
Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8120018

Nederland

⑲ NL

⑤④ Moroxydinefenoxo-isobutyraat, en deze stoffen bevattende geneesmiddelen.

⑤① Int.Cl.³: C07D 295/20, A61K 31/535, C07C 59/68, C07C 59/90.

⑦① Aanvrager: Pierre Dominique Moreau te Bessancourt, Frankrijk.

**⑦④ Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.**

②① Aanvraag Nr. 8120018.

⑧⑥ Aanvraagnummer oorspronkelijke internationale aanvraag: PCT/FR81/00012.

②② Ingediend 5 februari 1981.

③② Voorrang vanaf 11 februari 1980, 14 januari 1981.

③③ Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③① Nummers van de voorrangsaanvragen: 8002927 , 8100522 .

⑥② - -

④③ Ter inzage gelegd 4 januari 1982.

⑧⑦ Publicatiedatum oorspronkelijke internationale aanvraag: 20 augustus 1981.

⑧⑦ Publicatienummer oorspronkelijke internationale aanvraag: WO81/02295.

Deze octrooiaanvraag werd ingediend als internationale octrooiaanvraag onder de bepalingen van het Verdrag tot samenwerking inzake octrooien (PCT). De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van een Nederlandse vertaling van de oorspronkelijk in een andere taal ingediende beschrijving met conclusie(s). De Nederlandse octrooiaanvraag wordt geacht te zijn ingediend op de indieningsdatum van de internationale octrooiaanvraag.

Lx 5890

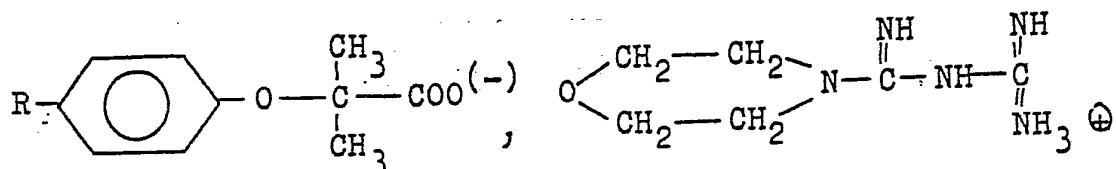
Moroxydinefenoxy-isobutyrate, en deze stoffen bevattende genees-
middelen. - - - - -

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe zouten van
 fenox-y-isoboterzuren. De farmakologische eigenschappen van fenox-y-
 isoboterzuren zijn bekend, en in het bijzonder die van p-chloor-
 fenox-y-isoboterzuur (clofibrinezuur) of van het homoloog daarvan
 5 4-(4'-chloorbenzoyl)-fenox-y-isoboterzuur. Deze zuren (en de deri-
 vaten daarvan) zijn van belang door de werking ervan op het onder-
 drukken van de cholesterolvorming met een aanmerkelijke verminde-
 ring van de cholesterolvoorraad in het organisme, en op het onder-
 drukken van abnormaal grote gehalten in het bloed van urinezuur
 10 en van fibrinogeen, alsmede door de aderverkalking en samenklon-
 tering van bloedplaatjes onderdrukkende werking ervan.

Bij de gangbare doses, en in het bijzonder bij zieken
 met een lage bloedeiwitspiegel, bestaat de mogelijkheid van het
 optreden van spierkrampen met toeneming van de SGOT en de CPK.
 15 Voorts zijn immuno-allergische voorvallen opgemerkt, zoals bloe-
 dingen, huidaandoeningen, tekort aan witte bloedlichaampjes, als-
 mede gevallen van galstenen, in het bijzonder tengevolge van 4-
 (4'-chloorbenzoyl)-fenox-y-isoboterzuur. Dit geldt voor alle nu
 bekende clofibraten en homologen daarvan, zoals aluminiumclofi-
 20 braat, hydroxyaluminiumclofibrat, magnesiumclofibrat, ethyl-
 ester van clofibrinezuur, isopropylester van 4-(4'-chloorbenzoyl)-
 fenox-y-isoboterzuur e.d. Andere derivaten, zoals bijvoorbeeld
 metformineclofibrat, hebben een zeer sterke bloedsuikerverminde-
 rende uitwerking, hetgeen de bruikbaarheid van dit zout aanmerke-
 25 lijk beperkt.

