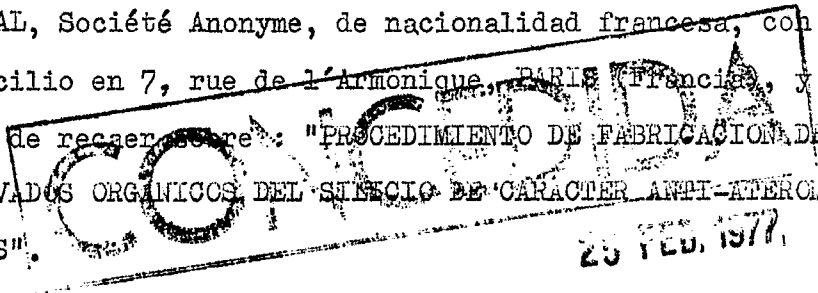


440 861

Int. Cl.: COFF/AGIK

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita, a favor de SOCIETE COM-  
TIAL, Société Anonyme, de nacionalidad francesa, con do-  
micilio en 7, rue de l'Armonique, PARIS (Francia), y que  
ha de recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE DE-  
RIVADOS ORGANICOS DEL SILICIO DE CARACTER ANTI-ATEROMATO-  
SOS".



Memoria Descriptiva

El registro de patente de invención que se soli-  
cita tiene por objeto garantizar la explotación exclusivo  
en todo el territorio nacional y sus posesiones de proce-  
dimiento de fabricación de derivados orgánicos del silicio  
de caracter anti-ateromatosos, conforme se describe a con-  
tinuación.



El invento se refiere a un procedimiento de preparación de productos farmacéuticos que contienen como agente activo un compuesto órgano-silíceo.

5 Se ha demostrado hoy en día que el silíceo desempeña un papel esencial en los procesos metabólicos y en particular en los procesos que se desarrollan al nivel de los tejidos conjuntivos y epiteliales.

10 J. LOEFER y sus Colegas (Presse Médicale 1966, 74, 17, 865-8) han demostrado que el contenido de silíceo en la aorta disminuye muy rápidamente con la edad y que esta disminución corresponde por otra parte a la aparición de las lesiones ateromatosas.

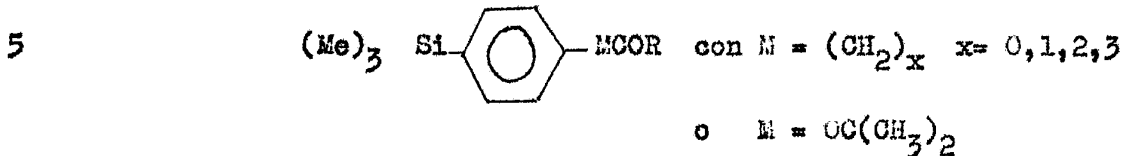
15 Las primeras utilizaciones del silíceo, bajo la forma de derivados minerales, remontan al comienzo del siglo (A. GOUGET, Presse Médicale 1911, 6, 27). Estos experimentos han sido decepcionantes, ya que dichos compuestos minerales son insolubles en agua o bien desprenden, al entrar en contacto con el jugo gástrico, un ácido silíceo insoluble que es - asimilado con dificultades por el organismo (M.G. VORONKOV, 20 Pure And Applied Chem, 1968, 17, 399).

25 Unas investigaciones más recientes, utilizando derivados orgánicos del silíceo conteniendo el elemento Si-O, tales como el complejo monometilsilanetriol ortohidrobenczoato de sodio (J. LOEFER y Colaboradores, Arch. Mal. du Coeur 1968, 61, suppl. 1, 78-80) han permitido demostrar que estos derivados tienen con respecto a la aterosclerosis una acción preventiva y curativa cuando se administran por vía intravenosa. Cuando se administran por vía bucal, estos productos no presentan actividad.

