



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑯ Numéro de la demande: 6673/81

⑯ Titulaire(s):  
Pierre Dominique Moreau, Bessancourt (FR)

⑯ Date de dépôt: 05.02.1981

⑯ Inventeur(s):  
Jonsson, Nils Ake, Solna (SE)  
Moreau, Pierre Dominique, Bessancourt (FR)

⑯ Priorité(s): 11.02.1980 FR 80 02927  
14.01.1981 FR 81 00522

⑯ Mandataire:  
Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

⑯ Brevet délivré le: 30.08.1985

⑯ Demande internationale: PCT/FR 81/00012 (Fr)

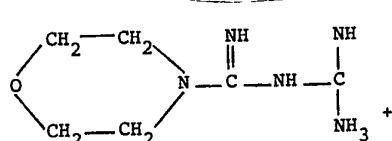
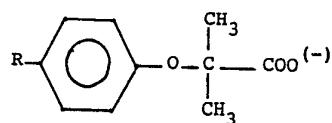
⑯ Fascicule du brevet  
publié le: 30.08.1985

⑯ Publication internationale: WO 81/02295 (Fr)  
20.08.1981

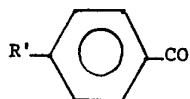
⑯ Phenoxyisobutyrate de moroxydine et médicaments les contenant.

⑯ On décrit des phenoxyisobutyrate de moroxydine  
qui répondent à la formule générale I ci-après:

R' étant un atome de chlore.  
Ces composés ont des propriétés pharmacologiques.

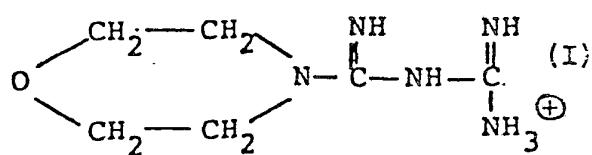
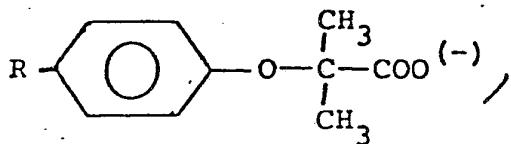


dans laquelle:  
R' représente un atome de chlore ou un groupe



## REVENDICATIONS

1. Phénoxyisobutyrate de moroxydine caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I ci-après:



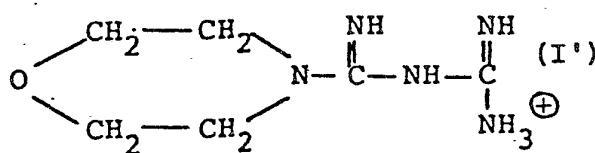
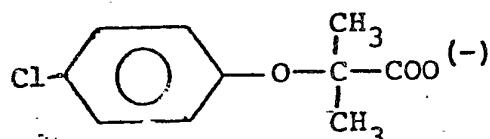
dans laquelle:

R représente un atome de chlore ou un groupe

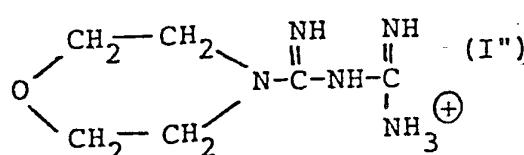
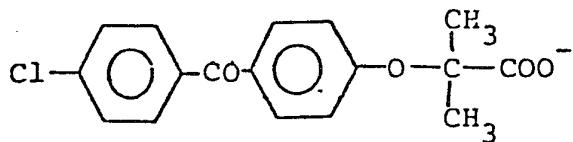


R' étant un atome de chlore.

