

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 360**

51 Int. Cl.:

**C07C 391/00** (2006.01)

**A23L 1/304** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2007 E 07821927 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2089405**

54 Título: **Procedimiento de preparación del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico, solo o en mezcla con su análogo azufrado, así como sus utilizaciones en nutrición, en particular en nutrición animal**

30 Prioridad:

**27.10.2006 FR 0609451**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**27.03.2013**

73 Titular/es:

**TETRAHEDRON (100.0%)  
4 BIS, ALLEE CHARLES V  
94300 VINCENNES, FR**

72 Inventor/es:

**ERDELMEIER, IRÈNE y  
MOUTET, MARC**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 399 360 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

Procedimiento de preparación del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico, solo o en mezcla con su análogo azufrado, así como sus utilidades en nutrición, en particular en nutrición animal.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico, solo o en mezcla con su análogo azufrado, así como a sus utilidades en nutrición, en particular en nutrición animal.

El selenio es un micro-nutriente esencial para los mamíferos y en particular para el ser humano. Participa, en forma de L(+)-selenocisteína o de L(+)-selenometionina, en la biosíntesis de las selenoproteínas tales como la glutatión peroxidasa, la tioredoxina reductasa y la selenoproteína P. Según la FDA-RDAs, las necesidades diarias en selenio, en el ser humano, varían de 10-30  $\mu\text{g}$  para el niño a 40-70  $\mu\text{g}$  para el adolescente-adulto, siendo estos porcentajes particularmente elevados en la mujer durante el embarazo (65  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) y durante la lactancia (75  $\mu\text{g}/\text{día}$ ). La complementación en L(+)-selenometionina (2,7  $\mu\text{moles}$  de equivalente selenio) en la mujer que amamanta aumenta sustancialmente la concentración en selenio en su leche.

En un cierto número de situaciones tales como las carencias, enfermedades o exposición a radiaciones, una complementación alimenticia en selenio ha resultado ser muy beneficiosa. Es así muy particularmente en el caso de niños que padecen enfermedades genéticas, tales como la fenilcetonuria o la hiperfenilalaninemia, que están sometidos a dietas alimenticias con bajo porcentaje de proteínas. En otro campo, asociado a vitaminas, el selenio en forma orgánica tal como la L(+)-selenometionina tiene unos efectos protectores frente a radiaciones UV en el ser humano. Por último, la L(+)-selenometionina protege de los efectos biológicos deletéreos de las radiaciones ionizantes de alta energía.

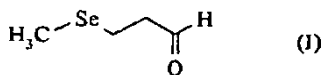
Una solicitud de patente francesa a nombre de la solicitante (FR 2 873 376) se refiere por primera vez al ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico y a sus derivados así como a sus síntesis. Por otra parte, su análogo azufrado, el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico, también denominado metionina líquida, es conocido como precursor de la metionina para la alimentación animal (WO 9636598). Se fabrica industrialmente para esta aplicación a escala de varios centenares de miles de toneladas por año.

El ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico, precursor de la L-selenometionina, así como el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico, precursor de la L-metionina, son por lo tanto unos compuestos de interés principal en nutrición animal. Es importante por lo tanto poder disponer de procedimientos de síntesis fácilmente industrializables, es decir que puedan ser realizados a gran escala, de la manera más simple posible, cuya realización y coste no representen un hándicap importante.

La solicitante ha puesto a punto un procedimiento de síntesis que responde a estos criterios, y que presenta numerosas ventajas sobre los procedimientos que ya existen.

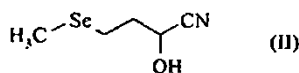
Así, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico, caracterizado porque comprende las etapas de:

- \* hacer reaccionar el 3-metilselenopropionaldehído de fórmula (I):

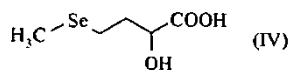


con un cianuro alcalino de fórmula  $\text{M}^+\text{CN}^-$ , preferentemente en presencia de una sal alcalina de bisulfito de fórmula  $\text{M}^+\text{HSO}_3^-$ , representando M un átomo de metal alcalino, en un disolvente prótico polar,

para conducir al 2-hidroxi-4-metilselenobutironitrilo, compuesto de fórmula (II):

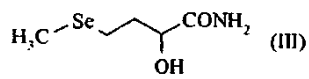


- \* compuesto de fórmula (II) que se hidroliza en medio ácido fuerte concentrado, en caliente, en un disolvente prótico polar, para conducir al compuesto esperado de fórmula (IV):



que puede eventualmente ser transformado en una de sus sales después de la adición con una base fisiológicamente aceptable.