30 Acabamos de sintetizar ahora una serie de deriva-



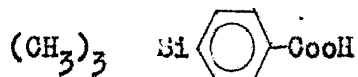
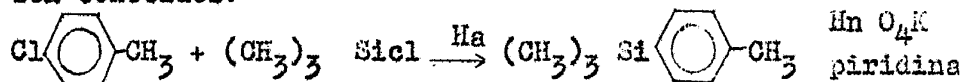
dos orgánicos del silicio que incluyen el elemento estructural Si-C y que son activos por vía bucal. Esta familia está representada por la siguiente fórmula:



R = OH o alcoxi o amidoalcoxi

Los esquemas reaccionales de estas preparaciones

10 son conocidos:



15 sin embargo hemos descubierto métodos que permiten reducir notablemente el tiempo de preparación y mejorar el rendimiento de esta síntesis.

En efecto, hasta la fecha esta síntesis se había realizado solamente en laboratorio y además de requerir un equipo muy costoso, necesitaba 8 días de trabajo constante.

20 Por medio de una serie de substitución y de oxidación, obtenemos, partiendo del paracloro-tolueno, el primer derivado de la serie, es decir el ácido paratrimetilsilibenzoico. El tiempo necesario para las manipulaciones es de 18 horas. El rendimiento es como mínimo del orden de 95%.

25 La novedad de este procedimiento de preparación consiste en particular en que se mantiene la temperatura exactamente en 107° C, durante la interacción del trimetilcloroxilano y del paracloro-tolueno.

30 Hemos descubierto también que si se toma la precaución de recoger solamente las fracciones que distilan entre



188°C y 193°C, el rendimiento es máximo.

Además, las condiciones óptimas de oxidación por el permanganato se obtienen por la acción conjugada de las siguientes condiciones: 92°C  $\pm$  1, durante 20 minutos.

5 Partiendo de este primer derivado, por medio de una serie de reacciones clásicas de adición y de sustitución o de reducción, podemos obtener los productos reivindicados.

10 El ácido paratrimetilsilibenzóico se presenta bajo la forma de un sólido cristalizado blanco que funde a 116-118°C. Es soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. Puede ser recristalizado en el hexano o el éter de petróleo. (Compuesto R).

Es muy poco soluble en agua.

Incluye 14,45% de siliceo.

15 El ácido paratrimetilsilifenoxiisobutírico, se presenta bajo la forma de polvo soluble en éter, benceno, cloroforno, acetona, y es menos soluble en hexano y éter de petróleo (compuesto B).

20 Los derivados alcoxilados y alcoxiamidos de estos ácidos se preparan fácilmente por reacción de su cloruro de ácido y los alcoholes correspondientes.

25 Se han preparado soluciones acuosas de estos compuestos con el hidróxido de sodio a concentraciones incluídas entre 0,1 y 10%; son perfectamente estables y esterilizables sin descomposición en autoclave a 120°C. Cuando su concentración es próxima a 1,5% en peso de derivado activo, su reducción crioscópica es del orden de -0,56°C lo que autentifica su caracter isotónico con relación al plasma sanguíneo.

30 Unas pruebas de toxicidad aguda y crónica han sido efectuadas en diferentes especies de animales, en particular



con el ratón "Swiss", la rata blanca "Wistar" y el conejo "Fauve de Bourgogne".

5 En fase aguda, la administración por vía bucal de una dosis de 1g/kg no provoca ninguna mortandad y no da lugar a ninguna modificación del comportamiento.

Por otra parte, la administración por vía intravenosa o intramuscular de una dosis de 400 mg/kg no provoca ninguna mortandad.

10 En fase crónica, durante tres meses, la administración cotidiana de una dosis igual respectivamente a 1/10 por vía bucal y a 1/50 por vía intravenosa o intramuscular no produce ni modificación sensible de la curva de peso, ni perturbación visible del comportamiento de dichos animales.

15 El examen anatómico-patológico de las diferentes vísceras tanto en fase aguda como en fase crónica no indica ninguna alteración de los tejidos. Estos resultados han sido confirmados mediante examen con microscopio electrónico de las infraestructuras celulares.

20 Estos derivados tienen notables propiedades antiateroesclerosas.

Se han sometido a experimentación 75 conejos, distribuidos en 5 grupos,

- Grupo 1: muestras sanas
- Grupo 2: muestras aterosclerosadas
- 25 - Grupo 3: muestras tratadas por vía intravenosa con dosis de 10 mg/kg cada 2 días.
- Grupo 4: muestras tratadas por vía intravenosa con dosis de 4 mg/kg cada 2 días.
- 30 - Grupo 5: muestras tratadas por vía bucal con dosis de 10 mg/kg cada 2 días.

