

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152433 B



(21) Patentansøgning nr.: 5058/79

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 493/10

(22) Indleveringsdag: 28 nov 1979

(41) Alm. tilgængelig: 30 maj 1980

(44) Fremlagt: 29 feb 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 nov 1978 US 964564 05 sep 1979 US 72818

(71) Ansøger: F. *HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESSELLSCHAFT; Grenzacherstrasse 124 - 184; Postfach; CH-4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Chao-Min *Liu; US, John *Westley; US

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

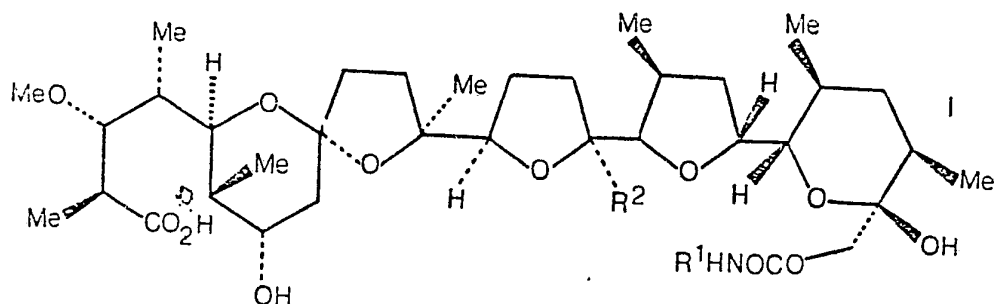
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af urethanderivater af monensin

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Chemical Abstracts 70, 2040 g (1969)
" " 80, 69648 m (1974)
J. A. C. S. 89, 5737-9 (1967)

DK 152433 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte urethanderivater af monensin med den almene formel I

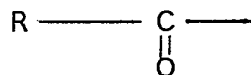


- 5 hvor R^1 betegner phenyl, C_{1-7} -alkyl-phenyl, halogenphenyl, nitrophenyl, phenoxyphenyl, C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, phenyl- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkanoyl-phenyl, benzoylphenyl, C_{1-7} -alkoxy-phenyl eller phenyl- C_{3-7} -cycloalkyl, og R^2 betegner methyl eller ethyl, eller de farmaceutisk tolerable salte deraf med baser.

- 10 I formlen I betegner symbolet Me en methylgruppe.

De her omhandlede forbindelser og saltene deraf er virksomme som antibakterielle midler; endvidere er de coccidiostatiske midler samt midler mod forhøjet blodtryk, malaria og svinedysenteri.

- 15 Udtrykket " C_{1-7} -alkanoyl" betegner en C_1-C_7 -, fortrinsvis C_1-C_4 -, alkancarbonsyrerest, dvs. en gruppe med formlen,



hvor R betegner C_1-C_6 -alkyl eller hydrogen, f.eks. acetyl, propionyl eller butyryl.

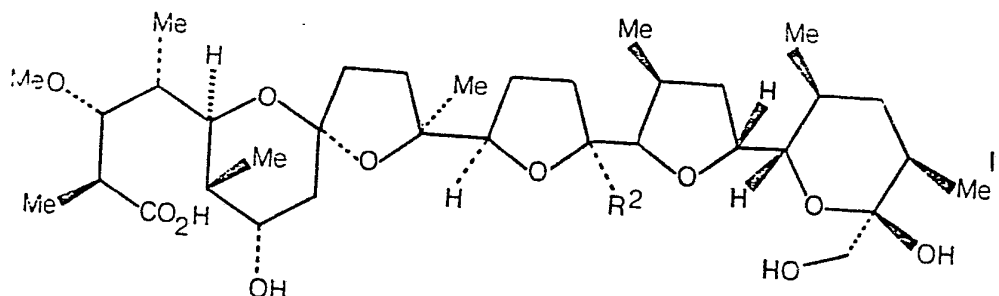
- 20 Udtrykket " C_{1-7} -alkoxy" betegner en C_1-C_7 -alkyloxygruppe såsom methoxy, ethoxy eller n-propoxy.

- En substituent på en phenylkerne sidder fortrinsvis i 4-stilling, som f.eks. i 4-C₁₋₇-alkylphenyl, f.eks. 4-methylphenyl (4-tolyl), 4-halogenphenyl, f.eks. 4-chlorphenyl, 4-C₁₋₇-alkoxyphenyl, f.eks. 4-methoxyphenyl, 4-C₁₋₇-alkanoylphenyl, f.eks. 4-acetylphenyl eller i
- 5 4-benzoylphenyl.