2. Phénoxyisobutyrate selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le clofibrate de moroxydine de formule I' ci-après:



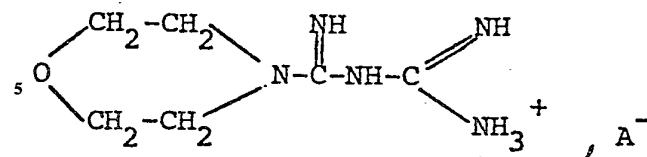
3. Phénoxyisobutyrate selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par le (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxyisobutyrate de moroxydine, de formule I'' ci-après:



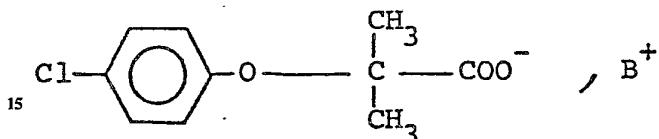
4. Procédé de préparation de phénoxyisobutyrate de moroxydine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir des quantités équimoléculaires d'un acide phénoxyisobutyrique et de moroxydine et en ce que l'on isole le sel de formule générale I obtenu.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on mélange des quantités équimoléculaires d'une solution aqueuse chaude d'un sel de moroxydine ayant la composition

suivante



et d'une solution aqueuse chaude d'un sel de l'acide clofibrique ayant la composition suivante:



A<sup>-</sup> et B<sup>+</sup>, désignant respectivement un anion et un cation, étant choisis de manière à ce que le sel A<sup>-</sup> B<sup>+</sup> qu'ils forment soit très facilement soluble dans l'eau au-dessous de 30°C, pendant que le dihydrate de clofibrique de moroxydine cristallisé est séparé du mélange réactionnel.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le dihydrate de clofibrique de moroxydine est séché afin d'obtenir un sel anhydre.

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'anion A<sup>-</sup> est choisi dans le groupe qui comprend le Cl<sup>-</sup>, le Br<sup>-</sup>, le NO<sub>3</sub><sup>-</sup> et le SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> et le cation B<sup>+</sup> dans le groupe qui comprend Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> et les amines organiques.

8. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on ajoute un sel de moroxydine à un sel d'acide phénoxyisobutyrique dans un milieu solvant approprié et en ce que l'on isole le phénoxyisobutyrate de moroxydine obtenu.

9. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on fait réagir sur l'acide phénoxyisobutyrique la moroxydine-base obtenue par passage sur résine échangeuse d'ions.

10. Médicaments constitués par ou contenant les phénoxyisobutyrate de moroxydine selon l'une des revendications 1 à 3.

11. Médicament selon la revendication 10, contenant l'acide phénoxyisobutyrique et la moroxydine dans des proportions moléculaires qui varient de

45  $\frac{0,10}{1} \text{ à } \frac{1}{0,10}$ .

12. Médicament selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'excès d'acide phénoxyisobutyrique se présente sous la forme d'un sel minéral pharmaceutiquement compatible.

13. Médicament selon la revendication 11, caractérisé en ce que la moroxydine en excès est sous la forme salifiée par les ions chlorhydrate et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou carbonate et/ou bromhydrate et/ou nitrate.

55

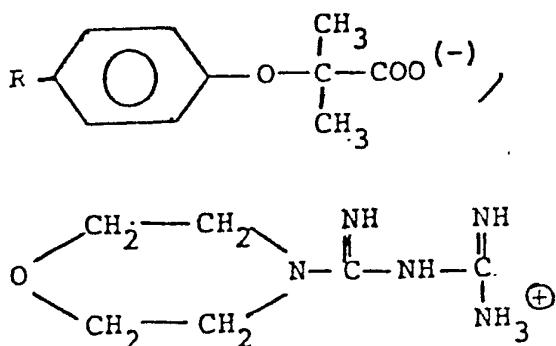
La présente invention est relative à de nouveaux sels des acides phénoxyisobutyriques. On connaît les propriétés pharmacologiques des acides phénoxyisobutyriques et notamment celles de l'acide p-chlorophénoxyisobutyrique (acide clofibrique) ou celles de son homologue, l'acide (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxyisobutyrique: ces acides (et leurs dérivés) sont appréciés pour leur action sur l'inhibition de la synthèse du cholestérol avec diminution notable du pool cholestérolique dans l'organisme, sur l'inhibition des taux sanguins anormalement élevés d'acide urique et de fibri-

nogène, et pour leurs actions anti-athéromateuse et antiagrégante plaquettaire.

