación rojizo y al final de la adición se obtiene una solución transparente, homogénea e incolora. Después de agitar durante 15 min a 0°C, se añaden 0,77 ml (1,0 g, 9,8 mmoles) de S-(-)-alfa-hidroxi-butilolactona. Se forma rápidamente un precipitado blanco. La agitación continúa a 0°C durante 15 minutos, y la mezcla de reacción a continuación se deja calentar a la temperatura ambiente. Después de 24 h a temperatura ambiente y 24 h a 40°C, la mezcla heterogénea se enfría a 5°C. Se filtra el precipitado y a continuación se lava 4 veces con 25 ml de éter dietílico. Se obtienen 1,05 g de un polvo blanco. Este compuesto se disuelve en 20 ml de NaOH, y la solución obtenida se lava 4 veces con 25 ml de éter dietílico. La fase acuosa es acidificada a continuación con HCl concentrado a un pH=1, y es a continuación extraída con 10 x 25 ml de diclorometano. Después del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y evaporación, el resultado es 890 mg (55%) del compuesto requerido con una pureza de aproximadamente 90-95% (<sup>1</sup>H-RMN, CDCl<sub>3</sub>) en forma de aceite incoloro que cristaliza cuando se enfría. El producto en bruto se recrystaliza en 5 ml de tolueno para obtener 636 mg (40%) de ácido de L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico con una pureza de aproximadamente de 93 a 95% (<sup>1</sup>H-RMN, CDCl<sub>3</sub>) en forma de polvo incoloro.

25

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

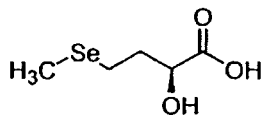
δ (ppm) = 2,02 (s, 3H); 2,08 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,70 (m (sym.), 2H); 4,41 (dd, J=8 Hz, J=4 Hz, 1H, α-H).

Se detectan señales de baja intensidad a δ (ppm) = 2,60 (m); 4,25 (m); 4,50 (m).

30

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, ciclohexano/acetato de etilo, 50/50 + 1% CF<sub>3</sub>COOH): 0,26.

35



40

### Ejemplo 2

#### Preparación de L-2-hidroxi-4-metilselenobutirato de dicitlohexilamonio

45

Se disuelven 600 mg (3 mmoles) del compuesto anterior descrito en el ejemplo 1, en 4 ml de éter dietílico y se añaden gota a gota 1,2 ml (6 mmoles) de dicitlohexilamina. Se forma un precipitado incoloro inmediatamente que se filtra y se lava 2 veces con 200 ml de éter dietílico. Tras la recrystalización en 5 ml de una mezcla de acetato de etilo/hexano (50/50), se obtienen 750 mg (66%) de los compuestos requeridos obtenidos con una pureza > 98% (<sup>1</sup>H-RMN, CDCl<sub>3</sub>) en forma de cristales incoloros.

50

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

δ (ppm) = 1,18 - 2,20 (m, 22H); 2,00 (s, 3H, SeCH<sub>3</sub>); 2,38 (m, 2H); 2,97 (m, 2H); 3,94 (dd, J = 8 Hz, J = 4 Hz, 1H, α-H).

55

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz):

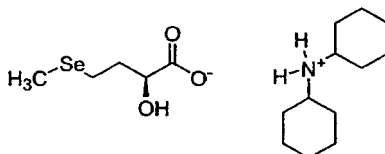
δ (ppm) = 3,9; 21,5; 24,7; 25,1; 29,2; 30,9; 36,2; 52,7; 71,6; 178,6.

MS (electropulverización): m/z (%) = 182 (NH<sub>2</sub>(ciclo-hexil)<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

60

m/z (%) = 197 (CH<sub>3</sub>SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOHCO<sub>2</sub><sup>-</sup>).

65



## ES 2 328 051 T3

### Ejemplo 3

#### Preparación del ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico

5 El ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico se obtiene en forma de cristales incoloros por disolución de 750 mg (2 mmoles) del compuesto anterior descrito en el ejemplo 2, en 10 ml de agua, acidificación con HCl concentrado hasta pH = 1 y extracción 8 veces con 20 ml de éter dietílico. Tras el secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtración y evaporación, el resultado es 365 mg del compuesto requerido en forma de cristales incoloros con una pureza > 98% (<sup>1</sup>H-RMN, CDCl<sub>3</sub>).

10 pF(°C): 47,4 - 48,0.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

15  $\delta$  (ppm) = 2,02 (s, 3H, SeCH<sub>3</sub>); 2,08 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,70 (m (sym.), 2H); 4,43 (dd, J = 8 Hz, J = 4 Hz, 1H,  $\alpha$ -H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz):

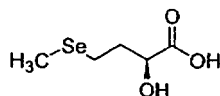
20  $\delta$  (ppm) = 4,1; 20,3; 33,9; 69,9; 177,3.

MS (electropulverización): m/z (%) = 197 (CH<sub>3</sub>SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOHCO<sub>2</sub><sup>-</sup>).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, ciclohexano/acetato de etilo, 50/50 + 1% CF<sub>3</sub>COOH): 0,26.

25  $[\alpha]_D = -20,5 \pm 1$  (c = 1, EtOH).

30



35

### Ejemplo 4

#### 40 Preparación del ácido D-2-hidroxi-4-metilselenobutírico

El ácido D-2-hidroxi-4-metilselenobutírico se obtiene utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para el enantiómero "L" con un rendimiento del 57% en forma de cristales incoloros, pero añadiendo 0,76 ml (1,0 g 9,8 mmoles) de R-(+)-alfa-hidroxibutirolactona a la solución de metilselenoato de litio.

45 pF (°C): 46,0 - 47,0°C.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

50  $\delta$  (ppm) = 2,02 (s, 3H, SeCH<sub>3</sub>); 2,08 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,70 (m (sym.), 2H); 4,41 (dd, J = 8 Hz, J = 4 Hz, 1H,  $\alpha$ -H).

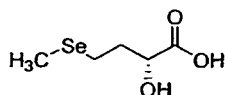
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz):

55  $\delta$  (ppm) = 4,1; 20,3; 34,0; 69,9; 178,6.

MS (electropulverización): m/z (%) = 197 (CH<sub>3</sub>SeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOHCO<sub>2</sub><sup>-</sup>).

$[\alpha]_D = 18,9 \pm 1$  (c = 1, EtOH).