Udtrykket "C₁₋₇-alkyl" betegner en C₁-C₇-ligekædet eller forgrenet, især en C₁-C₄-, mættet carbonhydridgruppe såsom methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl eller n-butyl. Eksempler på "phenyl-C₁₋₇-alkyl" kan være f.eks. 1-phenylethyl, 2-phenylethyl (phenethyl).

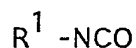
- 10 Udtrykket "C₃₋₇-cycloalkyl" betegner cycliske mættede carbonhydridgrupper med 3 - 7 carbonatomer, f.eks. cyclopropyl, cyclobutyl eller cyclohexyl, hvorhos cyclohexyl foretrækkes. Eksempler på "phenyl-C₃₋₇-cycloalkyl" er f.eks. 2-(phenyl)-cyclopropyl.

- Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at monensin
- 15 A eller B, dvs. en forbindelse med den almene formel II



hvor R² betegner methyl (monensin B) eller ethyl (monensin A), eller et salt deraf med en base omsættes med et isocyanat med den almene formel III

20



III

hvor R¹ har den ovenfor angivne betydning og et vundet produkt med den almene formel I, om ønsket, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf med en base.

Der anvendes fortrinsvis et salt af udgangsforbindelsen med formelen II, især natriumsaltet. Isocyanatet med formelen III tilsættes fortrinsvis i et mindre overskud, f.eks. ca. 10%, for at optimere dannelsen af monoderivatet. Omsætningen gennemføres fortrinsvis i et inert opløsningsmiddel såsom et chloreret carbonhydrid, f.eks. carbontetrachlorid, methylenchlorid, methylenchlorid eller chloroform, diethylether, ethylacetat eller i et aromatisk carbonhydridopløsningsmiddel såsom benzen eller toluen. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, men den ligger dog mellem ca. 0°C og reaktionsblandingens kogepunkt, fortrinsvis ved ca. stuetemperatur.

De som udgangsmaterialer anvendte forbindelser monensin A og monensin B er kendte forbindelser, jfr. G. Kaufman et al., *J.A.C.S.*, 89, s. 5737-5739, (1967) (monensin A) og M. Gorman et al., *Antimicrobial Agents and Chemoth.*, 1967, s. 363-368 (1968) (monensin B).

De her omhandlede urethanderivater er polyetherantibiotika og danner en lang række farmaceutisk tolerable salte. Disse salte fremstilles på i og for sig kendt måde ud fra antibiotikaenes fri syreform, f.eks. ved vask af den fri syre i en opløsning med en egnet base eller et egnet salt. Eksempler på sådanne farmaceutisk tolerable basiske saltdannende stoffer er alkalimetabaser såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller lithiumhydroxid, jordalkalimetabaser såsom calciumhydroxid eller bariumhydroxid og ammoniumhydroxid. Alkalimetal- eller jordalkalimetalsalte, som kan anvendes til fremstilling af farmaceutisk tolerable salte af urethanderivaterne med den almene formel I, er f.eks. carbonater, bicarbonater eller sulfater.

Eksempler på organiske baser, som kan danne farmaceutisk tolerable salte med de her omhandlede urethanderivater, er lavere alkylaminer eller primære, sekundære eller tertiære hydroxy-lavere alkylaminer såsom ethylamin, isopropylamin, diethylamin, methyl-n-butylamin, ethanolamin eller diethanolamin.

En særlig foretrukken amin er N-methylglucamin. Salte af N-methylglucamin har på grund af deres vandopløselighed særlig værdi, hvorfor forbindelserne kan anvendes til parenteral administration.

De her omhandlede urethanderivaters antibiotiske virkning anskueliggøres ved nedenstående tabel I.

Tabel I

Antimikrobielle spektre for urethanderivater af monensin

5 Mindste inhiberende koncentration ($\mu\text{g/ml}$)^a.

	<i>Staph. aureus</i>	<i>Sarcina luten</i>	<i>Strepto- coccus faecium</i>	<i>Bacillus sp. E</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	
10	6538	9341	8043	27859	583 ^b	
	Monensin B, phenethyl- urethan	6,3	3,1	0,8	1,6	3,1
15	Monensin A, phenethyl- urethan	6,3	1,6	0,4	0,8	1,6
	Monensin B, (R)-1-phe- nylethyl- urethan	6,3	3,1	0,8	0,4	1,6
20	Monensin B, (S)-1-phe- nylethyl- urethan	1,6	1,6	0,2	0,1	0,8
25	Monensin A, 4-bromphe- nylurethan	0,8	0,2	0,1	0,05	0,4
	Monensin A, 4-chlorphe- nylurethan	0,4	0,2	0,05	0,02	0,4
30	Monensin A, phenylure- than	0,8	0,8	0,1	0,05	0,4
35	Monensin A, 4-fluor- phenyl- urethan	1,6	0,8	0,1	0,2	0,8
40	Monensin A, cyclohexyl- urethan	1,6	0,8	0,1	0,2	0,8