Toutefois, aux doses préconisées et en particulier chez les malades dont le taux d'albuminémie est bas, il y a possibilité d'apparition de crampes musculaires avec augmentation de la SGOT et de la CPK. On a noté également des incidents immuno-allergiques du type des éruptions, de rashes cutanés, de leucopénie, ainsi que des cas de calculs biliaires, notamment pour l'acide (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxyisobutyrique. Ceci est vrai pour tous les clofibrates et homologues actuellement connus comme le clofibrate d'aluminium, le clofibrate d'hydroxyaluminium, le clofibrate de magnésium, l'ester éthylique de l'acide clofrique, l'ester isopropylique de l'acide (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxyisobutyrique, etc. ... D'autres dérivés, comme par exemple le clofibrate de metformine, ont une action hypoglycémiante très prononcée, ce qui limite singulièrement l'utilisation de ce sel.

La présente invention s'est par conséquent donné pour but de pourvoir à des nouveaux dérivés d'acides phénoxyisobutyriques plus actifs, ne nécessitant de ce fait que des doses plus faibles et qui, par conséquent, n'entraînent pas d'effets secondaires indésirables.

La présente invention a pour objet de nouveaux sels des acides phénoxyisobutyriques constitués par des phénoxyisobutyrate de moroxydine de formule générale I ci-après:



dans laquelle:

R représente un atome de chlore ou un groupe



R' étant un atome de chlore.

La moroxydine ou ( $\alpha$ -morpholino  $\alpha$ -imino méthylène)-guanidine est un agent antiviral connu, lequel, associé, conformément à l'invention, aux acides clofrique ou (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxyisobutyrique, potentialise d'une manière surprenante les propriétés hypolipémiantes de ces derniers et confère aux nouveaux sels obtenus, des propriétés remarquables dans la prévention et le traitement des manifestations athéromateuses et coronariennes, et dans le traitement des thromboses veineuses superficielles et profondes.

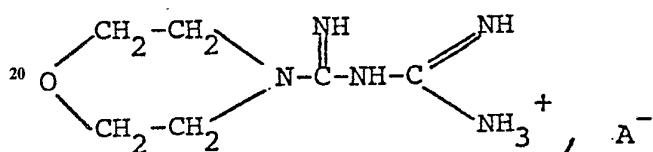
Conformément à l'invention, on prépare le sel de moroxydine en faisant réagir des quantités stoechiométriques de l'acide clofrique ou de l'acide (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxyisobutyrique et de moroxydine et en isolant par cristallisation le sel obtenu.

Comme la moroxydine-base est difficile à manipuler et ne se trouve pas dans le commerce, il est préférable de partir d'un sel de moroxydine, tel par exemple, que le chlorhydrate de moroxydine.

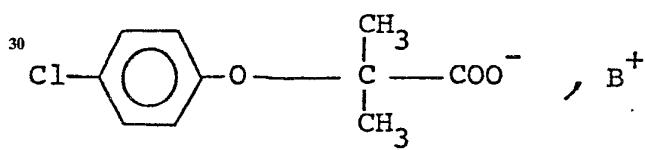
Suivant un mode de réalisation avantageux du procédé objet de la présente invention, on ajoute à un clofibrate ou à un (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxyisobutyrate, une quantité équimoléculaire d'un sel de moroxydine, dans un milieu solvant approprié.

Selon un autre mode de réalisation avantageux du procédé objet de la présente invention, on ajoute à une solution d'acide phénoxyisobutyrique, une quantité équimoléculaire de moroxydine-base obtenue par passage sur des résines échangeuses d'ions.

Le Demandeur a constaté, à sa grande surprise, que le clofibrate de moroxydine forme un dihydrate peu soluble dans l'eau au-dessous d'environ 30°C. Ce produit peut donc facilement être préparé en mélangeant des quantités équimoléculaires d'une solution aqueuse chaude d'un sel de moroxydine ayant la composition suivante:



et d'une solution aqueuse chaude d'un sel de l'acide clofrique ayant la composition suivante:



A<sup>-</sup> et B<sup>+</sup> désignant respectivement un anion et un cation et étant choisis de manière à ce que le sel A<sup>-</sup> B<sup>+</sup> qu'ils forment soit très facilement soluble dans l'eau au-dessous de 30°C, pendant que le dihydrate de clofibrate de moroxydine cristallisé est séparé du mélange réactionnel.