10 SET. 1954  


Los grupos de muestras 2, 3, 4 y 5 han sido sometidos a un régimen de colesterol (2 g/día).

5 Después de tres meses de régimen aterógeno y de tratamiento de las muestras 3, 4 y 5, se ha podido observar que la curva de crecimiento ponderal era normal; en todas estas muestras, los exámenes macroscópicos y microscópicos de las principales vísceras no revelan ninguna estructura patológica con exclusión del hígado que presenta una esteatosis con grados variables de intensidad.

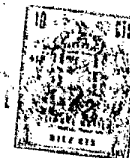
10 En los animales de muestra 2 aterosclerosados, - las paredes vasculares, a nivel de la coronaria, de la aorta y de las ramificaciones están enteramente recubiertas de placas lipídicas y lipídofibrilares que obstruyen parcialmente el orificio arterial.

15 Las muestras aterosclerasadas tratadas por vía intravenosa presentan solamente unas placas de sobrecarga lipídica esencialmente a la altura de las bifurcaciones.

20 En las muestras aterosclerosadas tratadas por vía bucal, la pared vascular presenta solamente algunas placas de sobrecarga lipídica en el conjunto de los casos y revela a veces incluso una estructura idéntica a la de las muestras sanas.

25 Estos resultados anatomo-patológicos han sido confirmados por un estudio llevado a cabo con microscopio electrónico. Este estudio, pone de relieve la notable acción protectora y regeneradora de las estructuras de la pared vascular de estos derivados órgano-silíceos y los define como agentes terapéuticos principales de las afecciones cardiovasculares y aterosclerosas.

30 Se ha descubierto también que estos derivados pre-



sentan actividades hipocolesterolemizantes e hipolipemizantes notables.

5 Las pruebas han sido realizadas con la rata "Wistar", adulta, de un peso medio de 250 gr. Se ha elegido la rata macho para evitar modificaciones de los lípidos séricos provocados en la hembra por el ciclo estral. Las extracciones de sangre han sido realizadas en la cola de la rata, respectivamente 24 horas y 7 días después de la infección diaria de los productos. Estas pruebas han sido realizadas en comparación con el clorofibrato cuyas actividades hipocolesterolemizante e hipolipemizante son perfectamente conocidas.

15 En una primera serie, las dosis utilizadas en una sola toma son de 50 mg y 300 mg/kg para los compuestos A y B y el clorofibrato. La dosis se administra por vía bucal con ayuda de una sonda esofágica, estando el animal en ayunas, y las extracciones se efectúan 24 horas después. La experimentación se ha efectuado en un total de 11 grupos de 15 ratas machos, entre los cuales había un grupo testigo.

20 En una segunda serie, las dosis diarias administradas durante 7 días son de 100 mg/kg para los compuestos A y el clorofibrato. Las extracciones se efectúan 24 horas después de la última administración. La experimentación se ha efectuado en total sobre 4 grupos de ratas machos entre los cuales había un grupo testigo. La tabla adjunta constituye un resumen de los resultados obtenidos.

25 Cada unidad de administración de las diferentes formas galénicas está prevista para uso terapéutico con un peso de sustancia activa incluido entre 1 mg y 1.000 mg.



Acciones hipolipemizantes comparadas  
en la rata macho adulta

	PORCENTAJE DE REDUCCION					
	Colesterolemi		Lípidos totales		Triglicéridos	
	después de una dosis única	después de 7 días	después de una dosis única	después de 7 días	después de una dosis única	después de 7 días
Animales de muestra	0	0	0	0	0	0
Clorofibrato 50mg/kg	3,6	--	2,5	--	13,3	--
Clorofibrato 100mg/kg	--	16,5	--	29,5	--	32,3
Clorofibrato 300mg/kg	44,4	--	47,2	--	42,8	--
Compuesto A 50mg/kg	24,0	--	28,6	--	39,0	--
Compuesto A 100mg/kg	--	41,7	--	55,8	--	58,4
Compuesto A 300 mg/kg	78,8	--	70,3	--	74,4	--
Compuesto B 50mg/kg	21,7	--	17,1	--	37,1	--
Compuesto B 300mg/kg	68,9	--	59,8	--	70,0	--