Tabel I fortsat

5	Monensin A, 2-(phenyl)- cyclopropyl- urethan	3,1	0,8	0,2	0,4	0,8
	Monensin A, methylure- than	25	25	1,6	6,3	1,6
10	Monensin A, n-butylure- than	1,6	1,6	0,2	0,2	0,4
15	Monensin A, 4-(methyl)- carbonyl-phe- nylurethan	1,6	1,6	0,8	0,2	1,6
	Monensin A, 4-phenoxy- phenylurethan	0,4	0,4	0,1	0,4	0,4
20	Monensin A, 4-iodphenyl- urethan	0,4	0,2	0,1	0,02	0,4
	Monensin A, 4-methoxy- phenylurethan	1,6	1,6	0,4	0,1	0,8
25	Monensin A, 4-methyl- phenylurethan	0,4	0,4	0,2	0,05	0,4
30		<i>Bacillus</i> <i>megate-</i> <i>rium</i> 8011	<i>Bacillus</i> sp. TA 27860	<i>Mycobact.</i> <i>phlei</i> 355	<i>Strepto-</i> <i>coccus</i> <i>cellul.</i> 3313	<i>Paecilo-</i> <i>myces</i> <i>varioti</i> 25820
35	Monensin B, phenethyl- urethan	3,1	3,1	25	12,5	-
	Monensin A, phenethyl- urethan	0,8	1,6	6,3	12,5	12,5
40	Monensin B, (R)-1-phenyl- ethylurethan	1,6	1,6	12,5	3,1	3,1

Tabel I fortsat

		<i>Bacillus megate- rium</i> 8011	<i>Bacillus</i> sp. TA 27860	<i>Mycobact.</i> <i>phlei</i> 355	<i>Strepto- coccus</i> <i>cellul.</i> 3313	<i>Paecilo- myces</i> <i>variotti</i> 25820
5	Monensin B, (S)-1-phenyl- ethylurethan	0,4	0,2	6,3	6,3	6,3
10	Monensin A, 4-bromphenyl- urethan	0,1	0,2	1,6	0,8	1,6
15	Monensin A, 4-chlorphen- ylurethan	0,2	0,2	0,8	0,8	3,1
	Monensin A, phenylure- than	0,4	0,4	3,1	3,1	3,1
20	Monensin A, 4-fluorphen- ylurethan	0,4	0,8	3,1	3,1	3,1
	Monensin A, cyclohexyl- urethan	0,4	0,8	3,1	3,1	3,1
25	Monensin A, 2-(phenyl)- cyclopropyl- urethan	0,8	0,4	3,1	12,5	6,3
30	Monensin A, methyleurethan	6,3	12,5	-	-	-
	Monensin A, n-butyleure- than	0,8	0,4	6,3	3,1	6,3
35	Monensin A, 4-(methyl)- carbonyl- phenylurethan	1,6	0,8	6,3	3,1	6,3
40	Monensin A, 4-phenoxy- phenylurethan	0,4	0,2	1,6	0,8	0,8

Tabel I fortsat

		<i>Bacillus megate- rium</i> 8011	<i>Bacillus</i> sp. TA 27860	<i>Mycobact. phlei</i> 355	<i>Strepto- coccus cellul.</i> 3313	<i>Paecilo- myces varioli</i> 25820
5	Monensin A, 4-iodphenyl- urethan	0,2	0,2	1,6	0,4	1,6
10	Monensin A, 4-methoxy- phenylurethan	0,8	0,8	6,3	1,6	6,3
15	Monensin A, 4-methyl- phenylurethan	0,2	0,2	1,6	0,8	1,6

^a Laveste 2 ganges fortynding med en hæmningszone i agardiffusionstest.

^b NRRL deponeringsnummer, de øvrige numre er ATCC-numre.

20 Af den i tabel I angivne in vitro-virkning mod visse grampositive bakterier kan det sluttet, at forbindelserne kan anvendes som antibakterielle lægemidler.

25 Det har endvidere vist sig, at visse af de her omhandlede urethan-derivater, nemlig sådanne med formlen I, hvor R¹ betegner phenyl, halogenphenyl, nitrophenyl, C₁₋₇-alkylphenyl eller C₃₋₇-cycloalkyl, samt de farmaceutisk tolerable salte deraf udøver en anticoccidiose-virkning mod mikroorganismen *Eimeria tenella*.

