

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :

2 475 546

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑯

N° 80 02927

⑤4 Phénoxyisobutyrate de moroxydine et médicaments les contenant.

⑤1 Classification internationale. (Int. Cl. 3) C 07 D 295/14; A 61 K 31/535.

⑤2 Date de dépôt 11 février 1980.

⑤3 ⑤2 ⑤1 Priorité revendiquée :

⑤1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 33 du 14-8-1981.

⑦1 Déposant : Société dite : KABIVITRUM SA et MOREAU Pierre, résidant en France.

⑦2 Invention de : Pierre Moreau et Nils Ake Jönsson.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

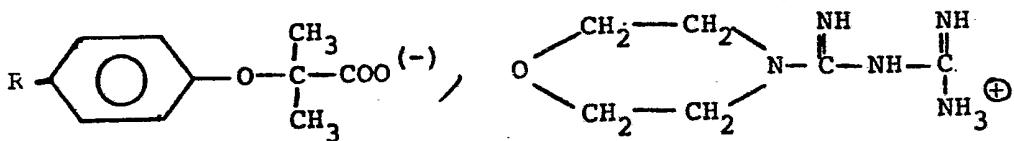
⑦4 Mandataire : Cabinet Ores, 6, av. de Messine, 75008 Paris.

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 5 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 10 des taux sanguins anormalement élevés d'acide urique et de fibrinogène, et pour leurs actions antiathéromateuse et antiagrégante plaquettaire .

Toutefois, aux doses préconisées (2 g/jour) et en particulier chez les malades dont le taux d'albuminémie 15 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 d'hépatotoxicité, notamment pour l'acide (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxyisobutyrique. Ceci est vrai pour tous les 20 clofibrates et homologues actuellement connus comme le clofibrate d'aluminium, le clofibrate d'hydroxyaluminium, le clofibrate de magnésium, l'ester éthylique de l'acide clofibrique, l'ester isopropylique de l'acide (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxyisobutyrique, etc... D'autres dérivés, 25 comme par exemple le clofibrate de metformine, ont une action hypoglycémiant 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 phénoxy-30 isobutyriques 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 phénoxy-35 isobutyrate de moroxydine de formule générale I ci-après :



5

dans laquelle :

R représente un atome d'halogène ou un groupe

10



R' étant un atome de chlore.

La moroxydine ou (α -morpholino α -imino méthylène)-guanidine est un agent antiviral connu, lequel, associé, conformément à l'invention, aux acides clofibrique 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 des manifestations athéromateuses et corona-riennes, 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 clofibrique 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.

30 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.

35 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.

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

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 un exemple de préparation et à un compte-rendu d'essais pharmacologiques.

Il doit être bien entendu, toutefois, que l'exemple de mise en oeuvre, 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.

EXEMPLE DE PRÉPARATION DE CLOFIBRATE DE MOROXYDINE

- 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.

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 Han. EOPS pesant environ 250 g.

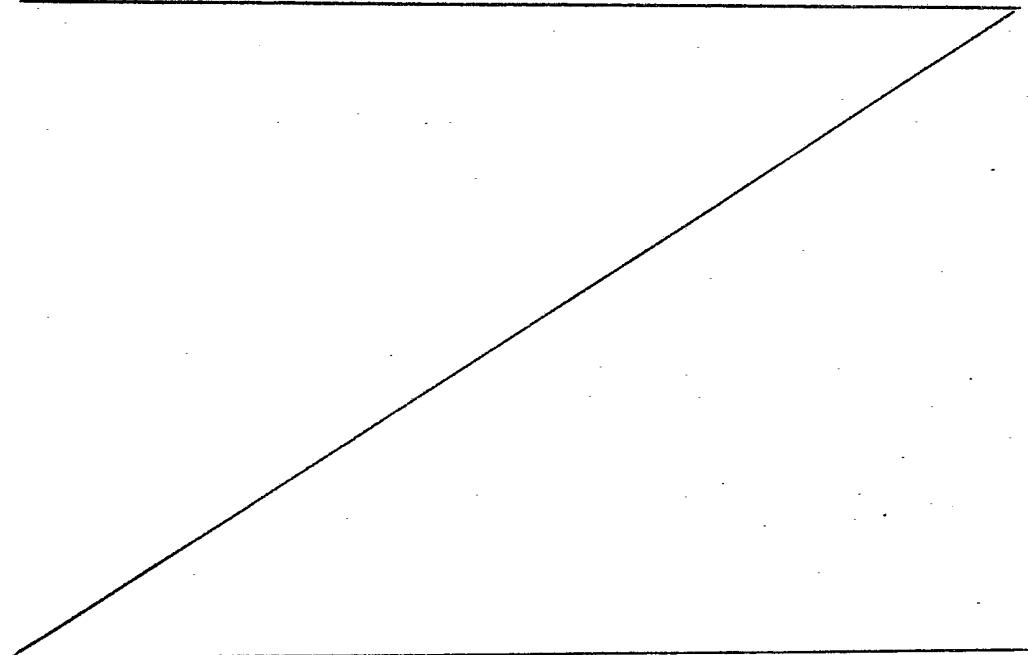
On a comparé chaque fois les résultats obtenus sur des rats traités par un produit conforme à l'invention, à savoir le clofibrate de moroxydine, avec ceux obtenus par action du clofibrate seul et de la moroxydine seule.