5 En una variante del procedimiento descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (II) se hidroliza en medio ácido sulfúrico concentrado en caliente, en un disolvente prótico polar, para conducir a un compuesto de fórmula (III):



10 compuesto de fórmula (III) que es hidrolizado a su vez en medio ácido fuerte concentrado en caliente, para conducir al compuesto de fórmula (IV).

Según una forma de realización ventajosa del procedimiento según la invención, el reactivo cianuro alcalino se selecciona de entre el cianuro de sodio, el cianuro de potasio, y el cianuro de litio.

15 Se opera dentro de un disolvente polar prótico tal como por ejemplo el agua.

Las reacciones subsecuentes, que permiten transformar el compuesto de fórmula (IV) en sus sales correspondientes, se efectúan en condiciones habituales, conocidas por el experto en la materia.

20 El procedimiento según la presente invención presenta la ventaja de no recurrir a unos reactivos complejos tales como los compuestos organometálicos, ni a unos agentes tóxicos tales como los agentes alquilantes, como en los procedimientos de la técnica anterior (FR 2 573 376). Además, se puede realizar a gran escala, en unos disolventes no tóxicos como por ejemplo el agua. Además del aspecto factible, estas ventajas reducen también considerablemente los costes de realización.

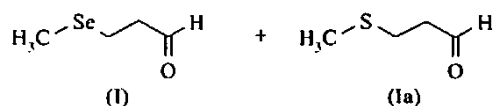
25 El compuesto de fórmula (I) que se utiliza como sustrato para la realización del procedimiento de la invención es conocido, y su obtención se describe en particular en la publicación Synthesis, 1988, páginas 616-619.

30 El interés del análogo azufrado del compuesto de fórmula (IV) anterior, el ácido 2-hidroxi-4-metilbutírico es ampliamente conocido (véase anteriormente), en particular en el mismo campo de la nutrición. La administración simultánea de este compuesto y del compuesto de fórmula (IV) presenta una ventaja indiscutible en términos de realización y de eficacia. Con el fin de satisfacer las necesidades de una industrialización, es importante poder disponer de manera sencilla de estos dos compuestos en mezcla, y además con un control sobre la proporción relativa de estos dos derivados entre sí. Su administración, simultánea o de manera separada, en el seno de formulaciones en unas proporciones definidas presenta asimismo una ventaja importante.

35 La solicitante ha demostrado que el procedimiento de preparación según la presente invención, y descrito anteriormente, se puede utilizar para conducir a una mezcla de dos compuestos azufrado y seleniado de manera simultánea, lo cual mejora considerablemente la productividad industrial.

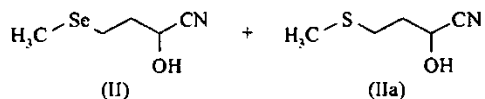
40 Así, en un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico y de ácido 2-hidroxi-4-metilbutírico, en proporciones definidas, caracterizado porque comprende las etapas de:

45 \* hacer reaccionar una mezcla de 3-metilselenopropionaldehído de fórmula (I), y de 3-metilpropionaldehído de fórmula (Ia):

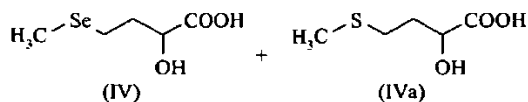


50 con un cianuro alcalino de fórmula  $\text{M}^+\text{CN}^-$ , preferentemente en presencia de una sal alcalina de bisulfito de fórmula  $\text{M}^+\text{HSO}_3^-$ , representando M un átomo de metal alcalino, en un disolvente prótico polar,

55 para conducir a la mezcla del 2-hidroxi-4-metilselenobutironitrilo de fórmula (II) y del 2-hidroxi-4-metilbutironitrilo de fórmula (IIa):



\* que por hidrólisis en medio ácido fuerte concentrado, en caliente, en un disolvente prótico polar, conduce a la mezcla de los dos compuestos, compuesto esperado de fórmula (IV) y (IVa):



5

que pueden eventualmente ser transformados en una mezcla de sus sales después de la adición con una base fisiológicamente aceptable,

10 entendiéndose que las proporciones relativas de los dos compuestos (IV) y (IVa) están fijadas a partir del inicio del procedimiento, por las cantidades relativas de los compuestos (I) y (Ia), y se conservan a lo largo de dicho procedimiento de preparación.