Denne anticoccidiose-virkning påvises på laboratoriekyllinger som følger:

30 Forsøgsmetode. Der anvendes 10 kyllinger per dosis. 10 kyllinger anvendes som vægtkontrol og 10 kyllinger som inficeret kontrol. Det stof, der skal testes, gives 48 timer før infektionen. 1 g af det stof, der skal testes, blandes i en mekanisk blander med den nødvendige

- mængde kyllingefoder for at opnå den ønskede dosering. Infektionen består af ca. 200.000 Oocyster, som administreres peroralt ved hjælp af en pipette. Forsøget varer 11 dage, hvorefter de overlevende dyr ved autopsi undersøges for grove caecale sår. Antallet af overlevende dyr og antallet af caecale sår vurderes. Resultaterne udtrykkes som "gennemsnitlig infektionsgrad". Ved en gennemsnitlig infektionsgrad på mindre end 2,5 anses den dertil hørende dosis som signifikant virksom.

Tabel II

- 10 Anticoccidiosevirkning for monensinurethaner, som tilsættes foderet til med *Eimeria tenella* inficerede kyllinger.

	Forbindelse	Dosering i foder ppm	Gennemsnitlig infektionsgrad
15	Ikke-inficeret, ubehandlet kontrol	ingen	0,0
	Inficeret, ubehandlet kontrol	ingen	3,0
20	Monensin A, 4-nitro-phenylurethan	75	0,5
	Monensin A, 4-brom-phenylurethan	75	0,7
	Monensin A, phenyl-urethan	75	0,9
25	Monensin A, 4-chlor-phenylurethan	65	0,8
	Monensin A, 4-methylphenylurethan	75	1,1
30	Monensin A, 4-iod-phenylurethan	125	0,1
	Monensin A, 4-fluor-phenylurethan	125	1,0
	Monensin A, cyclohexylurethan	125	0,8

De her omhandlede urethanderivater er ligeledes virksomme mod *Treponema hyodysenteriae*. De tilsvarende mindste inhiberende koncentrationer for urethanderivaterne er som følger:

5	Forbindelse	Mindste inhiberende koncentration (µg/ml)
	Monensin B, phenethylurethan	2,0
	Monensin A, 4-bromphenylurethan	0,4
10	Monensin B, (R)-1-phenylethylurethan	0,4
	Monensin A, phenethylurethan	0,4
	Monensin A, phenylurethan	0,08 - 0,4
	Monensin A, 4-chlorphenylurethan	0,08
	Monensin B, (S)-1-phenylethylurethan	0,4
15	Monensin A, cyclohexylurethan	0,4
	Monensin A, 2-(phenyl)-cyclopropylurethan	0,4
	Monensin A, 4-fluorphenylurethan	0,08

- Forsøgsmetoden til vurdering af virksomheden mod *Treponema hyodysenteriae*, en sygdomsvækker for svinedysenteri, består i at
- 20 blodagarskåle med en serie af 2- eller 4-ganges fortyndinger af urethanderivaterne med 10-ganges fortyndinger af *T. hyodysenteriae*-stammen. Efter 48 timers inkubering ved 42°C i en anaerob atmosfære vurderes de mindste inhiberende koncentrationer som den laveste koncentration af en forbindelse, som hæmmer det stærkest fortyndede
- 25 Inoculum af hver *T. hyodysenteriae*-stamme fuldstændig.

- Den mest enkle metode til administration af antibiotikummet består i, at det blandes med dyrefoderet. Antibiotikummet kan dog også administreres på en anden måde. Det kan f.eks. forarbejdes til tabletter, drikke, boli eller kapsler, som kan administreres til dyret i doseret
- 30 form. Formuleringer af antibiotikummet i sådanne doseringsformer fremstilles på inden for veterinærfarmacien i og for sig kendte fremgangsmåder.

Kapsler fremstilles sædvanligvis ved at fylde gelatinekapslerne med antibiotikummet i en vilkårlig form. Antibiotikummet kan, om ønsket, fortyndes med et inert fast fortyndingsmiddel såsom en sukker, stivelse eller rensset krystallinsk cellulose for at forøge volumenet af
5 hensyn til hensigtsmæssigheden.

Tabletter fremstilles ved sædvanlige farmaceutiske metoder. En tablet indeholder generelt ud over den virksomme bestanddel en bærer, en desintegrator, et absorbens, et bindemiddel og et glidemiddel. Typiske bærere er f.eks. lactose, flormelis, natriumchlorid, stivelse eller
10 mannit. Stivelse er ligeledes en god desintegrator ligesom alginsyre. Overfladeaktive midler såsom natriumlaurylsulfat og deoctylnatrium-sulfosuccinat anvendes ligeledes i nogle tilfælde. Sædvanligvis anvendte absorbenser er f.eks. stivelse eller lactose, medens magnesiumcarbonat anvendes sammen med olieagtige stoffer. Ofte anvendte
15 bindemidler er gelatine, gummiarabicum, stivelse, dextrin og forskellige cellulosederivater. Hyppigt anvendte glidemidler er f.eks. magnesiumstearat, talkum, paraffinvoks, forskellige metalsæber og polyethylenglucol.