60



65

## ES 2 328 051 T3

### Ejemplo 5

#### Preparación del ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico

5 El ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico se obtiene utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero añadiendo 0,76 ml (1,0 g, 9,8 mmoles) de alfa-hidroxi-4-metilselenobutírico a la solución de metilselenoato de litio. La recristalización del producto en bruto en tolueno produce el ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico con una pureza > 98% (<sup>1</sup>H-RMN, CDCl<sub>3</sub>) en forma de un polvo ligeramente beige.

10 pF (°C): 49,3 - 49,9.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

15  $\delta$  (ppm) = 2,02 (s, 3H, SeCH<sub>3</sub>); 2,08 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,70 (m (sym.), 2H); 4,41 (dd, J = 8 Hz, J = 4 Hz, 1H,  $\alpha$ -H).

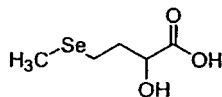
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz):

20  $\delta$  (ppm) = 4,1; 20,3; 34,0; 69,9; 178,6.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 198 (M<sup>+</sup>, 80); 123 (40); 103 (60); 103 (60).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, ciclohexano/acetato de etilo, 50/50 + 1% CF<sub>3</sub>COOH): 0,26.

25



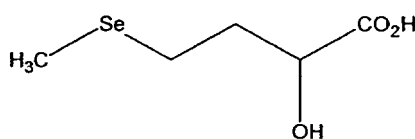
30

### 35 Ejemplo 6

#### Síntesis del ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico (escala 10 g)

40 A una suspensión negra de selenio (6,45 g, 81,7 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml), enfriada a -6°C (temperatura interna) en un baño de hielo con sal y bajo una atmósfera de argón, se le añadió una solución etérea de metil-litio (1,6 M; 60 ml) gota a gota durante 40 min, la temperatura interna se mantuvo por debajo de 0°C durante la adición. Una pequeña cantidad de depósito blanco estaba presente en el lado del frasco que se lavó utilizando más THF anhidro (30 ml). Después de 20 min, se añadió 2-hidroxi-4-metilselenobutírico (7,64 ml, 98,0 mmoles), se produjo la precipitación en la adición formando una mezcla amarilla lechosa. Después de 10 min más se retiró el baño con hielo  
45 y se selló el recipiente de reacción. Después de 22 h de agitación a temperatura ambiente se calentó la mezcla de reacción a 35°C (temperatura interna) y se agitó durante 23 h más. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y a continuación se enfrió más en un baño con hielo. La mezcla se filtró y se lavó el sólido con TBME (3x100 ml). Se disolvió el sólido amarillo en agua (500 ml), el pH de la solución se ajustó a pH = 10 utilizando una solución acuosa de hidróxido sódico (2N; aproximadamente 1 ml), se lavó la fase acuosa con TBME (200 ml) y a continuación se acidificó (pH = 1) utilizando ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo el material orgánico con TBME (4x200 ml), se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico (12,14 g, 75%) en forma de un aceite amarillo, que se solidificó enfriando hasta un sólido amarillo claro. La <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) es idéntica a la obtenida en el Ejemplo 5  
55 anterior.

60



65

## ES 2 328 051 T3

### Ejemplo 7

#### Síntesis del D,L-2-hidroxi-4-metilseleno-butirato sódico

5 A una mezcla de hidruro sódico (84,6 mg, 60% en aceite mineral) y THF anhidro (2,0 ml), agitada bajo una atmósfera de argón, se le añadió una solución del ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico (0,4244 g, 2,15 mmoles) en THF anhidro (2,0 ml) gota a gota durante 5 min. Durante la adición se barboteó intensamente la solución. Una solución amarilla junto con una pequeña cantidad de precipitado blanco estaba presente al final de la adición. Se enfrió la mezcla en un baño con hielo y se añadió ciclohexano (3 ml), esto dio como resultado la formación de un precipitado amarillo. Se recogió el sólido amarillo, se lavó con ciclohexano (3 ml) y TBME (3x3 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar la sal sódica del ácido (0,3780 g, 1,73 mmoles, 82%).

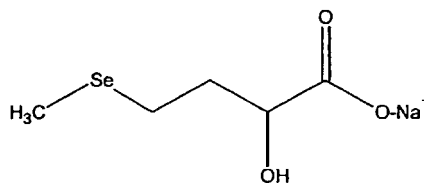
<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 300 MHz):

15  $\delta$  (ppm) = 1,80-2,07 (m, 5H); 2,45-2,60 (m, 2H); 4,00 (dd, J = 4Hz y 8Hz, <sup>1</sup>H;  $\alpha$ -H).

Señales adicionales: 1,12 (s); 3,12 (s).

<sup>13</sup>C-RMN (D<sub>2</sub>O, 75,5 MHz):

20  $\delta$  (ppm) = 3,3; 20,3 (CH<sub>2</sub>); 34,7 (CH<sub>2</sub>); 72,0; 180,9 (C=O).



### Ejemplo 8

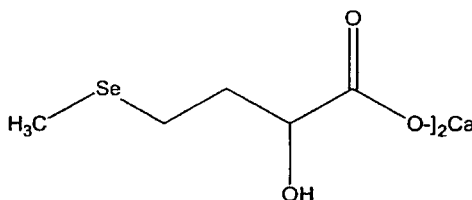
#### Síntesis del D,L-2-hidroxi-4-metilseleno-butirato cálcico

35 A una solución amarillo claro del ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico (0,4540 g, 2,30 mmoles) en agua (0,9 ml) se le añadió hidróxido cálcico (81 mg, 1,09 mmoles). Una gran cantidad de material no disuelto estaba presente tras la adición. Se diluyó la mezcla con agua (1,1 ml), se recogió el sólido por filtración y se lavó sucesivamente con agua (3x2 ml) y éter dietílico (3x2 ml). Se secó el sólido a presión reducida para proporcionar la sal cálcica deseada (87,7 mg, 0,20 mmoles, 19%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 300 MHz):

45  $\delta$  (ppm) = 1,88-2,13 (m, 5H); 2,50-2,68 (m, 2H); 4,11 (dd, J = 4Hz y 7Hz, <sup>1</sup>H;  $\alpha$ -H).

Señales adicionales: 1,12 (s); 3,12 (s).