Suivant un mode de réalisation avantageux du procédé conforme à la présente invention, le dihydrate de clofibrate de moroxydine est séché afin d'obtenir un sel anhydre.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux du procédé conforme à la présente invention, l'anion A<sup>-</sup> est choisi dans le groupe qui comprend le Cl<sup>-</sup>, le Br<sup>-</sup>, le NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, et le SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> et le cation B<sup>+</sup> dans le groupe qui comprend Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> et les amines organiques.

La présente invention a également pour objet des médicaments constitués par ou contenant les phénoxyisobutyrate de moroxydine conformes à la présente invention.

Dans certains cas particuliers, il est souhaitable de rompre l'équilibre stoechiométrique entre les constituants de ces médicaments, afin de disposer d'un médicament dont la proportion de ses deux constituants n'est plus 1:1 mais, au contraire, d'un médicament dans lequel l'un des constituants est en excès par rapport à l'autre. Ainsi, par exemple, lorsqu'on désire augmenter l'effet hypolipidémiant du médicament, il est nécessaire d'augmenter la proportion d'acide phénoxyisobutyrique.

La présente invention a, par conséquent, également pour objet des médicaments contenant l'acide phénoxyisobutyrique (PBA) et la moroxydine (MOR) dans des proportions moléculaires qui varient de

$$\frac{0,10}{1} \text{ à } \frac{1}{0,10}.$$

Suivant un mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, l'excès d'acide phénoxyisobutyrique se présente sous la forme d'un sel minéral et/ou organique pharmaceutiquement compatible.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux de l'objet de l'invention, la moroxydine en excès est salifiée par les ions chlorhydrate et/ou sulfate et/ou phosphate et/ou carbonate et/ou bromhydrate et/ou nitrate.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de préparation et à un compte-rendu d'essais pharmacologiques.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en œuvre, ainsi que le compte-rendu d'essais pharmacologiques, sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, mais n'en constituent en aucune manière une limitation.

#### Exemples de préparation

##### A) Sels équilibrés

###### Préparation de clofibrate de moroxydine

1) On dissout 430 g d'acide clofibrique dans 800 ml d'eau contenant 80 g de soude, portée à 70°C. Cette solution est ensuite ajoutée à une solution aqueuse chaude (70°C environ) de 414 g de chlorhydrate de moroxydine dans 800 ml d'eau. Le mélange obtenu est agité un certain temps, puis refroidi à environ 5°C pendant 2 à 4 heures. Le clofibrate de moroxydine (sous forme de dihydrate cristallisé) est séparé par filtration, lavé 4 fois par 300 ml d'eau glacée à chaque fois, séché pendant 12 heures à la température ambiante, puis à 80°C jusqu'à poids constant. Le produit anhydre obtenu pèse 644 g (84% de rendement) et fond aux environs de 216°C.

###### Analyse

Théorie %: C 49,8; H 6,27; Cl 9,19; N 18,1; O 16,8  
Trouvé %: C 49,4; H 6,17; Cl 9,43; N 18,2; O 16,6

Sa teneur en NaCl est inférieure à 0,1%.

2) On solubilise le clofibrate de potassium dans l'éthanol;

- on ajoute à cette solution, en proportion équimoléculaire, une solution éthanolique de chlorhydrate de moroxydine;  
- on élimine le précipité de KCl formé, par filtration;  
- on évapore l'éthanol;  
- on cristallise le clofibrate de moroxydine dans l'alcool isopropylique.

B) Préparation des produits dont les constituants ne sont pas en proportion stoechiométrique

1) Exemple de préparation du produit contenant une proportion

Formule souhaitée: PBA/MOR = 1:4

	MG/jour	MG/par comprimé
Ion clofibrique	1200	150
Ion moroxydine	4000	500
	5200	650

###### Posologie 8 comprimés par jour

Composition	Grammes
- Clofibrate de moroxydine 1:1 (préparé suivant l'exemple 1)	270
- Moroxydine chlorhydrate	462
- Amidon de blé	100
- Stéarate de Magnésium	6

###### Préparation:

Une granulation a été préparée en mélangeant le clofibrate de moroxydine, le chlorhydrate de moroxydine et l'amidon de blé et en granulant leur mélange en incorporant dans une pâte de 25 g d'amidon et 100 ml d'eau. Le granulé ainsi obtenu a été séché et le stéarate de magnésium a été mélangé au granulé sec et le mélange résultant a été comprimé en 1000 comprimés.