De uitvinding beoogt nieuwe derivaten van fenox-y-
 isoboterzuren te verschaffen, die werkzamer zijn, zodat daardoor
 geringere doses nodig zijn, en die derhalve ook geen ongewenste
 neveneffecten zullen veroorzaken.

30 De uitvinding beoogt nieuwe zouten van fenox-y-isoboter-
 zuren te verschaffen, die worden gevormd door moroxydinefenoxy-
 isobutyrate met de volgende algemene formule I:



23a

waarin:

R een chlooratoom of een groep



en R' een chlooratoom voorstellen.

5 Moroxydine of (α -morfoline- α -iminomethyleen)-guanine is een bekend virusbestrijdingsmiddel, dat, in samenwerking volgens de uitvinding met clofibrine- of 4-(4'-chloorbenzoyl)-fenoxy-isoboterzuur, op verrassende wijze de bloedvetzuur-
10 onderdrukkende werking van de laatstgenoemde stof bevordert, en aan de verkregen nieuwe zouten opmerkelijke eigenschappen verleent wat betreft het voorkomen en het behandelen van aderverkalkingsverschijnselen en kransslagaderaandoeningen, alsmede voor de behandeling van bloedstollingen in oppervlakkige en diepe aderen.

Volgens de uitvinding wordt het moroxydinezout bereid
15 door stoichiometrische hoeveelheden van clofibrinezuur of 4-(4'-chloorbenzoyl)-fenoxy-isoboterzuur en van moroxydine met elkaar te laten reageren, waarna het verkregen zout door kristallisatie wordt afgescheiden.

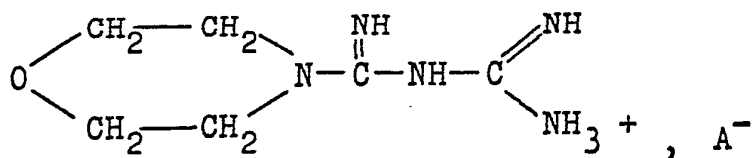
Daar de moroxydinebase moeilijk hanteerbaar en in de
20 handel niet verkrijgbaar is, verdient het de voorkeur uit te gaan van een moroxydinezout, zoals bijvoorbeeld moroxydine-hydrochloride.

Volgens een gunstige uitvoeringsvorm van de werkwijze volgens de uitvinding, wordt aan een clofibraat of aan een 4-(4'-
25 chloorbenzoyl)-fenoxy-isobutyraat een equimoleculaire hoeveelheid moroxydinezout in een geschikt oplosmiddel toegevoegd.

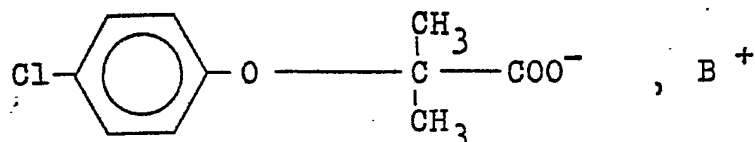
Volgens een andere gunstige uitvoeringsvorm van de werkwijze volgens de uitvinding wordt aan een fenoxy-isoboterzuuroplossing een equimoleculaire hoeveelheid moroxydinebase toegevoegd,
30 die door overgang over ionenuitwisselingsharsen is verkregen.

De aanvrager heeft tot zijn grote verrassing vastgesteld, dat het moroxydineclofibraat een dihydraat vormt, dat beneden ongeveer 30 °C slecht in water oplosbaar is. Dit produkt kan derhalve gemakkelijk worden bereid door het mengen van equimoleculaire
35 hoeveelheden van een warme waterige oplossing van een moroxydinezout met de volgende samenstelling:

8120018



en een warme waterige oplossing van een clofibrinezuurzout met de volgende samenstelling:



5. waarin A^- en B^+ een anion resp. een kation voorstellen, die zodanig zijn gekozen, dat het daaruit gevormde zout $\text{A}^- \text{B}^+$ zeer goed in water van minder dan 30 °C oplosbaar is, terwijl het kristallijne moroxydineclofibraat-dihydraat van het reactiemidden wordt afgescheiden.