### Ejemplo 9

#### Síntesis del D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutirato de etilo

65 A una solución incolora del ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico (0,3225 g, 1,64 mmoles) en etanol absoluto (6,5 ml) agitada bajo una atmósfera de argón, se le añadió ácido bórico (21,1 mg, 0,34 mmoles). Después de 25 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 20 h más. La TLC indicaba que la reacción no había terminado, se añadió más ácido bórico (20,9 mg, 0,34 mmoles) y se agitó la reacción,

## ES 2 328 051 T3

a reflujo durante 4 días más. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un líquido amarillo claro. Se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y agua (20 ml) y se extrajo el material orgánico con éter dietílico (3x40 ml). Se combinaron los extractos, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el éster etílico deseado (0,3340 g, 1,48 mmoles, 91%) como un líquido amarillo claro.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

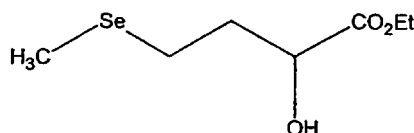
$\delta$  (ppm) = 1,30 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); superposición 2,02 (s, 3H,  $\text{SeCH}_3$ ) y 1,92-2,08 (m, 1H); 2,08-2,22 (m, 1H); 2,59-2,76 (m, 2H); 2,86 (d,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H, OH); superposición 4,25 (q,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) y 4,22-4,32 (m, 1H,  $\alpha$ -H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,54 Hz):

$\delta$  (ppm) = 4,1; 14,2; 20,3; 34,7; 61,9; 69,9; 174,8.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 226 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 23); 181 (8); 153 (7); 131 (40); 123 (9); 109 (23); 103 (27); 85 (21);  $76^{\text{L}}$ (17); 57 (100); 41 (13).

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo/ciclohexano, 50/50 + 1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ): 0,61 (teñido con ácido fosfomolibdico).



### Ejemplo 10

#### Síntesis del D,L-2-hidroxi-4-metilseleno-butirato de isopropilo

A una solución incolora del ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico (0,3284 g, 1,67 mmoles) en etanol absoluto (7 ml), agitada bajo una atmósfera de argón, se le añadió ácido bórico (42,9 mg, 0,69 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3 días. La TLC indicaba que la reacción no había terminado, se añadió más ácido bórico (23,4 mg, 0,38 mmoles) y la reacción se agitó a reflujo, durante 16 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un líquido amarillo claro (0,38 g). Se añadieron bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y agua (20 ml) y se extrajo el material orgánico con éter dietílico (3x30 ml). Se combinaron los extractos, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el éster isopropílico deseado (0,3384 g, 1,41 mmoles, 85%) como un líquido amarillo claro.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

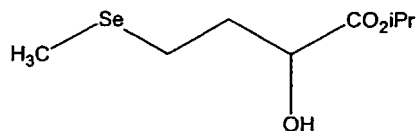
$\delta$  (ppm) = superposición 1,28 [d,  $J = 6\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ] y 1,28 [d,  $J = 6\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]; superposición 2,01 (s, 3H,  $\text{SeCH}_3$ ) y 1,90-2,07 (m, 1H); 2,07-2,21 (m, 1H); 2,57-2,74 (m, 2H); 2,87 (d,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H, OH); 4,21-4,27 (m, 1H,  $\alpha$ -H); 5,10 [septeto,  $J = 6\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ].

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):

$\delta$  (ppm) = 4,2; 20,3; 21,7; 21,8; 34,8; 69,8; 70,0; 174,3.

MS (EI, 70eV):  $m/z$  (%) = 240 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 10); 103 (28); 87 (22); 71 (62); 57 (73); 43 (100).

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo/ciclohexano, 50/50 + 1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ): 0,63 (teñido con ácido fosfomolibdico).



## ES 2 328 051 T3

### Ejemplo 11

#### Síntesis de ácido *D,L*-2-acetoxi-4-metilselenobutírico

5 A una solución incolora del ácido *D,L*-2-hidroxi-4-metilseleno-butírico (0,3222 g, 1,63 mmoles) en diclorometano anhidro (27 ml), agitada bajo una atmósfera de argón, se le añadió anhídrido acético (0,62 ml, 6,57 mmoles) seguido de la adición de una cantidad catalítica de DMAP. Tras 6 h, se añadió más anhídrido acético (0,62 ml, 6,57 mmoles) y se agitó la reacción durante la noche. La TLC indicó que la reacción había terminado, se añadió agua (10 ml) y se eliminó el diclorometano a presión reducida. Se añadió cloruro amónico acuoso saturado (40 ml) y se extrajo el material orgánico con éter dietílico (3x40 ml). Se combinaron los extractos, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para dejar un aceite amarillo claro en bruto (0,2954 g). El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo:ciclohexano (3:7) y TFA al 1% como eluyente para proporcionar el acetato deseado (0,1436 g, 0,64 mmoles, 40%) como un líquido incoloro, y una fracción impura del acetato [0,1068 g, dos manchas por TLC:  $R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo/ciclohexano, 50/50+  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  al 1%): 0,52 y 0,65 y picos adicionales en la  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2,17 (pseudo d); 5,14-5,22 (m)].

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

20  $\delta$  (ppm) = 2,01 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,19-2,27 (m, 2H); 2,54-2,69 (m, 2H); 5,16 (t, J = 6Hz, 1H;  $\alpha$ -H).

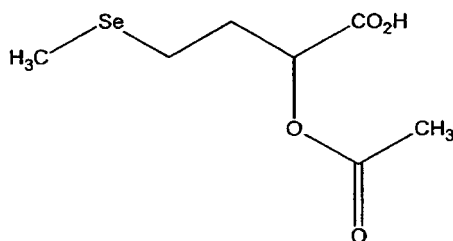
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):

25  $\delta$  (ppm) = 4,1; 19,9; 20,5; 31,4; 71,3; 170,4 y 175,1.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 240 ( $\text{M}^{+}$ , 7); 145 (8); 103 (7); 85 (10); 57 (10); 43 (100).

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo/ciclohexano, 50/50 + 1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ): 0,52 (teñido con ácido fosfomolibdico).

30



45

### Ejemplo 12

#### Síntesis del ácido *D,L*-2-linoleiloxi-4-metilselenobutírico

50 A una solución incolora de ácido linoleico (0,40 ml, 1,28 mmoles) en DMF anhidro (27 ml), agitada bajo una atmósfera de argón, se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,1745 g, 1,29 mmoles) seguido de adición de HCTU (0,5322 g, 1,29 mmoles). Después de 1 h, se añadió una solución del ácido *D,L*-2-hidroxi-4-metilselenobutírico, (0,2545 g, 1,29 mmoles) en DMF anhidro (2,4 ml), seguido de la adición de DIEA (0,44 ml, 2,54 mmoles). Después de 16 h, se consideró que la reacción había terminado. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite naranja (1,827 g). El aceite en bruto se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y éter dietílico (40 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se lavó con más éter dietílico (2 x 40 ml). Se combinaron los extractos etéreos, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar un sólido etéreo blanco en bruto (0,719 g). Se purificó el material en bruto por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (3/7) y TFA al 0,1% como eluyente para proporcionar el linoleato (0,0813 g, 0,18 mmoles, 14%), como un aceite naranja rojizo.