###### 2) Exemple B

Formule souhaitée: PBA/MOR = 10:1

	MG/jour	MG/par comprimé
Ion clofibrique	2600	650
Ion moroxydine	200	50
	2800	700

30 - on élimine le précipité de KCl formé, par filtration;  
- on évapore l'éthanol;  
- on cristallise le clofibrate de moroxydine dans l'alcool isopropylique.

35 B) Préparation des produits dont les constituants ne sont pas en proportion stoechiométrique

1) Exemple de préparation du produit contenant une proportion

Formule souhaitée: PBA/MOR = 1:4

	MG/jour	MG/par comprimé
Ion clofibrique	1200	150
Ion moroxydine	4000	500
	5200	650

###### Posologie 8 comprimés par jour

Composition	Grammes
- Clofibrate de moroxydine 1:1 (préparé suivant l'exemple)	270
- Moroxydine chlorhydrate	462
- Amidon de blé	100
- Stéarate de magnésium	6

###### Préparation:

Une granulation a été préparée en mélangeant le clofibrate de moroxydine, le chlorhydrate de moroxydine et l'amidon de blé et en granulant leur mélange en incorporant dans une pâte de 25 g d'amidon et 100 ml d'eau. Le granulé ainsi obtenu a été séché et le stéarate de magnésium a été mélangé au granulé sec et le mélange résultant a été comprimé en 1000 comprimés.

## 2) Exemple B

Formule souhaitée: PBA/MOR = 10:1

	MG/jour	MG/par comprimé
Ion clofibrique	2600	650
Ion moroxydine	200	50
	2800	700

Posologie: 4 comprimés par jour.

Composition:	Grammes
- Clofibrate de moroxydine 1:1 (préparé suivant l'exemple 1)	113
- Acide clofibrique	589
- Amidon de blé	100
- Stéarate de magnésium	6

## Préparation

Cette préparation se fait de façon identique à celle de l'exemple 1 pour 1000 comprimés.

5

## Compte-rendu d'essais pharmacologiques

Chaque résultat consigné dans les tableaux ci-après correspond à une moyenne obtenue sur 15 animaux. L'expérimentation a été effectuée sur des rats mâles de race WISTAR AF

10 Han. EOPS pesant environ 250 g.

On a comparé chaque fois les résultats obtenus sur des rats traités par un produit conforme à l'invention, à savoir le clofibrate de moroxydine, avec ceux obtenus par action du clofibrate seul et de la moroxydine seule.

15 L'administration du produit a été effectuée par voie orale et la quantité administrée était égale à 35 mg par jour.

Tableau 1

Rats régime hyperlipidémique  
«Analyse du sang»

Produits/Valeurs moyennes	Chol. libre mg/100 ml	Chol. ester mg/l	Cholestérol des HDL g/l	rapport HDL/ LDL+VLDL	fibrinogène g/l	glycémie g/l	SGPT UI	urée g/l
Témoins	10,3	36,7	0,36	3,1	1,91	1,22	28	0,37
Produit conforme à l'invention								
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{1}{1}$	8,4	25,8	0,30	2,4	1,47	1,24	30	0,38
Moroxydine	1							
Produit conforme à l'invention								
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{10}{1}$	9,2	34,1	0,35	3	1,85	1,22	45	0,52
Moroxydine	1							
Produit conforme à l'invention								
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{8}{1}$	6,0	22,0	0,29	2,2	1,70	1,40	32	0,50
Moroxydine	1							
Produit conforme à l'invention								
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{1}{4}$	7,9	31,0	0,37	3,3	1,95	1,20	27	0,35
Moroxydine	4							
Clofibrate seul	6,4	22,2	0,29	2,2	1,59	1,43	32,5	0,44
Moroxydine seul	7,9	32,1	0,38	3,3	1,99	1,20	27,1	0,36