10 Volgens een gunstige uitvoeringsvorm van de werkwijze volgens de uitvinding wordt het moroxydineclofibraat-dihydraat gedroogd om een watervrij zout te verkrijgen.

Volgens nog een andere gunstige uitvoeringsvorm van de werkwijze volgens de uitvinding wordt het anion A^- uitgekozen uit 15 de groep, die Cl^- , Br^- , NO_3^- , en SO_4^{2-} omvat, en het kation B^+ uit de groep, die Na^+ , K^+ , NH_4^+ en organische aminen omvat.

De uitvinding beoogt verder geneesmiddelen te verschaffen, die worden gevormd door moroxydinefenoxy-isobutyraaten volgens de uitvinding of die deze stof bevatten.

20 In bepaalde bijzondere gevallen is het gewenst het stoichiometrische evenwicht tussen de bestanddelen van deze geneesmiddelen te verstoren om een geneesmiddel te verkrijgen, waarvan de verhouding tussen de beide bestanddelen niet meer 1:1 is, doch, in tegendeel, een geneesmiddel, waarin een van de bestanddelen in 25 overmaat ten opzichte van het andere aanwezig is. Wanneer men bijvoorbeeld de vetzuuronderdrukkende werking van het geneesmiddel wenst te vergroten, is het nodig het gehalte aan fenox-y-isoboterzuur te vergroten.

De uitvinding beoogt derhalve eveneens een geneesmiddel 30 te verschaffen, die fenox-y-isoboterzuur (PBA) en moroxydine (MOR) in molverhoudingen bevatten, die 0,10 : 1..1 : 0,10 bedragen.

Volgens een gunstige uitvoeringsvorm van de uitvinding is de overmaat aan fenoxxy-isoboterzuur aanwezig in de vorm van een farmaceutisch verenigbaar mineraal en/of organisch zout.

Volgens nog een andere gunstige uitvoeringsvorm van de uitvinding wordt de moroxydine-overmaat door zoutvorming door middel van chloorwaterstof- en/of sulfaat- en/of fosfaat- en/of carbonaat- en/of broomwaterstof- en/of nitraationen verwijderd.

Behalve de voorafgaande kenmerken omvat de uitvinding nog andere kenmerken, die uit de onderstaande beschrijving volgen.

10 Het spreekt echter vanzelf, dat deze voorbeelden van toepassing, alsmede het verslag van farmakologische proefnemingen, slechts bij wijze van voorbeeld zijn gegeven, en geen enkele beperking van de uitvinding inhouden.

BEREIDINGSVOORBEELDEN.

15 A. Evenwichtige zouten.

Bereiding van moroxydineclofibrat.

1) 430 g clofibrinezuur werd in 800 ml water van 70 °C met 80 g natriumhydroxyde opgelost. Deze oplossing werd vervolgens aan een warme waterige oplossing (ongeveer 70 °C) van 414 g moroxydine-hydrochloride in 800 ml water toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gedurende een zekere tijd geroerd, en daarna gedurende 2..4 h op 5 °C afgekoeld. Het moroxydineclofibrat (in de vorm van het gekristalliseerde dihydraat) werd door filtreren afgescheiden, vervolgens viermaal met 300 ml ijswater gewassen, gedurende 25 12 h bij de omgevingstemperatuur gedroogd, en daarna bij 80 °C gedroogd tot een vast gewicht was bereikt. De opbrengst aan verkregen watervrij product was 6,44 g (84 % opbrengst), en smolt bij ongeveer 216 °C.