15 En un aspecto ventajoso, el reactivo cianuro alcalino se selecciona de entre el cianuro de sodio, el cianuro de potasio, y el cianuro de litio.

Se opera en el seno de un disolvente polar prótico tal como por ejemplo el agua.

20 En el procedimiento de la invención tal como se ha descrito anteriormente, la proporción relativa de los dos compuestos de fórmula (IV) y (IVa) está controlada y es modulable en función de la aplicación prevista. En particular, la relación entre el compuesto (IV) y el compuesto (IVa) varía entre el 0,01% y el 1,0% en peso, y preferentemente entre el 0,05% y el 0,5% en peso.

25 La obtención simultánea de los compuestos de fórmulas (IV) y (IVa), precursores de selenometionina y de metionina, respectivamente, permite considerar también la preparación de composiciones que contienen esta mezcla, ya que su manipulación se encuentra simplificada.

30 Así, la presente invención tiene asimismo por objeto una composición, en particular una composición nutricional que comprende, a título de principio activo, una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico de fórmula (IV) y de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico de fórmula (IVa) y un medio fisiológicamente aceptable. La relación entre el compuesto (IV) y el compuesto (IVa) estará comprendida en particular entre el 0,01% y el 1,0% en peso, y preferentemente entre el 0,05% y el 0,5% en peso.

35 Por medio fisiológicamente aceptable en el sentido de la presente invención, se entiende un medio seleccionado en particular de entre:

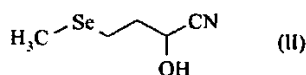
- \* una disolución acuosa, alcohólica o un aceite,
- \* una emulsión agua/aceite o aceite/agua, una microemulsión,
- 40 \* un gel acuoso,
- \* una dispersión de vesículas, microcápsulas, micro- o nano-partículas,
- 45 \* un medio sólido compuesto por uno o varios aditivos y/o excipientes que se pueden seleccionar de entre unas vitaminas, unos antioxidantes naturales, unas sales minerales, unos mono-, di- o polisacáridos, en particular el ácido fólico, las vitaminas B<sub>6</sub>, E o C, lactosa, almidón. Este medio sólido compuesto por uno o varios aditivos y/o excipientes tales como se han definido anteriormente, y que comprenden por lo menos uno de los compuestos de fórmula general (I), se puede formular en forma de una cápsula blanda, de un comprimido o
- 50 de un polvo. Las cantidades de los diferentes constituyentes de estas composiciones, diferentes del compuesto de fórmula (IV) y (IVa), son las utilizadas habitualmente para las aplicaciones citadas.

55 A título de ejemplos no limitativos dados simplemente a título de ilustración y que no sabrían por lo tanto, de ninguna manera, limitar el alcance de la invención, estos medios pueden ser unos líquidos nutricionales tales como, por ejemplo leche alimenticia, zumos de frutas, siropes, pero también leche para lactantes o una disolución parenteral, sal de mesa o, de manera general, cualquier alimento complementado de manera controlada con selenio.

La invención se refiere asimismo a la utilización de una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico de fórmula (IV) y de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico de fórmula (IVa), como ingrediente, complemento o aditivo alimenticio.

60

El compuesto 2-hidroxi-4-metilselenobutironitrilo de fórmula (II):



es nuevo, y a este respecto forma parte de la invención, al igual que sus enantiómeros.

5 En el sentido de la presente invención, a título de base fisiológicamente aceptable, se pueden citar, de manera no limitativa, las bases minerales tales como los hidróxidos de sodio, de litio, de calcio, de potasio, de magnesio, de amonio, o de zinc, los carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como los carbonatos y bicarbonatos de sodio, de litio, de calcio, de potasio, de magnesio, de amonio o de zinc, o unas bases orgánicas como la metilamina, la propilamina, la trimetilamina, la dimetilamina, la trietilamina, la N,N-dimetiletanolamina, el tris(hidroximetil)aminoetano, la etanolamina, la piridina, la picolina, la dicitohexilamina, la morfolina, la proceína, la lisina, la arginina, la histidina, la N-metilglucamina, o también sus sales de fosfonio tales como las sales de alquilfosfonio, las sales de arilfosfonio, las sales de arilalquilfosfonio, los alquenilarilfosfonio, o las sales de amonio cuaternarias tales como las sales de tetra-n-butilamonio.