Antibiotikummet kan ligeledes administreres i form af en bolus med
20 retarderet virkning. Sådanne boli fremstilles som tabletter, hvorhos der dog tilsættes et middel til forsinkelse af antibiotikumets opløsning. Boli er beregnet til frigørelse i løbet af længere perioder. Den langsomme opløsning sikres gennem valget af en stærkt vandopløselig form af antibiotikummet. Der kan f.eks. tilsættes jernfilspåner for at
25 forøge bolusens densitet, så at den konstant forbliver i vommens bund.

Opløsningen af antibiotikummet forsinkes ved anvendelse af en matrice af et uopløseligt materiale, hvori den aktive bestanddel indesluttet. Der kan f.eks. anvendes vegetabiliske vokser, rensede mineralvokser
30 eller vandopløselige polymere materialer.

Drikke, der indeholder antibiotikummet, fremstilles hensigtsmæssigt ved at vælge en vandopløselig form af antibiotikummet. Ønskes der en uopløselig form, kan der fremstilles en suspension. Drikken kan, om

ønsket, fremstilles som en opløsning i et fysiologisk tolerabelt opløsningsmiddel såsom polyethylenglucol.

Suspensioner af uopløselige former af antibiotikummet kan fremstilles i ikke-opløsningsmidler såsom vegetabiliske olier, f.eks. jordnødde-, majs- eller sesamolie, eller i en glycol såsom propylenglycol eller polyethylenglucol eller i vand, alt efter den valgte form af antibiotikum.

Egnede fysiologisk tolerable tilsætninger er nødvendige for at holde antibiotikummet i suspension. Tilsætningerne kan være fortykkelsesmidler, f.eks. carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidon, gelatine eller alginater. Forskellige klasser af skummidler tjener til at holde antibiotikummet i suspension. Der kan f.eks. anvendes lecithin, alkylphenol/polyethylenoxidaddukter, naphthalensulfonater, alkylbenzensulfonater eller polyoxyethylensorbitanestere til fremstilling af suspensioner i flydende ikke-opløsningsmidler.

Til fremstillingen af suspensioner kan der yderligere anvendes andre stoffer, som påvirker hydrophiliteten, vægtfylden og overfladespændingen. Der kan f.eks. anvendes silicone, glycoler, sorbit eller sukker som suspenderingsmiddel.

Antibiotikummet kan leveres til forbrugeren som en suspension eller en tør blanding med tilsvarende hjælpemidler til fortynding før anvendelsen.

Antibiotikummet kan ligeledes tilsættes drøvtyggenes drikkevand. Derved tilsættes en vandopløselig eller i vand suspenderbar form af antibiotikummet til drikkevandet i tilsvarende mængder. Forberedelsen af antibiotikummet til blandingen med drikkevandet sker efter de samme principper som ved formuleringen af drikke.

Den mest hensigtsmæssige måde at behandle dyret med antibiotikummet på baserer sig på formuleringen i dyrefoderet. Der kan dertil anvendes et vilkårligt dyrefoder, f.eks. sædvanligt tørfoder, flydende foder eller tabletfoder. Til fremstilling af et medikamenteret dyrefoder

fremstilles sædvanligvis i forvejen en koncentreret forblanding med antibiotikummet. En forblanding kan f.eks. indeholde fra 2 til 900 g antibiotikum per kg forblanding. Dette brede område er betinget af det nødvendige brede koncentrationsområde for det færdige foder.

- 5 Forblandinger kan både foreligge i flydende og i fast form.

Forbindelser med formelen I, hvor R^1 betegner phenyl, halogenphenyl, eller nitrophenyl, samt de farmaceutisk tolerable salte er oralt virksomme som antimalariamidler. Denne virkning anskueliggøres ved nedenstående aktiviteter mod malariavækkeren *Plasmodium berghei*:

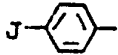
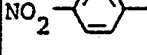
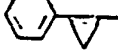
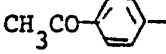
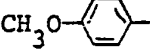
10	Forbindelse	ED ₅₀ -værdi i mg/kg p.o.
	Monensin A, 4-chlorphenylurethan	2,3
	Monensin A, phenylurethan	4
	Monensin A, 4-bromphenylurethan	15 - 20
15	Den antibiotiske virkning, anticoccidiosevirksomheden samt antimalaria-	
	virksomheden hos forbindelser med den almene formel I er overraskende	
	højere end hos de kendte forbindelser Monensin A og Monensin B	
	og/eller også udviser forbindelser med den almene formel I en langt	
	lavere toxicitet end de kendte forbindelser. Disse forhold anskuelig-	
20	gøres ved nedenstående tabel III, hvor repræsentative forbindelser	
	med den almene formel I sammenlignes med Monensin A.	