Analyse		C	H	Cl	N	O
30	theoretisch	49,8 %	6,27 %	9,19 %	18,1 %	16,8 %
	gevonden	49,4 %	6,17 %	9,43 %	18,2 %	16,6 %

Het NaCl-gehalte was minder dan 0,1 %.

2) Kaliumclofibrat werd in ethanol opgelost;
aan deze oplossing werd in equimoleculaire verhouding
35 een ethanoloplossing van moroxydine-hydrochloride toegevoegd;
de gevormde KCl-neerslag werd door filtreren verwijderd;
de ethanol werd uitgedampt; en
het moroxydineclofibrat werd in isopropanol gekristal-

liseerd.

B. Bereiding van produkten, waarvan de bestanddelen niet stoichiometrische verhouding aanwezig zijn.

1) Bereidingsvoorbeeld van het produkt met een verhouding.

5	Gewenste verhouding	: PBA/MOR = 1 : 4	
		(mg/d)	(mg/tabl.)
	clofibrine-ion	1 200	150
	moroxydine-ion	4 000	500
		5 200	650

10 Voorschrift:

8 tabletten per dag

Samenstelling

moroxydineclofibraat 1 : 1
(bereid volgens voorbeeld 1)

15	moroxydine-hydrochloride	462
	tarwezetmeel	100
	magnesiumstearaat	6

Bereiding:

Een korrelvormig produkt werd bereid door het moroxydineclofibraat, het moroxydine-hydrochloride en het tarwezetmeel te mengen, en het mengsel te korrelen door het op te nemen in een pasta van 25 g zetmeel en 100 ml water. Het aldus verkregen gekorrelde produkt werd gedroogd, waarna het magnesiumstearaat aan het droge produkt werd toegevoegd, waarna het verkregen mengsel tot 1 000 tabletten werd geperst.

2) Voorbeeld B

	Gewenste verhouding	: PBA/MOR = 10 : 1	
		(mg/d)	(mg/tabl.)
	clofibrine-ion	2 600	650
30	moroxydine-ion	200	50
		2 800	700

Voorschrift:

4 tabletten per dag

8120018

<u>Samenstelling:</u>	<u>(g)</u>
moroxydineclofibraat 1:1	- -
(bereid volgens voorbeeld 11)	113
clofibrinezuur	589
5 tarwezetmeel	100
magnesiumstearaat	6

Bereiding:

Deze bereiding geschiedde op dezelfde wijze als in voorbeeld 1 voor 1000 tabletten.

10 VERSLAG VAN FARMAKOLOGISCHE PROEFNEMINGEN.

Elke in de volgende tabellen vermelde uitkomst komt overeen met een gemiddelde over 15 dieren. De proeven werden uitgevoerd met mannelijke ratten van het ras AF Han.EOPS WISTAR met een gewicht van ongeveer 2,50 N.

- 15 De uitkomsten, die met ratten, die met een produkt volgens de uitvinding, d.w.z. moroxydineclofibraat, waren behandeld, werden steeds vergeleken met die, die door alleen clofibraat en alleen moroxydine waren verkregen.

De toediening van het produkt werd oraal uitgevoerd,
20 waarbij de toegediende hoeveelheid 35 mg/d bedroeg.

TABEL I
RATTEN OP VETRIJK DIEET
Bloedanalyse

Producten	Gemiddelde waarden	Vrij chol. mg/100 ml	Chol. ester mg/l	Cholesterol v.d. HDL	Verh. HDL LDL + VLDL	Fibrinogeen g/l	Bloedsuik. g/l	SGPT IE	Ureum g/l
Vergelijkingsproeven		10,3	36,7	0,36	3,1	1,91	1,22	28	0,37
Product volgens de uitvinding fenoxylisoboterzuur moroxydine	$\frac{1}{1}$	8,4	25,8	0,30	2,4	1,47	1,24	30	0,38
"	$\frac{10}{1}$	9,2	34,1	0,35	3	1,85	1,22	45	0,52
"	$\frac{8}{1}$	6,0	22,0	0,29	2,2	1,70	1,40	32	0,50
"	$\frac{1}{4}$	7,9	31,-	0,37	3,3	1,95	1,20	27	0,35
Clofibraat alleen		6,4	22,2	0,29	2,2	1,59	1,43	32,5	0,44
Moroxydine alleen		7,9	32,1	0,38	3,3	1,99	1,20	27,1	0,36