15 El compuesto de fórmula (II) se utiliza en el marco de la presente invención como intermediario de síntesis en la obtención del compuesto de fórmula (IV), que se puede convertir en selenometionina. Por consiguiente, la invención tiene asimismo por objeto la utilización del compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente, o de sus enantiómeros, como fuentes de selenometionina, y/o de selenio en el ser humano o en el animal.

20 Por ello, se entiende en particular la utilización de dicho compuesto de fórmula (II) como:

- precursores de L-(+)-selenometionina o bien directamente, o bien después de la hidrólisis enzimática, de la oxidación y de la transaminación *in vivo*;

25 o como:

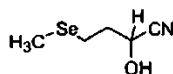
- fuentes de selenio, con el objetivo de paliar una carencia parcial o total en selenio;

o como

30 - ingredientes, complementos o aditivos alimenticios para la fabricación de composiciones nutricionales para la alimentación animal (más particularmente los bovinos, los ovinos, los porcinos, los caballos, los perros y los gatos, así como las aves).

35 Los ejemplos siguientes se proporcionan simplemente a título ilustrativo y no limitan de ninguna manera el alcance de la invención.

#### Ejemplo 1: Preparación del 2-hidroxi-4-(metilseleno)butironitrilo



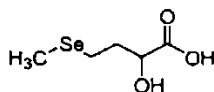
40 Se añaden 468 mg (3,1 mmoles) del 3-metilselenopropionaldehído (R. Dieden y L. Hevesi, Synthesis 1988, 616-619) a una disolución de 291 mg (2,8 mmoles) de bisulfito de sodio en 1,2 ml de agua. La mezcla se agita vigorosamente durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 155 mg (3,16 mmoles) de cianuro de sodio.

45 Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden 5 ml de diclorometano, y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae una segunda vez con 5 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, y después del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), de la filtración y de la evaporación, se obtiene el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro, que se puede utilizar tal cual en la etapa siguiente.

50 R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, ciclohexano/acetato de etilo, 50/50): 0,22.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 2,06 (s, 3H); 2,27 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 3,20 (sl, 1H, OH); 4,74 (t, J=8 Hz, α-H).

55 MS (IE, 70eV): m/z (%) = 179 (80, M<sup>+</sup>); 164 (90); 153 (100); 123 (50); 109 (80).

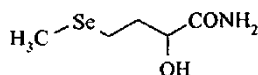
**Ejemplo 2: Preparación del ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico mediante hidrólisis del 2-hidroxi-4-(metilseleno)butironitrilo**

5 Se añaden 390 mg (2,1 mmoles) del compuesto descrito en el ejemplo 1, a una mezcla de 1,7 ml de ácido clorhídrico concentrado y 3,6 ml de agua. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 6 horas, y después se agita durante 14 horas a temperatura ambiente. A continuación, se extrae la fase acuosa con 3x10 ml de terbutilmetiléter. Después del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), de la filtración y de la evaporación, se obtiene el compuesto deseado en forma de un

10 aceite, que cristaliza en frío.

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

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 2,02 (s, 3H, SeCH<sub>3</sub>); 2,08 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,70 (m (sim.), 2H); 4,41 (dd, J = 8 Hz, J = 4 Hz, 1H, α-H).

**Ejemplo 3: Preparación de la amida del ácido D,L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico**

20 Se añaden 262 mg (1,47 mmoles) del 2-hidroxi-4-(metilseleno)-butironitrilo descrito en el ejemplo 1, a una mezcla de 0,13 ml de agua y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta a 45°C durante 2 horas, después se añaden 5 ml de agua y 5 ml de diclorometano. La fase orgánica se decanta, y se extrae la fase acuosa una segunda vez con 5 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, y después del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), de la filtración y de

25 la evaporación, se obtienen 48 mg del compuesto deseado en forma de un aceite incoloro viscoso.

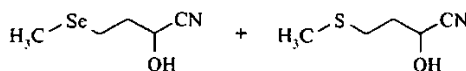
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, diclorometano/metanol, 90/10): 0,13.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 2,06 (s, 3H, SeCH<sub>3</sub>); 2,08 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,75 (m (sim.), 2H); 3,25 (sl, 1H, OH); 4,36 (dd, J = 8 Hz, J = 4 Hz, 1H, α-H); 5,5 (sl, 1H, NH<sub>2</sub>); 6,5 (sl, 1 H, NH<sub>2</sub>).