60

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO, 300 MHz):

65  $\delta$  (ppm) = 0,83 (t, J = 7Hz, 3H); 1,16-1,36 (m, 15H); 1,42-1,59 (m, 2H); superposición 1,93 (s, 3H,  $\text{SeCH}_3$ ) y 1,91-2,10 (m, 6H); 2,28-2,36 (m, 2H); 2,47-2,59 (m, 2H); 2,69-2,78 (m, 2H); 4,91 (dd, J = 6Hz y 7Hz, 1H,  $\alpha$ -H); 5,21-5,39 (m, 4H).

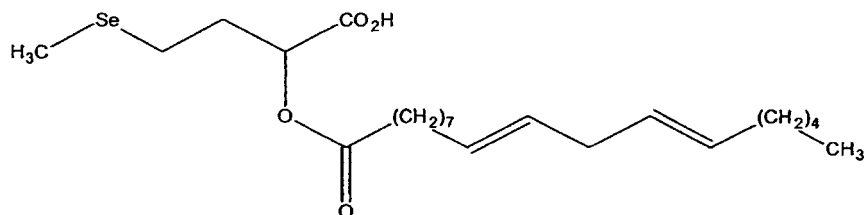
## ES 2 328 051 T3

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO, 75,5 MHz):

$\delta$  (ppm) = 3,4; 13,9; 19,8; 21,9; 24,3; 25,2; 26,6; 28,3; 28,4; 28,7; 28,9; 30,8; 31,1; 33,2; 71,1; 127,7; 129,7; 170,9; 172,4.

MS (IC,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z = 478$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo/ciclohexano, 30/70 + 1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ): 0,53 (tinción con  $\text{KMnO}_4$ ).



### Ejemplo 13

#### *Síntesis del diseleniuro del ácido di-D,L-2-hidroxi-4-butírico*

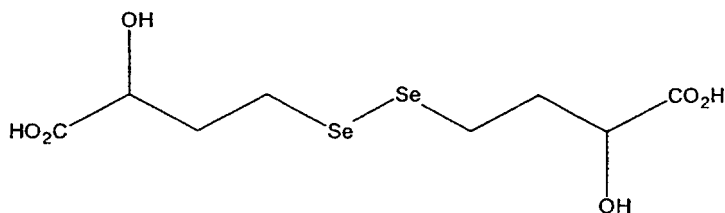
Un matraz seco de fondo redondo de tres bocas, en una atmósfera de argón, se equipó con un termómetro y un condensador y se cargó con selenio (1,3984 g; 17,7 mmoles) y borohidruro sódico (0,4606 g; 12,2 mmoles). Se enfrió el matraz en un baño con hielo y se añadió etanol absoluto (30 ml), además se produjo una reacción exotérmica con barboteo intenso. Después de 15 min., se retiró el baño con hielo y la mezcla en pardo rojiza se desgasificó con argón mediante una aguja. Después de 20 min., se interrumpió la desgasificación y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 2 h a reflujo, se añadió 2-hidroxibutirolactona (1,66 ml, 21,3 mmoles) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 39 h más. La solución naranja se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se enfrió en un baño con hielo, se formó un precipitado amarillo. Se añadió éter dietílico (20 ml) dando como resultado una precipitación adicional. El sólido amarillo se filtró y se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml). Se disolvió el sólido en agua (50 ml), se ajustó el pH de la solución a  $\text{pH} = 10$  utilizando hidróxido sódico acuoso (4 N). Una pequeña cantidad de sólido negro permaneció sin disolver. Se filtró la mezcla, se lavó la parte acuosa con éter dietílico (2 x 20 ml) y se acidificó ( $\text{pH} = 10$ ) utilizando ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo el material orgánico con éter dietílico (6 x 30 ml), se combinaron las fracciones, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el diseleniuro [1,40 g, 65% de pureza aproximadamente 95%] como un aceite amarillo.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):

$\delta$  (ppm) = 1,98-2,22 (m, 2H); 2,82-2,98 (m, 2H); 4,28 (dd,  $J = 4\text{Hz}$  y  $8\text{Hz}$ , 1H;  $\alpha\text{-H}$ ).

Señales adicionales: 1,04 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ); 1,15 (t); 3,43 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ); 4,10 (q).

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo + 1%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ): 0,57 (teñido con ácido fosfomolibdico).



## ES 2 328 051 T3

### Ejemplo 14

#### *Preparación de composiciones según la invención*

5 Se prepararon unas cápsulas con la composición siguiente:

Ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico 0,2 mg

10 Excipientes \* y envoltura \*\* para preparar una capsula de 500 mg

(\* almidón de trigo, lactosa, estearato de magnesio, laurilsulfato sódico,

\*\* gelatina, dióxido de titanio y agentes colorantes).

15

Se prepararon unas cápsulas con la composición siguiente:

20 Ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico 0,05 mg

Excipientes \* y envoltura \*\* para preparar una capsula de 500 mg

(\* almidón de trigo, lactosa, estearato de magnesio, laurilsulfato sódico,

25 \*\* gelatina, dióxido de titanio y agentes colorantes).

30 Se prepararon unas cápsulas con la composición siguiente:

Ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico 0,1 mg

35 Excipientes \* y envoltura \*\* para preparar una capsula de 500 mg

(\* almidón de trigo, lactosa, estearato de magnesio, esencia,

\*\* gelatina, dióxido de titanio y agentes colorantes).

40

Se prepararon unas cápsulas con la composición siguiente:

45 L-2-hidroxi-4-metilselenobutirato de dicitclohexil amonio 0,15 mg

Excipientes \* para preparar una capsula de 1 g

(\* almidón de trigo, talco, estearato de magnesio).