TABEL II

RATTEN OP VEETRIJK DIEET

Producten	Gemiddelde waarden	Vrij chol. ml / 100 ml	Chol. ester mg / l	Cholesterol v.d. HDL g / l	HDL / LDL + VLDL	SGPT IE	Fibrinogeen g / l	Ureum g / l
Vergelijkingsproeven		19,65	28,24	0,23	2,1	126,4	2,16	0,28
Product volgens de uitvinding fenoxyisoboterzuur moroxydine	$\frac{1}{1}$	11,32	21,79	0,25	1,62	188,1	1,96	0,29
"	$\frac{10}{1}$	17,2	26,7	0,27	0,65	420,-	2,19	0,50
"	$\frac{8}{1}$	10,57	21,71	0,39	0,77	302,-	2,10	0,30
"	$\frac{1}{4}$	17,6	29,5	0,25	0,90	340,-	1,92	0,35
Clofibrat alleen		10,57	21,7	0,38	0,773	302,1	2,2	0,26
Moroxydine alleen		17,5	29,3	0,25	0,867	349,9	1,80	0,30

8120018

TABEL III

KONIJNEN OP EEN WISSELEND DIEET

	Eind van 2e. maand		Eind van 5e. maand				
	Triglyc.	Cholesterol	Fibrinogeen v.d. HDL	Totaal Cholest.	Triglyceer	Cholesterol v.d. HDL	Bloedsuiker Ureum
Gemiddelde waarden Producten							
Vergelijkingsproeven	1,07	0,32	3,84	0,73	1,36	0,22	1,28 0,32
Product volgens de uitvinding Fenoxisoboterzuur Moroxydine	0,82	0,36	2,06	0,66	0,86	0,17	1,18 0,33
" $\frac{10}{1}$	1,12	0,32	3,54	0,72	1,34	0,17	1,28 0,42
" $\frac{8}{1}$	0,90	0,30	2,78	0,65	1,24	0,17	1,40 0,40
" $\frac{1}{4}$	1,25	0,35	2,90	0,60	1,35	0,15	1,35 0,33

8120018

TABEL IV

RATTEN OP NORMAAL DIEET

Vergelijking van plaatjesstolling (ADP-werwijze)

	Snelheid in % bij:	Sterkte aan het eind van :					
		1 min		2 min		3 min	
	15 posm. ADP	7 posm. ADP	15 posm.	7 posm.	15 posm.	7 posm.	15 posm.
Vergelijking	50,86	43,70	61,1	58,2	70,45	63,02	66,09
Product volgens de uitvinding	33,82	27,09	44,8	35,46	55,15	41,22	52,58
Clofibraat	40,42	35,58	51,14	43,05	59,07	47,54	55,33
Moroxydine	44,22	36,20	52,54	42,96	58,02	46,67	50,09
							34,08

De produkten volgens de uitvinding hebben zeer belangwekkende eigenschappen, waardoor deze zich blijken te onderscheiden van clofibraat en moroxydine alleen wat betreft de uitwerking ervan.

5 De duidelijkste effecten zijn het onderdrukken van bloedplaatjesstolling en de vermindering van het fibrinogeengehalte; deze uitwerking wordt zowel bij ratten met een normaal vethoudend dieet als bij ratten met een vetrijk dieet alsmede bij konijnen gevonden. (Hoewel de beste uitkomsten worden verkregen met een
10 produkt met de stoichiometrische verhouding 1/1, kan het in bepaalde pathologische gevallen gunstig zijn een onevenwichtig produkt te gebruiken).

VERGIFTIGHEID.