Tableau 2

Rats régime hyperlipidémique

Produits/Valeurs moyennes	Chol. libre mg/100 ml	Chol. ester mg/l	Cholestérol des HDL g/l	HDL/ LDL+VLDL	SGPT UI	fibrinogène g/l	urée g/l
Témoins	19,65	28,24	0,23	2,1	126,4	2,16	0,28
Produit conforme à l'invention							
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{1}{1}$	11,32	21,79	0,25	1,62	188,1	1,96	0,29
Moroxydine	1						
Produit conforme à l'invention							
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{10}{1}$	17,2	26,7	0,27	0,65	420,0	2,19	0,50
Moroxydine	1						

Tableau 2 (suite)

Produits/Valeurs moyennes	Chol. libre mg/100 ml	Chol. ester mg/l	Cholestérol des HDL g/l	HDL/ LDL+VLDL	SGPT UI	fibrinogène g/l	urée g/l
Produit conforme à l'invention							
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{8}{1}$ Moroxydine	10,57	21,71	0,39	0,77	302,0	2,10	0,30
Produit conforme à l'invention							
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{1}{4}$ Moroxydine	17,6	29,5	0,25	0,90	340,0	1,92	0,35
Clofibrate seul	10,57	21,7	0,38	0,773	302,1	2,2	0,26
Moroxydine seule	17,5	29,3	0,25	0,867	349,9	1,80	0,30

Tableau 3

Lapins régime sequentiel

Produits/Valeurs moyennes	Fin du 2ème mois		Fin du 5ème mois		Triglycer.	Cholestérol des HDL	Glycémie	Urée
	Triglycer.	Cholestérol des HDL	Fibrinogène	Choles. Total				
Témoins	1,07	0,32	3,84	0,73	1,36	0,22	1,28	0,32
Produit conforme à l'invention								
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{1}{1}$ Moroxydine	0,82	0,36	2,06	0,66	0,86	0,17	1,18	0,33
Produit conforme à l'invention								
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{10}{1}$ Moroxydine	1,12	0,32	3,54	0,72	1,34	0,17	1,28	0,42
Produit conforme à l'invention								
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{8}{1}$ Moroxydine	0,90	0,30	2,78	0,65	1,24	0,17	1,40	0,40
Produit conforme à l'invention								
Acide phénoxyisobutyrique = $\frac{1}{4}$ Moroxydine	1,25	0,35	2,90	0,60	1,35	0,16	1,35	0,33

Tableau 4

Rats régime normal

Comparaison de l'agrégation plaquettaire (méthode ADP)

	Vélocité en % à		Intensité au bout de une minute		2 minutes		3 minutes	
	15 micro- osmoles d'ADP	7 micro- osmoles d'ADP	15 micro- osmoles	7 micro- osmoles	15 micro- osmoles	7 micro- osmoles	15 micro- osmoles	7 micro- osmoles
Témoins	50,86	43,70	61,1	58,2	70,45	63,02	66,09	52,8
Produit conforme à l'invention	33,82	27,09	44,8	35,46	55,15	41,22	52,58	31,10
Clofibrate	40,42	35,58	51,14	43,05	59,07	47,54	55,33	33,47
Moroxydine	44,22	36,20	52,54	42,96	58,02	46,67	50,09	34,08

Les produits conformes à l'invention ont des propriétés très intéressantes qui paraissent les singulariser par rapport aux effets du clofibrate et de la moroxydine seuls.

Les actions les plus nettes sont l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la baisse du fibrinogène; ces actions se retrouvent aussi bien chez le rat normolipidique que chez le rat hyperlipidique et que chez le lapin. (Bien que les résultats les meilleurs soient encore ceux obtenus avec le produit stoechiométrique 1/1, dans certains cas pathologiques il peut être intéressant de disposer d'un produit non équilibré.)

#### Toxicité

La DL<sub>50</sub> par voie intraveineuse (moyenne 25 souris) est de 380 mg/kg. Le produit est donc dépourvu de toxicité.

Il résulte de la description qui précède que, quels que soient les modes de mise en œuvre ou d'administration, les dérivés des acides phénoxyisobutyriques qui font l'objet de la présente invention présentent par rapport aux dérivés précédemment connus, de nombreux avantages et notamment ceux représentés par une activité plus importante, l'absence d'effets secondaires et l'absence totale de toxicité et d'effet hypoglycémiant.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en œuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle en embrasse, au contraire, toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écartez du cadre, ni de la portée, de la présente invention.