50

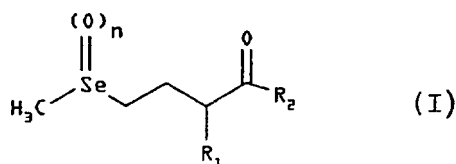
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de organoselenio de fórmula general (I):



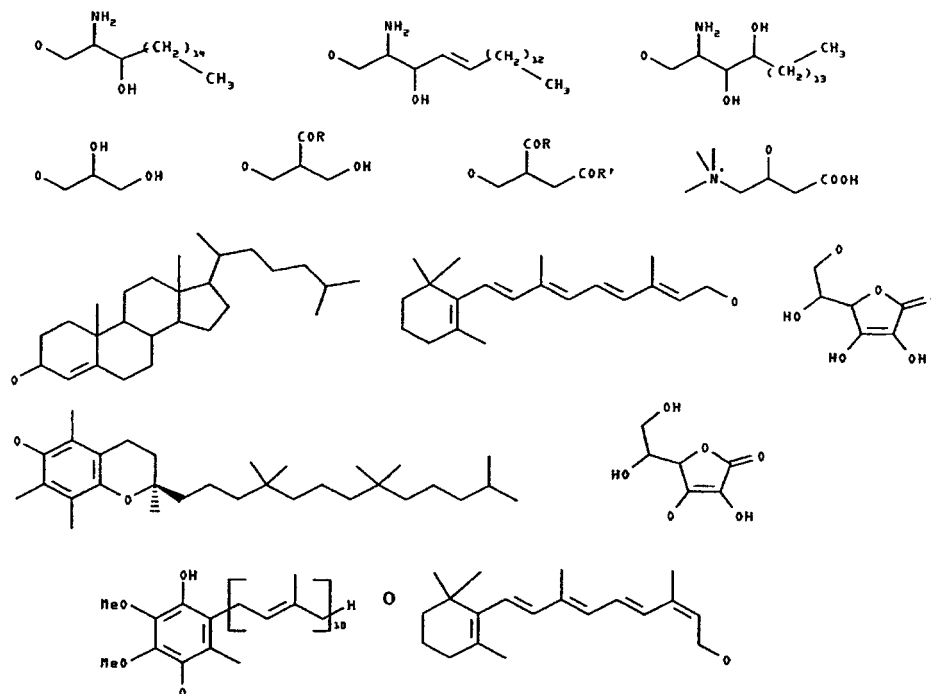
20 en la que

n=0, 1 ó 2,

25  $R_1 = OH, OCOR_3, OPO_3H_2, OPO(OR_4)(OR_5)$  u  $OR_6,$

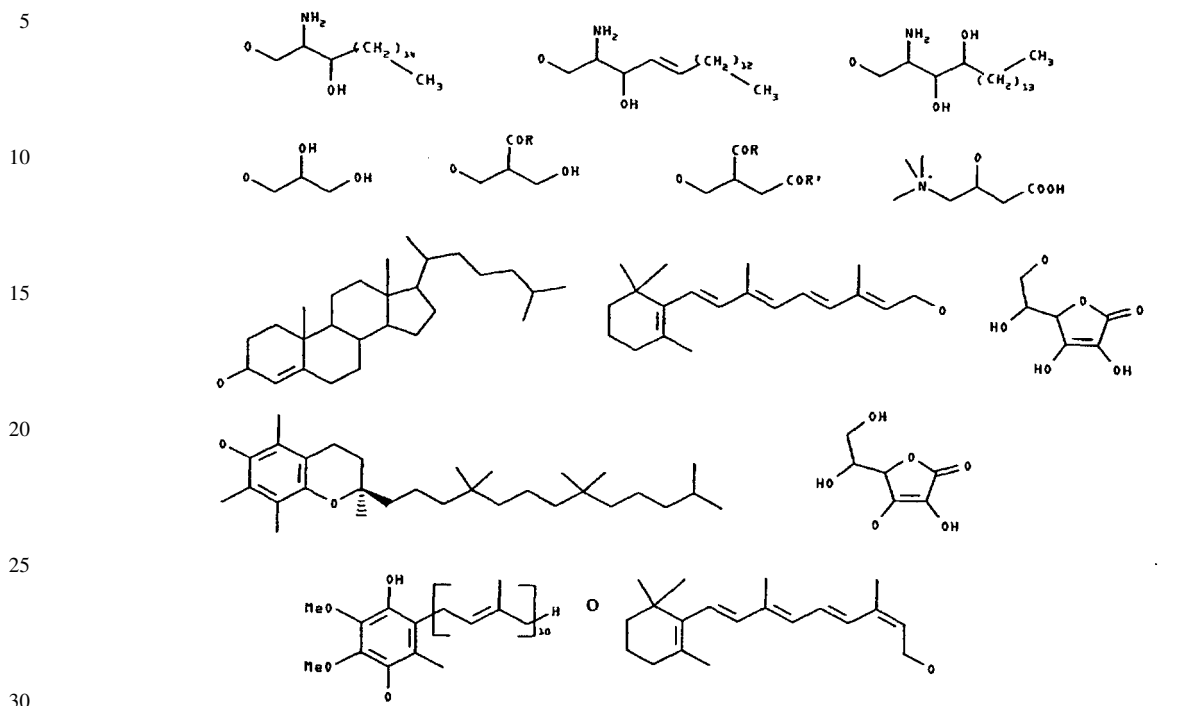
$R_2 = OH, R_3,$  o  $NHR_7,$

30  $R_3 =$  alcoxilo ( $C_1-C_{26}$ ), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a y 6b, S-cisteinilo o S-glutationilo, o