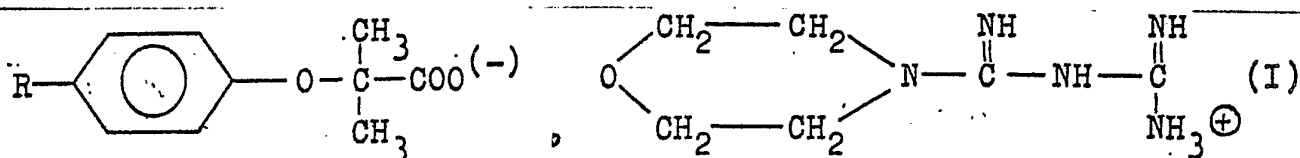
LD₅₀ intraveneus (gemiddelde van 25 muizen) bedroeg
15 380 mg/kg. Het produkt is derhalve niet vergiftig.

Uit de voorafgaande beschrijving volgt, dat ongeacht de aard van de toepassing of toediening de derivaten van fenoxisoboterzuur vele voordelen hebben boven de bekende derivaten, zoals in het bijzonder een grotere werkzaamheid, de afwezigheid van
20 neveneffecten en de volledige afwezigheid van vergiftige en bloedsuiker verminderende werkingen.

Zoals uit het voorgaande volgt is de uitvinding niet beperkt tot de uitvoeriger beschreven uitvoerings- en toepassingsvoorbeelden, doch omvat de uitvinding ook alle wijzigingen daarvan, die voor de deskundige voor de hand liggen, zonder daarbij
25 de omvang van de uitvinding te overschrijden.

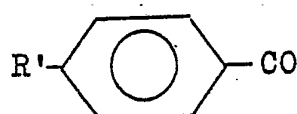
Conclusies

1. Moroxydinefenoxy-isobutyraaten, met het kenmerk, dat deze aan de onderstaande algemene formule I voldoen:



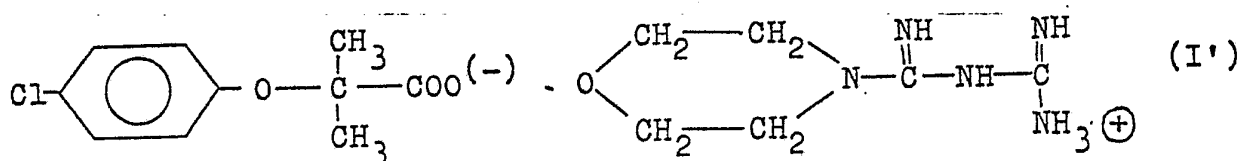
waarin:

- 5 R een chlooratoom of een groep

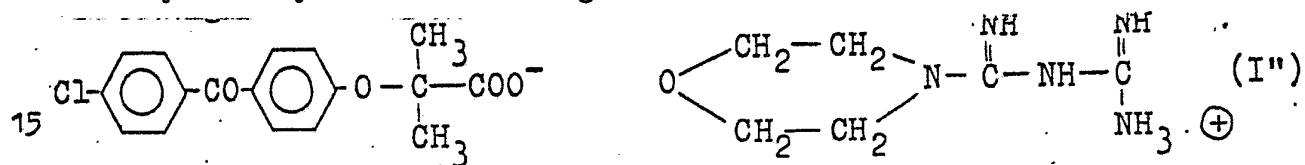


en R' een chlooratoom voorstelt.

2. Fenoxy-isobutyraat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het wordt gevormd door moroxydineclofibraat met de onderstaande formule I':



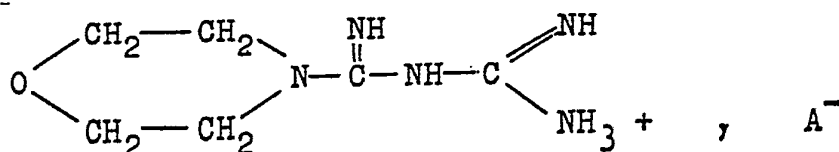
3. Fenoxy-isobutyraat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het wordt gevormd door moroxydine-4-(4'-chloorbenzoyl)-fenoxy-isobutyraaten met de volgende formule I'':