Acciones hipolipemizantes comparadas  
en la rata macho adulta

	PORCENTAJE DE REDUCCI			
	Colesterolemi		Lipidos totales	
	después de una dosis única	después de 7 días	después de una dosis única	después de 7 días
Animales de muestra	0	0	0	
Clorofibrato 50mg/kg	3,6	--	2,5	
Clorofibrato 100mg/kg	--	16,5	--	2
Clorofibrato 300mg/kg	44,4	--	47,2	
Compuesto A 50mg/kg	24,0	--	28,6	
Compuesto A 100mg/kg	--	41,7	--	5
Compuesto A 300 mg/kg	78,8	--	70,3	
Compuesto B 50mg/kg	21,7	--	17,1	
Compuesto B 300mg/kg	68,9	--	59,8	



hipolipemizantes comparadas  
 en rata macho adulta

PERCENTAJE DE REDUCCION

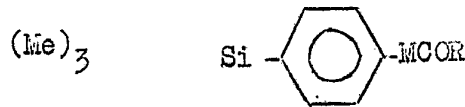
Solemi	Lipidos totales		Trigliceridos	
	después de una dosis única	después de 7 días	después de una dosis única	después de 7 días
0	0	0	0	0
--	2,5	--	13,3	--
16,5	--	29,5	--	32,3
--	47,2	--	42,8	--
--	28,6	--	39,0	--
41,7	--	55,8	--	58,4
--	70,3	--	74,4	--
--	17,1	--	37,1	--
--	59,8	--	70,0	--

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

NOTA DE REIVINDICACIONES

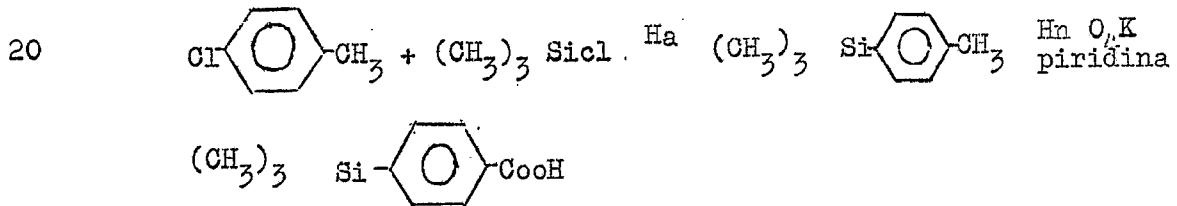
5 Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SOCIETE COMMIAL, Societé Anonyme, con domicilio en 7, rue de l'Armonique, PARIS (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones :

10 1.- Procedimiento de fabricación de derivados orgánicos del silicio de caracter anti-ateromatosos, de fórmula :



15 en la que M es igual a  $(\text{CH}_2)_x$ , siendo x igual a 0, 1, 2, 3 o bien M es igual a  $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$  y R es igual a OH o un alcoxi o amidoalcoxi,

mediante la obtención del primer derivado de la serie, es decir el ácido paratrimetilsilibenzoico, a partir del paracloro-tolueno, según el esquema reaccional



25 2.- Procedimiento de fabricación de derivados orgánicos del silicio de caracter anti-ateromatosos, según la anterior reivindicación, caracterizado en que, para un rendimiento máximo, se recogen solamente las fracciones que destilan entre 188°C y 193°C.

30 3.- Procedimiento de fabricación de derivados orgánicos del silicio de caracter anti-ateromatosos, según las

anteriores reivindicaciones, caracterizado en que las condiciones óptimas de oxidación por el permanganato se obtienen por la acción conjugada de las siguientes condiciones :  
92°C ± 1 durante 20 minutos.

5

4.- PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE DERIVADOS ORGANICOS DEL SILICIO DE CARACTER ANTI-ATEROMATOSOS.

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de diez hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 10 de Septiembre de 1.975

P.A. de SOCIETE COETIAL

Victor Gil Vega