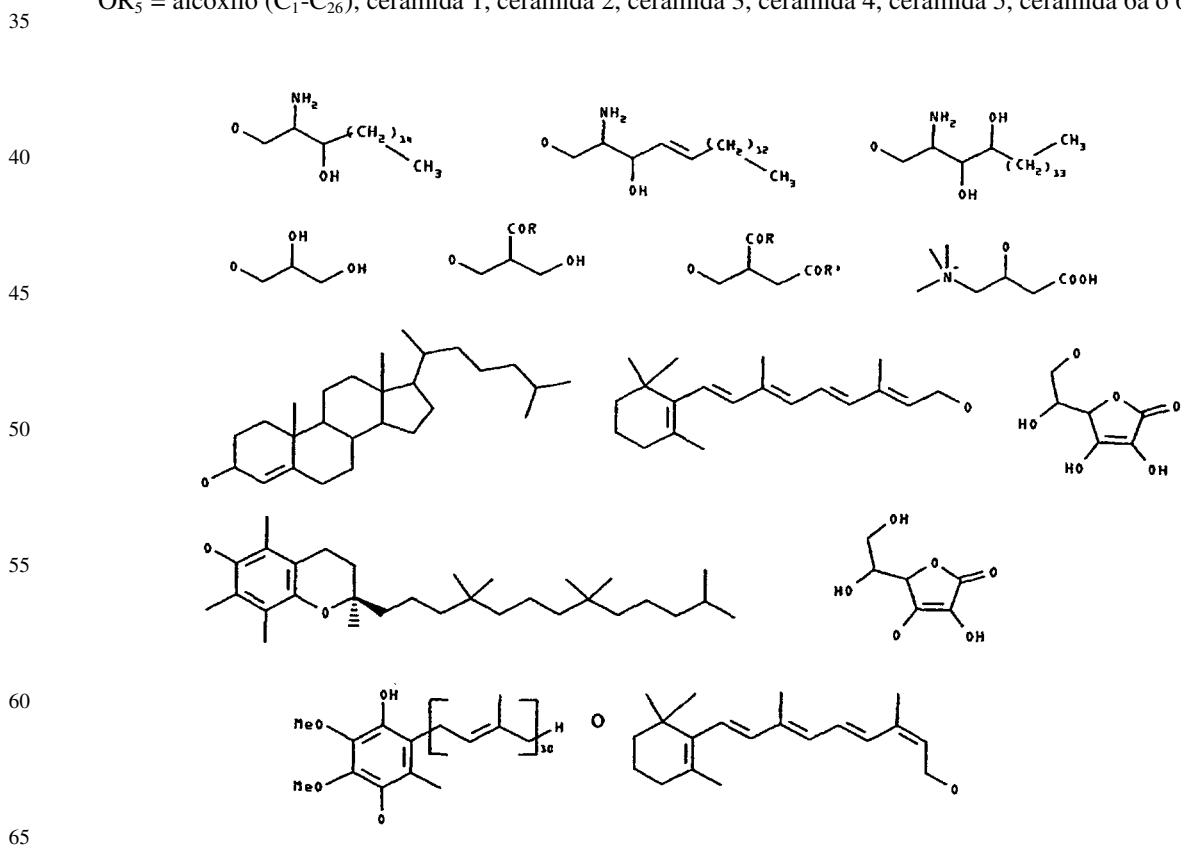


# ES 2 328 051 T3

OR<sub>4</sub> = alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>26</sub>), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a o 6b,



OR<sub>5</sub> = alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>26</sub>), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a o 6b,



## ES 2 328 051 T3

OR<sub>6</sub> = piruvato, lactato, citrato, fumarato, maleato, miristato, palmitato, estearato, palmitoleato, oleato, linoleato, ácidos grasos naturales o retinoato 13-cis,

R<sub>7</sub> = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>26</sub>), aminoácidos naturales o aminas naturales,

entendiéndose que cuando n = 1 y R<sub>2</sub> = OH, entonces R<sub>1</sub> no puede ser OH,

en sus diferentes formas que incluyen los isómeros de posición, los isómeros geométricos, los estereoisómeros, los diastereoisómeros y los enantiómeros, considerados separadamente o mezclados, y todos los oligómeros y los polímeros lineales o ramificados, acíclicos o cíclicos, y

sus sales ácidas o básicas farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque n es 0.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque R<sub>1</sub> representa OH, OCOR<sub>3</sub>, OR<sub>6</sub>, siendo R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> tal como se definen en la reivindicación 1.

4. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque R<sub>1</sub> es OH.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque R<sub>2</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por OH, NHR<sub>7</sub>, glicerilo, monoacilglicerilo, diacilglicerilo, coenzima Q, retinoilo, colesterilo, alfa-tocoferilo, carnitinoilo, esfinganina, esfingosina, fitoesfingosina, ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a y 6b, ascorbato, S-cisteinilo, S-glutationilo, siendo R<sub>7</sub> tal como se definió en la reivindicación 1.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque R<sub>2</sub> representa OH.

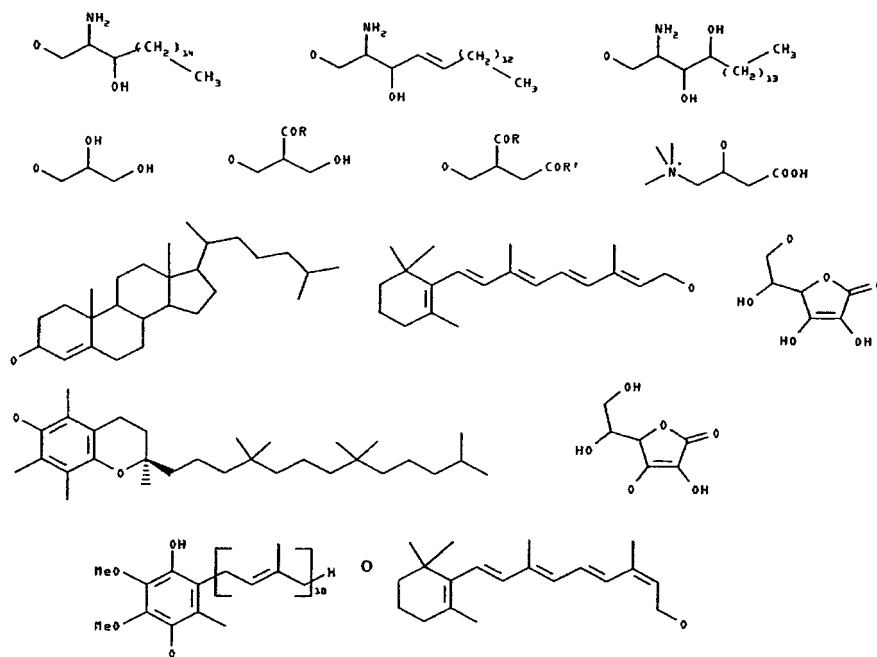
7. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula (I'), correspondiente a la fórmula general (I) en la que:

n=0, 1 ó 2,

R<sub>1</sub> = OCOR<sub>3</sub>, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OPO(OR<sub>4</sub>)(OR<sub>5</sub>) u OR<sub>6</sub>,