Tabel III

In vitro-virkning, mindste hæmmende
koncentration, $\mu\text{g/ml}$

R_1	R_2	Staph. aureus	Staph. faecium	Bac. subtilis	Bac.me- gaterium	Mycobac- phlei	Streptom. cellulosæ	Paecilom. varioti
CH_3-	C_2H_5	25	1.6	1.6	6.3	>25	>25	>25
 - CH_2CH_2-	CH_3	6.3	0.8	3.1	3.1	25	12.5	>25
 - CH_2CH_2-	C_2H_5	6.3	0.4	1.6	0.8	6.3	12.5	12.5
 - $\text{CH}-$ CH_2	CH_3	6.3	0.8	1.6	1.6	12.5	3.1	3.1
 - CH CH_3	CH_3	1.6	0.2	0.8	0.4	6.3	6.3	6.3
	CH_3	1.6	0.1	0.8	0.4	3.1	3.1	3.1
 -O- 	C_2H_5	1.6	0.1	0.8	0.4	3.1	3.1	3.1
	C_2H_5	0.8	0.4	1.6	0.4	1.6	0.8	3.1
CH_3- 	C_2H_5	0.8	0.1	0.4	0.4	3.1	3.1	3.1
$\text{F}-$ 	C_2H_5	0.4	0.2	0.4	0.2	1.6	0.8	1.6

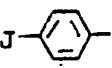
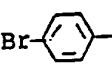
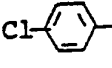
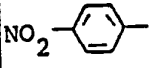
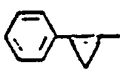
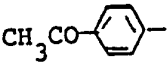
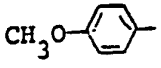
Tabel III fortsat

	C_2H_5	0.4	0.1	0.4	0.2	1.6	0.4	1.6
	C_2H_5	0.8	0.1	0.4	0.1	1.6	0.8	1.6
	C_2H_5	0.4	0.05	0.4	0.1	0.8	0.8	3.1
	C_2H_5	0.4	0.1	0.4	0.4	1.6	0.8	0.8
	C_2H_5	3.1	0.2	0.8	0.8	3.1	12.5	6.3
$n-C_4H_9-$	C_2H_5	1.6	0.2	0.4	0.8	6.3	3.1	6.3
	C_2H_5	1.6	0.8	1.6	1.6	6.3	3.1	6.3
	C_2H_5	1.6	0.4	0.8	0.8	6.3	1.6	6.3
MONENSIN A		3.1	1.6	1.6	3.1	12.5	6.3	> 25

Tabel III fortsat

R ₁	R ₂	In vitro-virkning, mindste hæmmende koncentration, µg/ml				Muse- toxi- citet (24t) LD ₅₀ mg/kg p.o.	Coc- cidi- ose- akti- vitet i kyl- lin- ger ppm	Antima- laria (P. berghei) mus (mg/kg) p.o.
		Penicil digitatum	Cand. albicans	Clostr. histoly	Clostr. septicum			
CH ₃ —	C ₂ H ₅	>100	>100			190	-	-
 —CH ₂ CH ₂ —	CH ₃	500	63			150	-	100
 —CH ₂ CH ₂ —	C ₂ H ₅	250	25			245	-	-
 —CH— CH ₂	CH ₃	1000	25			250	70	-
 —CH— CH ₃	CH ₃	-	-			120	-	-
	CH ₃	50	25			140	120	-
 —O— 	C ₂ H ₅	100	100	0.16	0.08	120	-	-
	C ₂ H ₅	50	6.3			77	120	4
CH ₃ — 	C ₂ H ₅	25	25	0.16	0.31	150	70	-
F— 	C ₂ H ₅	12.5	6.3			45	70	-

Tabel III fortsat

R ₁	R ₂	In vitro-virkning, mindste hæmmende koncentration, µg/ml				Muse- toxi- citet (24t) LD ₅₀ mg/kg p.o.	Coc- cidi- ose- akti- vitet i kyl- lin- ger ppm	Antima- laria (P. berghei) mus (mg/kg) p.o.
		Penicil digitatum	Cand. albicans	Clostr. histoly	Clostr. septicum			
	C ₂ H ₅	25	25	0.16	0.16	55	120	-
	C ₂ H ₅	25	6.3			140	70	16
	C ₂ H ₅	6.3	0.08			22	70	2
	C ₂ H ₅	25	25	0.16	0.16	45	70	-
	C ₂ H ₅							
n-C ₄ H ₉ -	C ₂ H ₅							
	C ₂ H ₅							
	C ₂ H ₅							
MONENSIN A		> 100	> 100	3.1	3.1	44	120	> 80

