

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**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.

(22)

Date de dépôt ..... 11 février 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

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)

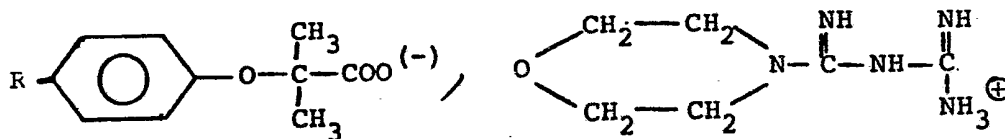
Mandataire : Cabinet Ores, 6, av. de Messine, 75008 Paris.

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 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 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 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 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, 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 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 :



5

dans laquelle :

R représente un atome d'halogène ou un groupe



10

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 clofibriques ou (chloro-4'-benzoyl)-4-phénoxy-  
 isobutyriques, 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.

20

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 iso-  
 lant par cristallisation le sel obtenu.

25

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 quan-  
 tité 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 so-  
 lution d'acide phénoxyisobutyrique, une quantité équimolécu-  
 laire de moroxydine-base obtenue par passage sur des résines

échangeuses d'ions.

La présente invention a également pour objet des médicaments constitués par ou c o n t e n a n t l e s phénoxyisobutyrate 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 PREPARATION 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 Témoins	1,920	0,360	1,22	0,37
15 Produit conforme à l'invention	1,499	0,304	1,24	0,38
clofibrate seul	1,586	0,308	1,43	0,44
20 Moroxydine seule	1,987	0,380	1,20	0,38

**TABLEAU II**  
**Rats régime normal**  
**Comparaison de l'aggrégation plaquettaire (méthode ADP)**

	Vélocité en % à		Intensité au bout de			
	15 microosmoles d'ADP	7 microosmoles d'ADP	une minute	2 minutes	3 minutes	
			15 microosmoles	7 microosmoles	15 microosmoles	7 microosmoles
Témoins	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

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	0,29
Produit conforme à l'invention	1,927	0,35	159	0,85	0,29
10 Clofibrate seul	2,238	0,50	192	0,88	0,26
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

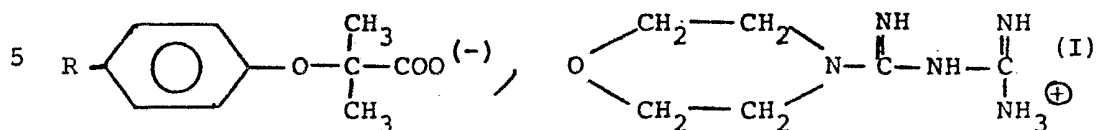
La DL<sub>50</sub> par voie intraveineuse (moyenne 25 souris) est de 350 mg/kg. Le produit est donc dépourvu de toxicité.

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

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'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

# REVENDICATIONS

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



dans laquelle :

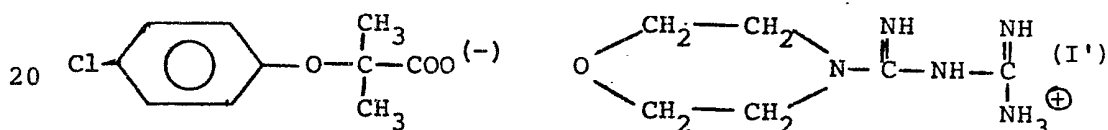
R représente un atome d'halogène ou un groupe

10

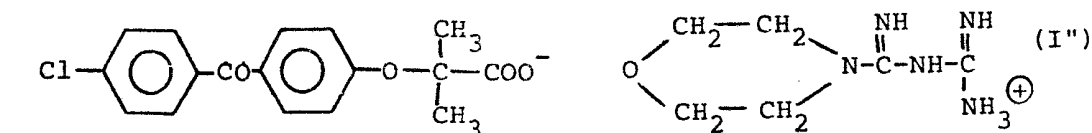


R' étant un atome de chlore.

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 phénoxyisobutyrate 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.

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.