MS (IC, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 215 (40, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>); 198 (100, M+H<sup>+</sup>); 181 (20); 102 (25).

**Ejemplo 4: Preparación de una mezcla según la invención**

35 *Etapas A: Preparación de la mezcla del 2-hidroxi-4-(metiltio)-butironitrilo y del 2-hidroxi-4-(metilseleno)butironitrilo*

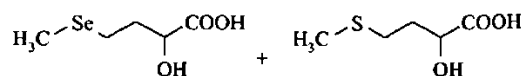


40 Se añaden 120 mg (0,8 mmoles) de 3-metilseleno-propionaldehído (R. Dieden y L. Hevesi, Synthesis 1988, 616-619) y 273 mg (2,5 mmoles) del 3-metiltio-propionaldehído a una disolución de 312 mg (3 mmoles) de bisulfito de sodio en 1,2 ml de agua. La mezcla se agita vigorosamente durante 10 minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 164 mg (3,3 mmoles) de cianuro de sodio. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden 5 ml de diclorometano, y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae una segunda vez con 5 ml

45 de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, y después del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), de la filtración y de la evaporación, se obtiene la mezcla de 2-hidroxi-4-(metiltio)- y (metilseleno)butironitrilo, en unas proporciones 3:1, en forma de un aceite amarillento, que se puede utilizar tal cual en la etapa siguiente.

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 2,06 (s, SeCH<sub>3</sub>); 2,16 (s, SCH<sub>3</sub>); 2,10-2,35 (m); 2,50-2,65 (m); 2,64-2,90 (m); 3,20 (s1, OH); 4,74 (t, J = 8 Hz, 2-H, compuesto Se); 4,76 (t, J = 8 Hz, 2-H, compuesto S).

Etapa B: Preparación de la mezcla del ácido D,L-hidroxi-4-metilselenobutírico y del ácido D,L-2-hidroxi-4-metiltiobutírico:



5 Se añaden 105 mg del producto descrito en la etapa A a una mezcla de 0,6 ml de ácido clorhídrico concentrado y 1,3 ml de agua. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 5 horas, y después se extrae la fase acuosa con 2x10 ml de terbutilmetiléter. Después del secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), de la filtración y de la evaporación, se obtiene la mezcla de los ácidos 2-hidroxi-4-(metiltio)- y (metilseleno)butírico en unas proporciones 3:1, en forma de un aceite amarillo.

10

ES (LC-MS) :  $t_R = 1,69 \text{ min.}: 148,9 \text{ (M[C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S]}\cdot\text{H}^+)$ ;  
 $t_R = 2,24 \text{ min.}: 196,8 \text{ (M[C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Se]}\cdot\text{H}^+)$ ;

### Ejemplo 5: Preparación de composiciones según la invención

**Ejemplo 5.A:** Se han preparado de manera clásica unas cápsulas blandas según la composición siguiente:

15

Ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico	0,2 mg
Ácido L-2-hidroxi-4-metiltiobutírico	200 mg
Excipientes* y revestimiento **	csp una cápsula blanda de 1000 mg

(\* almidón de maíz, lactosa, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, \*\* gelatina, dióxido de titanio, colorantes).

**Ejemplo 5.B:** Se han preparado de manera clásica unas cápsulas blandas según la composición siguiente:

Ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico	0,05 mg
Ácido L-2-hidroxi-4-metiltiobutírico	50 mg
Excipientes* y revestimiento**	csp una cápsula blanda de 1000 mg

(\* almidón de maíz, lactosa, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, \*\* gelatina, dióxido de titanio, colorantes).

20 **Ejemplo 5.C:** Se han preparado de manera clásica unas disoluciones acuosas según la composición siguiente:

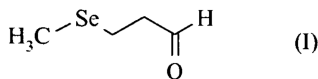
Ácido L-2-hidroxi-4-metilselenobutírico	10 mg
Ácido L-2-hidroxi-4-metiltiobutírico	10 g
Agua	csp 1000 ml

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico, caracterizado porque comprende las etapas de:

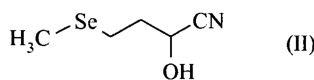
5

- reacción del 3-metilselenopropionaldehído de fórmula (I):