Forbindelserne med formelen I og de farmaceutisk tolerable salte deraf er også oralt virksomme som blodtrykssænkende midler. Denne virkning anskueliggøres ved nedenstående tabel IV:

Tabel IV

5	Forbindelse	Oral dosering (mg/kg)	Dag med maksimal ændring (%)			
			Blodtryk dag	ændring	Hjertefrekvens dag	ændring
10	Monensin B, phen-ethylurethan	10	2	13	3	14
	Monensin A, phen-ethylurethan	10	5	15	2	18
15	Monensin A, 4-bromphenylurethan *	1	2	21	-	- *
	Monensin A, phenylurethan *	10	2	26	-	- *
20	Monensin A, 4-chlorphenylurethan	1	5	20	5	19
	Monensin A, 4-fluorphenylurethan *	3	2	17	-	- *
25	Monensin A, 4-methylphenylurethan	1	3	16	4	15
		Gennemsnitligt blodtryk (mm Hg)				
		før behandlingen		ved maksimal virkning		
30	Monensin B, phen-ethylurethan	216	189			
	Monensin A, phen-ethylurethan	223	189			
35	Monensin A, 4-bromphenylurethan *	225	178			
	Monensin A, phenylurethan *	229	170			

Tabel IV fortsat

	Monensin A, 4-chlor-phenylurethan	224	179
5	Monensin A, 4-fluor-phenylurethan *	220	182
	Monensin A, 4-methyl-phenylurethan	217	182

10 * Forbindelser, som påvirker blodtrykket, men dog ikke hjertefrekvensen, fortrækkes.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved følgende eksempler:

EKSEMPEL 1

15 Fremstilling af 4-bromphenylurethanen af monensin A ud fra monensin A som fri syre.

10 millimol (6,89 g) monensin A-hydrat opløses i 100 ml benzen. Til denne opløsning sættes et overskud på 11 millimol 4-bromphenylisocyanat i et lige så stort rumfang benzen, og reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur. Omsætningen følges ved tyndtlagschromatografi på silicagel med ethylacetat-n-hexan-ethanol (80:20:2) som opløsningsmiddel og vanillin-phosphorsyre som udviklingsmiddel.

25 Efter 1 uges forløb vaskes reaktionsblandingen med 0,5N vandig saltsyre, vand, mættet vandig natriumcarbonatopløsning og vand i den angivne rækkefølge. Benzenopløsningen tørres over natriumsulfat og indampes under reduceret tryk til et amorft fast stof. Efter krystallisation af acetonitril fås natriumsaltet af 4-bromphenylurethanen af monensin A, smeltepunkt 201 - 203°C, $[\alpha]_D + 65,3^\circ$ (C = 1% i chloroform).

Analyse:

Beregnet for $C_{43}H_{66}O_{12}NBrNa$ (891,87)%: C 57,90; H 7,46;
N 1,57; Br 8,96.

Fundet: C 58,57; H 7,36;
N 1,23; Br 8,90.

5

EKSEMPEL 2

Fremstilling af 4-bromphenylurethanen af monensin A ud fra natriumsaltet af monensin.

Ud fra 5 g (7 millimol) natriumsalt af monensin A og 2 g 4-bromphenylisocyanat lades reaktionen forløbe på samme måde som i eksempel 1, men natriumsaltet synes at reagere hurtigere. I henhold til tyndtlagschromatografi synes reaktionen at være tilendebragt efter 2 dage.

Efter oparbejdning på den ovenfor angivne måde fås 4-bromphenylurethanen af monensin A.

15 EKSEMPEL 3

På samme måde som i eksempel 1 og 2 fås under anvendelse af monensin A eller B og det tilsvarende isocyanat følgende forbindelser:

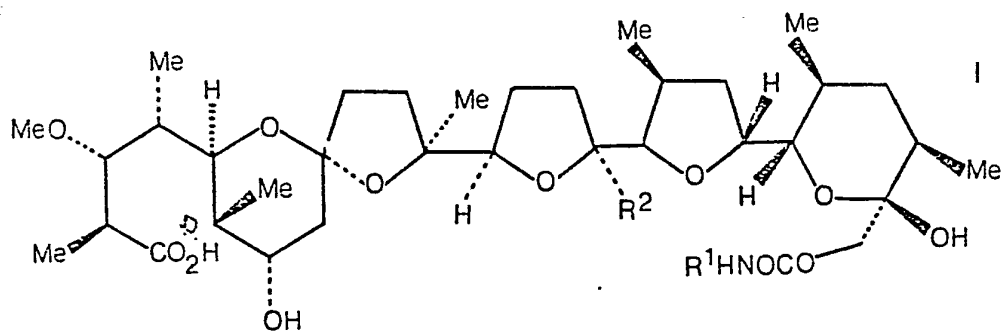
	Forbindelse	Smeltepunkt °C	Optisk drejning α_D , °
20	Monensin A, methylurethan	191 - 193	
	Monensin B, (R)-1-phenylethylurethan	89 - 93	
	Monensin A, phenylurethan	199 - 210	
25	Monensin A, 4-chlorphenylurethan	199 - 207	

Fortsat

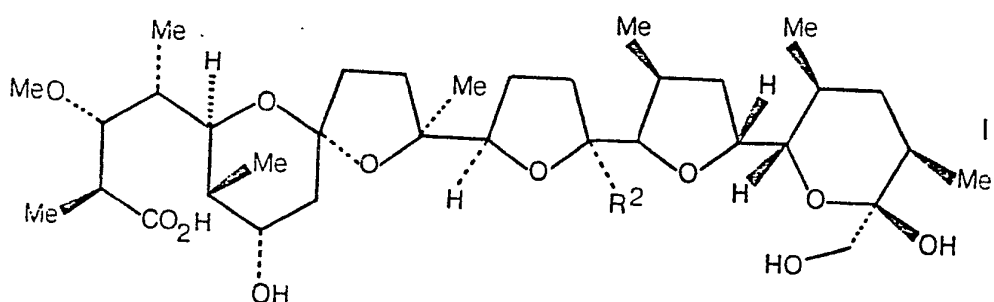
	Monensin B, (S)-1-phenyl- ethylurethan	116 - 120	
5	Monensin A, cyclohexyl- urethan	110 - 123	
	Monensin A, 2-(phenyl)- cyclopropylurethan	119 - 124	
	Monensin A, 4-fluorophenyl- urethan	199 - 223	
10	Monensin A, 4-nitrophenyl- urethan	189 - 192	+ 104,7(1%, CH ₃ CN)
	Monensin A, 4-methylphenyl- urethan	220	+ 59,6(1%, CHCl ₃)
15	Monensin A, 4-iodphenyl- urethan	203 - 206	+ 67,6(1%, CHCl ₃)
	Monensin A, n-butylure- than		+ 59,2(1%, CHCl ₃)
	Monensin A, 4-phenoxyph- enylurethan	210 - 213	+ 67,9(1%, CHCl ₃)

20 PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af urethanderivater af monensin med den almene formel I



- hvor R^1 betegner phenyl, C_{1-7} -alkyl-phenyl, halogenphenyl, nitrophenyl, phenoxyphenyl, C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl, phenyl- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkanoyl-phenyl, benzoylphenyl, C_{1-7} -alkoxy-phenyl eller phenyl- C_{3-7} -cycloalkyl, og R^2 betegner methyl eller ethyl, eller
- 5 farmaceutisk tolerable salte deraf med baser,
- k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel II



- hvor R^2 betegner methyl eller ethyl, eller et salt deraf med en base
- 10 omsættes med et isocyanat med den almene formel III



- hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning,
- og et vundet produkt med den almene formel I, om ønsket, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf med en base.
- 15 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser, hvor R^1 betegner phenyl, og R^2 betegner ethyl,
- k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes tilsvarende substituerede udgangsforbindelser med den almene formel II og III.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser, hvor
- 20 R^1 betegner 4-chlorphenyl, og R^2 betegner ethyl,
- k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes tilsvarende substituerede udgangsforbindelser med formlen II og III.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser, hvor R^1 betegner 4-bromphenyl, og R^2 betegner ethyl, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes tilsvarende substituerede udgangsforbindelser med formlen II og III.
- 5 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser, hvor R^1 betegner 4-fluorphenyl, og R^2 betegner ethyl, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes tilsvarende substituerede udgangsforbindelser med formlerne II og III.
- 10 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser, hvor R^1 betegner 4-nitrophenyl, og R^2 betegner ethyl, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes tilsvarende substituerede udgangsforbindelser med formlerne II og III.
- 15 7. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser, hvor R^1 betegner phenethyl, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en tilsvarende substitueret udgangsforbindelse med den almene formel II.
8. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1 - 7, k e n d e t e g n e t ved, at isocyanatet med den almene formel III tilsættes i et overskud på ca. 10%.