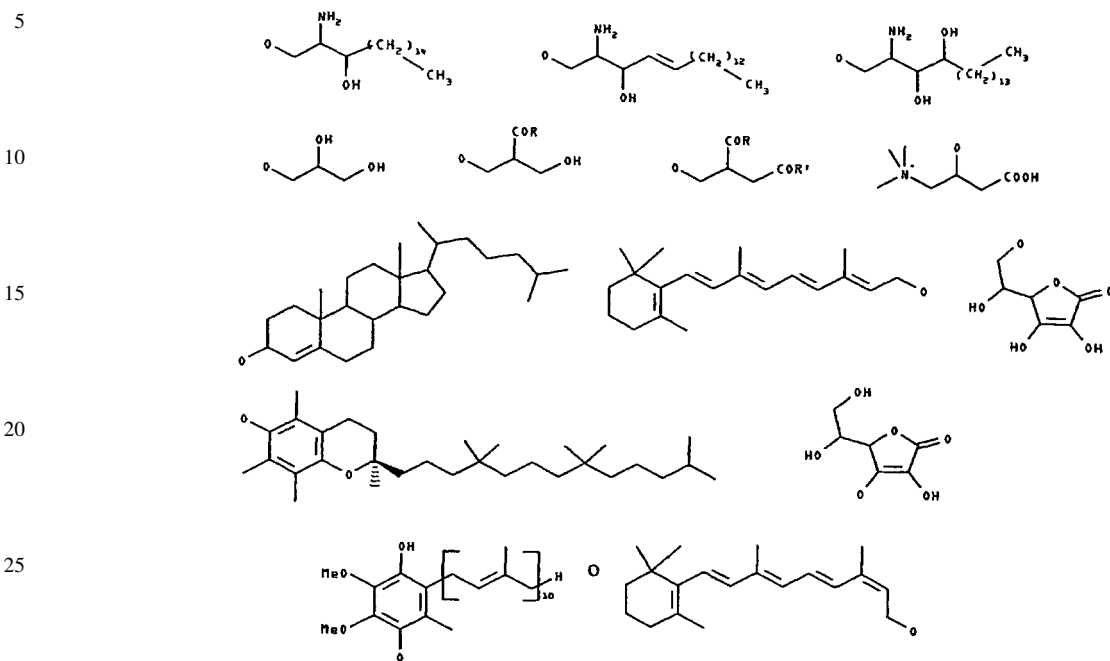
R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub>, o NHR<sub>7</sub>,

R<sub>3</sub> = ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a y 6b, S-cisteinilo, o S-glutationilo,

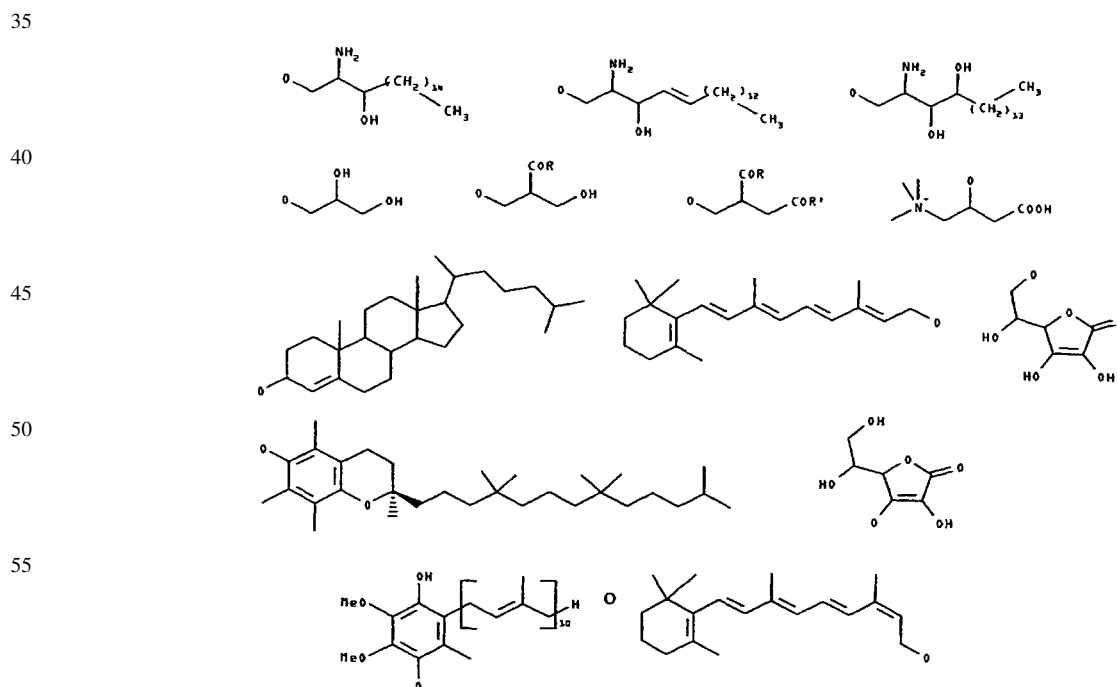


# ES 2 328 051 T3

OR<sub>4</sub> = alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>26</sub>), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a o 6b,



OR<sub>5</sub> = alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>26</sub>), ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 4, ceramida 5, ceramida 6a o 6b,



OR<sub>6</sub> = piruvato, lactato, citrato, fumarato, maleato, miristato, palmitato, estearato, palmitoleato, oleato, linoleato, ácidos grasos naturales o retinoato 13-cis,

R<sub>7</sub> = H, alquilo, aminoácidos naturales o aminas naturales.

## ES 2 328 051 T3

8. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula (I'), correspondiente a la fórmula general (I) en la que:

$n = 0, 1, \text{ ó } 2,$

5  $R_1 = \text{OH},$

$R_2 = \text{OH}, \text{ o } R_3,$

10  $R_3 = \text{alcoxilo (C}_1\text{-C}_{26}\text{)},$

entendiéndose que cuando  $n = 1$  y  $R_1 = \text{OH}$ , entonces  $R_2$  no puede ser OH.

9. Compuesto cualquiera de entre los compuestos de fórmula general I, como se ha definido en la reivindicación 1, con la denominación siguiente:

15

- ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico,

- ácido D-2-hidroxi-4-metilselenobutírico,

20

- ácido DL-2-hidroxi-4-metilselenobutírico,

- L-2-hidroxi-4-metilselenobutirato de dicitlohexilamonio.

25

10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de sales de sodio, calcio o magnesio.

11. Procedimiento para la preparación de compuestos de organoselenio de fórmula general (I), como se ha definido en la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende por lo menos una de las etapas siguientes:

30

1) la reacción de (D,L)-2- $R_1$ -butirolactona o uno de sus enantiómeros (D o L), en la que  $R_1$  es tal como se definió en la reivindicación 1;

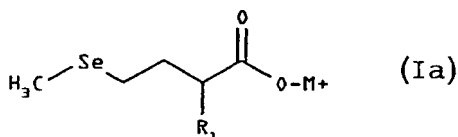
- con una sal alcalina de metilselenoato de fórmula (IIa)

35



en la que M representa un átomo de un metal alcalino, para obtener un compuesto de fórmula (Ia) en forma de una sal alcalina:

40



45

en la que M y  $R_1$  son como se definieron anteriormente;

50

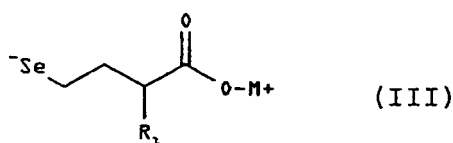
- o con un reactivo alcalino de selenio de fórmula (IIb)