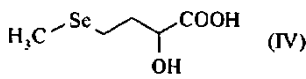
10 con un cianuro alcalino de fórmula  $\text{M}^+\text{CN}^-$ , preferentemente en presencia de una sal alcalina de bisulfito de fórmula  $\text{M}^+\text{HSO}_3^-$ , representando M un átomo alcalino, en un disolvente prótico polar,

para conducir al 2-hidroxi-4-metilselenobutironitrilo, compuesto de fórmula (II):



15

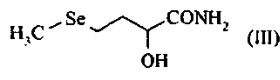
- compuesto de fórmula (II) que se hidroliza en medio ácido fuerte concentrado, en caliente, en un disolvente prótico polar, para conducir al compuesto esperado de fórmula (IV):



20

que puede eventualmente ser transformado en una de sus sales después de la adición con una base fisiológicamente aceptable.

25 2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se hidroliza en un medio ácido sulfúrico concentrado en caliente, en un disolvente prótico polar, para conducir a un compuesto de fórmula (III):



30

compuesto de fórmula (III) que se hidroliza a su vez en medio ácido fuerte concentrado en caliente, para conducir al compuesto de fórmula (IV).

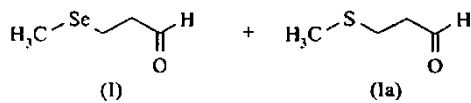
35 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el cianuro alcalino se selecciona de entre el cianuro de sodio, el cianuro de potasio y el cianuro de litio.

4. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el disolvente prótico polar es el agua.

40 5. Procedimiento de preparación de una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico y de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico, caracterizado porque comprende las etapas de:

- reacción de una mezcla de 3-metilselenopropionaldehído de fórmula (I), y de 3-metiltiopropionaldehído de fórmula (Ia):

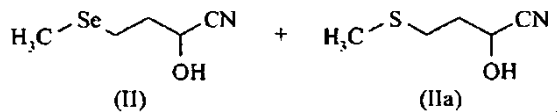
45



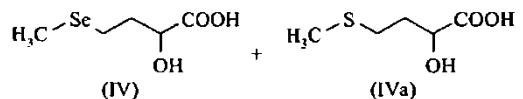
50 con un cianuro alcalino de fórmula  $\text{M}^+\text{CN}^-$ , preferentemente en presencia de una sal alcalina de bisulfito de fórmula  $\text{M}^+\text{HSO}_3^-$ , representando M un átomo de metal alcalino, en un disolvente prótico polar,

para conducir a la mezcla del 2-hidroxi-4-metilselenobutironitrilo de fórmula (II) y del 2-hidroxi-4-metiltiobutironitrilo de fórmula (IIa):





- 5 ■ que, por hidrólisis en medio ácido fuerte concentrado, en caliente, en un disolvente prótico polar, conduce a la mezcla de los dos compuestos esperados de fórmula (IV) y (IVa):



10 que pueden eventualmente ser transformados en una mezcla de sus sales después de la adición con una base fisiológicamente aceptable,

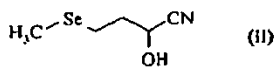
15 entendiéndose que las proporciones relativas de los dos compuestos (IV) y (IVa) están fijadas desde el inicio del procedimiento, por las cantidades relativas de los compuestos (I) y (Ia), y se conservan a lo largo de dicho procedimiento de preparación.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el cianuro alcalino se selecciona de entre el cianuro de sodio, el cianuro de potasio, y el cianuro de litio.

20 7. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado porque el disolvente prótico polar es el agua.

25 8. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque la relación entre el compuesto (IV) y el compuesto (IVa) varía entre el 0,01% y el 1,0%, preferentemente entre el 0,05% y el 0,5% en peso.

9. Compuesto 2-hidroxi-4-metilselenobutironitrilo de fórmula (II):



30 así como sus enantiómeros.

10. Utilización del compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido en la reivindicación 9, o uno de sus enantiómeros, como fuentes de selenometionina y/o de selenio en el ser humano o en el animal.

35 11. Composición nutricional que comprende a título de principio activo una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico de fórmula (IV) y de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico de fórmula (IVa), y un medio fisiológicamente aceptable.

40 12. Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque la relación entre el compuesto (IV) y el compuesto (IVa) varía entre el 0,01% y el 1,0%, preferentemente entre el 0,05% y el 0,5% en peso.

13. Utilización de una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutírico de fórmula (IV) y de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico de fórmula (IVa), como ingrediente, complemento o aditivo alimenticio.