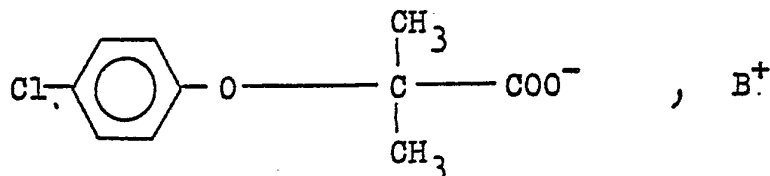
4. Werkwijze voor het bereiden van morydinefenoxy-isobutyraaten, met het kenmerk, dat men equimoleculaire hoeveelheden van een fenoxy-isoboterzuur en van moroxydine met elkaar laat reageren, en dat het verkregen zout met de algemene formule I af-
20 scheidt.

5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat equimoleculaire hoeveelheden van een warme waterige oplossing van een moroxydinezout met de volgende samenstelling:

8120018



menkt met een warme waterige oplossing van een zout van clofibri-
nezuur met de volgende samenstelling:



5 waarin A^- en B^+ een anion resp. een kation voorstellen, die zoda-
nig zijn gekozen, dat het daaruit gevormde zout $\text{A}^- - \text{B}^+$ beneden 30
°C goed in water oplosbaar is, terwijl het gekristalliseerde mo-
roxydineclofibrat-dihydraat uit het reactiemiddel wordt afgescheiden.

6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat
10 het moroxydineclofibrat-dihydraat wordt gedroogd om een watervrij
zout te verkrijgen.

7. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat
het anion A^- wordt gekozen uit de groep, die Cl^- , Br^- , NO_3^- en
 SO_4^{2-} omvat, en dat het kation B^+ wordt gekozen uit de groep, die
15 Na^+ , K^+ , NH_4^+ en organische aminen omvat.

8. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat
een moroxydinezout wordt gevoegd bij een zout van fenoxi-isoboter-
zuur in een geschikt oplosmiddel, en dat het verkregen moroxydine-
fenoxi-isobutyraat wordt afgescheiden.

20 9. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat
het fenoxi-isoboterzuur in reactie wordt gebracht met de moroxy-
dinebase, die door doorgang over een ionenuitwisselaar is verkre-
gen.

10. Geneesmiddel, gevormd door of bestaande uit moroxydine-
25 fenoxi-isobutyraaten volgens een van de conclusies 1..3.

11. Geneesmiddel, bevattende fenoxisoboterzuur en moroxydine
in molverhoudingen van 0,10 : 1..1 : 0,10

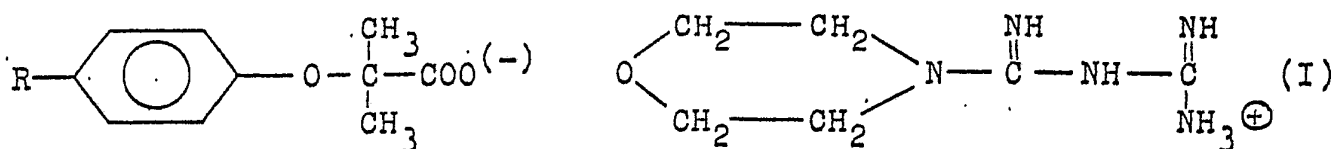
12. Geneesmiddel volgens conclusie 11, met het kenmerk,
dat de fenoxisoboterzuurovermaat de vorm heeft van een farmaceutisch
30 verenigbaar mineraal zout.

13. Geneesmiddel volgens conclusie 11, met het kenmerk,
dat de moroxydine-overmaat door middel van hydrochloride-, sulfaat-
fosfaat-, carbonaat, hydrobromide- en/of nitraationen in zout is om-
gezet.

Samenvatting

MOROXYDINEFENOXYISOBUTYRATEN, EN DEZE STOFFEN BEVATTENDE GENEESMIDDELEN

Deze worden gekenmerkt door de algemene formule I:



waarin:

R een chlooratoom of een groep



en R' een chlooratoom voorstelt. Geneesmiddelen.