55

en la M representa un átomo de un metal alcalino, para obtener un compuesto de fórmula (III) en forma de una sal alcalina:

60



65

en la que M y  $R_1$  son como se definieron anteriormente;



## ES 2 328 051 T3

2) si se desea una o incluso varias reacciones o series de reacciones descritas a continuación:

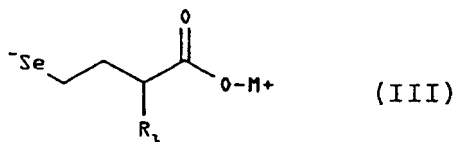
- acidificación del medio de reacción para obtener el ácido correspondiente a la fórmula (I);
- esterificación del ácido de fórmula (I) o su sal alcalina de fórmula (Ia) con un alcohol o un haluro de alquilo para obtener el compuesto de fórmula general (I) en la que  $R_2 = R_3$  es como se definió anteriormente;
- amidación del ácido de fórmula (I) o su sal alcalina de fórmula (Ia) con una amina apropiada de fórmula  $R_7NH_2$ , en la que  $R_7$  es como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula general (I) en la que  $R_2 = NHR_7$  es como se definió anteriormente;
- esterificación, cuando  $R_1=OH$ , de la función hidroxilo mediante un ácido apropiado para obtener el compuesto de fórmula general (I) en la que  $R_1$  es diferente del grupo OH;
- oxidación que conduce al selenóxido o al derivado de selenona para obtener el compuesto de fórmula general (I) en la que n es igual a 1 ó 2;
- salificación de un ácido o una base.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el reactivo nucleófilo de selenio es:

- \* una sal selenolato de metilo que posiblemente se genera *in situ*;
- \* o producida a partir del selenio metálico Se(O) y una sal de alquilo en un disolvente aprótico, por ejemplo tal como el tetrahidrofurano (THF);
- \* o a partir de un diseleniuro de dimetilo  $(CH_3Se)_2$  en presencia de un agente reductor, por ejemplo tal como el borohidruro sódico en un disolvente aprótico por ejemplo tal como THF;
- \* o una sal selenocianato tal como el selenocianato potásico que puede generarse *in situ*;
- \* o de selenio metálico Se(O) y una sal cianuro por ejemplo tal como el cianuro potásico,
- \* o añadida al medio como tal,
- \* o una sal seleniuro o diseleniuro por ejemplo tal como seleniuro o diseleniuro de sodio o de litio,
- \* o una sal selenosulfato por ejemplo tal como selenosulfato sódico.

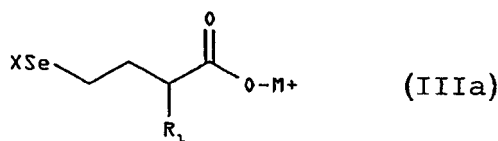
13. Procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, **caracterizado** porque el reactivo de selenio nucleófilo es el selenoato de metil-litio o el selenocianato potásico.

14. Nuevos compuestos industriales, que son los compuestos de fórmula



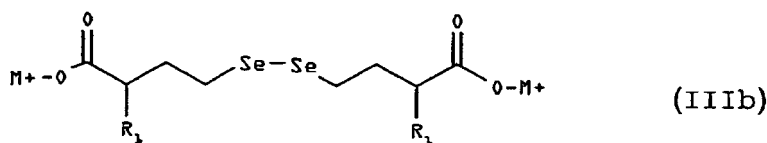
en la que M y  $R_1$  son como se definen en las reivindicaciones 11 y 1;

los compuestos de fórmula:



en la que M y  $R_1$  y X son como se definen en las reivindicaciones 11 y 1;

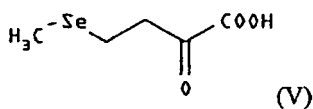
los compuestos de fórmula:



15 en la que M y R<sub>1</sub> son como se definen en las reivindicaciones 11 y 1.

15. Procedimiento para la preparación de L-(+)-selenometionina a partir del ácido 2-hidroxi-4-metilseleno-butírico de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales alcalinas de fórmula (Inmunoanálisis), **caracterizado** porque comprende las etapas esenciales siguientes:

- 20
- 1) oxidación del ácido 2-hidroxi-4-metilseleno-butírico de fórmula (I) o una de sus sales alcalinas de fórmula (Ia), por una enzima de tipo óxido-reductasa en un tampón con pH neutro o por un procedimiento químico basado en la acción por un reactivo de oxidación apropiado para obtener un cetó-ácido correspondiente de fórmula (V);
- 25



- 35
- 2) transaminación del compuesto de fórmula (V) bien por un procedimiento enzimático utilizando una transaminasa, o químicamente en condiciones de aminación reductora para obtener L-(+)-selenometionina.

16. Compuestos de fórmula general (I) tal como se define en la reivindicación 1, y sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables, para su utilización como fuente de selenometionina, particularmente L-(+)-selenometionina, y/o selenio en humanos o animales.

40

17. Compuestos según la reivindicación 16, **caracterizado** porque están definidos en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10.

18. Compuestos según la reivindicación 16 ó 17, **caracterizados** porque se presentan en forma de complementos o aditivos alimentarios para alimento humano o animal.

45

19. Compuestos según la reivindicación 16 ó 17, **caracterizados** porque se presentan en forma de complementos o aditivos alimentarios para productos cosméticos.

50

20. Compuestos según la reivindicación 19, **caracterizados** porque corresponden a la fórmula general (I') tal como se define en la reivindicación 7.

21. Compuestos según la reivindicación 16 ó 17, **caracterizados** porque se presentan en forma de fármacos.

55

22. Compuestos según la reivindicación 21, **caracterizados** porque corresponden a la fórmula general (I') tal como se define en la reivindicación 7.

23. Compuestos según la reivindicación 18, **caracterizados** porque pertenecen a la fórmula general (I'') tal como se define en la reivindicación 8.

60

24. Composiciones nutricionales que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como constituyente activo o aditivo.

25. Composiciones nutricionales que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I'') tal como se define en la reivindicación 8 o por lo menos una de sus sales de sodio, calcio o magnesio, como constituyente activo o aditivo.

65

## ES 2 328 051 T3

26. Composiciones cosméticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como constituyente activo o aditivo.

5 27. Composiciones cosméticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I') tal como se define en la reivindicación 7, como constituyente activo o aditivo.

28. Composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como constituyente activo o aditivo.

10 29. Composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I') tal como se define en la reivindicación 7, como constituyente activo o aditivo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura que ilustra el procedimiento de la invención  
partiendo de 2-hidroxibutirolactona