L'administration du produit a été effectuée par voie orale et la quantité administrée était égale à 50 mg par jour.

5

TABLEAU I
Rats régime normal

Lot	Analyse du sang			
	fibrinogène g/l	cholestérol HDL g/l	glycémie g/l	urée g/l
10 Témoin	1,920	0,360	1,22	0,37
15 Produit conforme à l'inven- tion	1,499	0,304	1,24	0,38
15 clofibrate seul	1,586	0,308	1,43	0,44
20 Moroxydine seule	1,987	0,380	1,20	0,38



5

10

15

20

25

30

35

TABLEAU II

Rats régime normal

Comparaison de l'agrégation plaquettaire (méthode ADP)

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

5

TABLEAU III

Rats régime hyperlipidémiques

	Fibrinogène g/l	Cholestérol HDL g/l	SGP Transaminase U.I.	glycémie g/l	urée g/l
5	Témoins	2,254	0,24	104	0,92
10	Produit conforme à l'invention	1,927	0,35	159	0,85
15	Clofibrate seul	2,238	0,50	192	0,88
	Moroxydine seule	1,80	0,40	188	0,70
					0,36

En examinant les résultats résumés dans les trois Tableaux ci-dessus, il est indéniable que les résultats les meilleurs ont été obtenus avec le produit conforme à l'invention.

20 TOXICITE

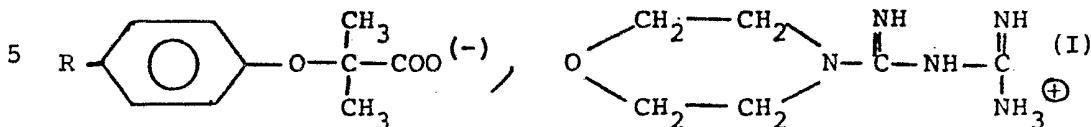
La DL_{50} par voie intraveineuse (moyenne 25 souris) est de 350 mg/kg. Le produit est donc dépourvu de toxicité.

Il résulte de la description qui précède que, quels que soient les modes de mise en oeuvre ou d'administration, 25 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 oeuvre, 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.

REVENDICATIONS

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



dans laquelle :

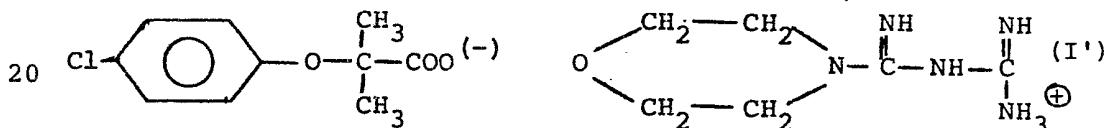
R représente un atome d'halogène ou un groupe

10

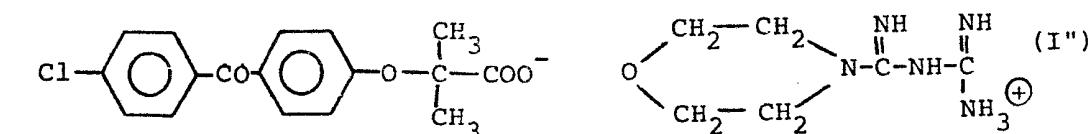


R' étant un atome de chlore.

15 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 :



30 4°- Procédé de préparation de phénoxyisobutyrates de moroxydine, 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.

35 5°- 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.

6°- 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.

5 7°- Médicaments constitués par ou contenant les phénoxyisobutyrate de moroxydine selon l'une quelconque des Revendications 1 à 3.