

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 170855 B1

(21) Patentansøgning nr.: 1925/83

(22) Indleveringsdag: 28 apr 1983

(41) Alm. tilgængelig: 31 okt 1983

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 12 feb 1996

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 apr 1982 JP 73306/82 14 apr 1983 JP 65999/83

(51) Int.Cl.6

C 07 C 233/51
C 07 C 235/12
C 07 C 271/22
C 07 K 5/06

(73) Patenthaver: *AJINOMOTO CO. INC.; 5-8, Kyobashi 1 chome; Chuo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Shigeshi *Toyoshima; JP, Yoshiko *Seto; JP, Koji *Fukushima; JP, Izumi *Kumashiro; JP

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

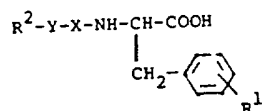
(54) Phenylalaninderivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1925-83

Phenylalaninderivater med formlen

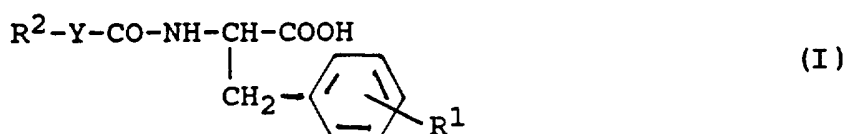


hvor R^1 er et hydrogen- eller et fluoratom, en nitro- eller en hydroxylgruppe, der eventuelt er beskyttet af en esterificerende gruppe, X er CO eller SO_2 , -Y- er en lige binding, en lavere alkylengruppe, en eventuelt substitueret vinylengruppe eller en gruppe med formlen $\text{-CH}_2\text{-O-}$ eller $\text{-O-CH}_2\text{-}$, R^2 er en eventuelt substitueret phenyl- eller naphthylgruppe, eller $\text{-R}^2\text{-Y-CO-}$ er en N-benzyloxycarbonylphenylalanyl-, N-benzyloxycarbonyl-4-fluorphenylalanyl- eller N-(m-methoxycinnamoyl)phenylalanylgruppe, eller disses ikke-toksiske salte fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne med formlen I kan sammen med et lægemiddel anvendes som absorptionsaktivatorer, især til oral eller rectal indgivelse af insulin, idet de ikke blot fremmer dets absorption, men også inhiberer nedbrydningen af insulinet i nærver af trypsin og chymotrypsin.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte phenylalaninderivater samt ikke-toksiske salte deraf, der kan anvendes som absorptionsfremmende midler (ved oral eller rectal indgivelse) i insulinpræparater.

5 Phenylalaninderivaterne ifølge opfindelsen har den almene formel



10

i hvilken R^1 er et hydrogenatom, en nitrogruppe, en hydroxylgruppe eller en benzyloxycarbonyloxygruppe,

15

- Y - er en binding, en lavere alkylengruppe, en vinylengruppe eller en gruppe med formlen $\text{-CH}_2\text{-O-}$ eller $\text{-O-CH}_2\text{-}$, og

20

R^2 er en eventuelt med et chloratom, en nitrogruppe eller en methoxygruppe substitueret phenyl- eller naphthylgruppe, eller $\text{-R}^2\text{-Y-CO-}$ er en N-benzyloxycarbonyl-phenylalanyl-, N-benzyloxycarbonyl-4-fluor-phenylalanyl- eller N-(m-methoxycinnamoyl)-phenylalanylgruppe, og opfindelsen angår

25

også de ikke-toksiske salte deraf.

Forbindelserne med formlen I er enestående derved, at de kan anvendes som insulinabsorptionsaktivatorer. Phenylalanin i sig selv eller N-acetylphenylalanin eller lavere alkylestere eller amider af syrerne med formlen I kan ikke

30 anvendes som absorptionsaktivatorer. Forbindelserne med formlen I har asymmetriske carbonatomer og kan derfor foreligge i D-form, L-form eller DL-form, afhængigt af substituenternes særlige kombination. Phenylalaninderivaterne ifølge

35 den foreliggende opfindelse er hidtil ukendte og kan fremstilles ved gængse N-acyleringsmetoder.

Phenylalaninderivaterne ifølge opfindelsen kan foreligge i form af et salt såsom et metalsalt, f.eks. natriumkalium-, lithium- og calciumsalte, og som et salt med en organisk base, når disse er farmaceutisk acceptable. Som
5 organiske baser kan der anvendes aminer såsom ammoniak (ammoniumsalt), dicyclohexylamin og N-methyl-D-glucamin og basiske aminosyrer såsom lysin og arginin.

Phenylalaninderivaterne ifølge opfindelsen indgives oralt eller rectalt sammen med insulinet. Ikke blot fremmes
10 absorptionen af insulin, men også nedbrydningen af insulin i nærvær af trypsin og chymotrypsin inhiberes.

Især er oral eller rectal indgivelse af insulin ved behandling af diabetes mellitus endnu ikke klinisk anerkendt, og udviklingen af en insulin-absorptionspromotor, der frem-
15 byder langvarig og bekvem anvendelse til mennesker, udgør et stort behov.

Phenylalaninderivaterne ifølge opfindelsen kan anvendes i en mængde i intervallet fra 0,1 til 2000 mg, fortrinsvis 0,2 til 500 mg, til 25 enheder insulin.

20 Absorptionspromotoren kan indgives i sammensat form med insulinet.

Med hensyn til præparatformen kan phenylalaninderivatet anvendes ved at sammensætte det til et præparat såsom tabletter, kapsler samt eliksirer i form af opløsninger og
25 suspensioner etc.

Phenylalaninderivatet og insulinet kan indgives til en patient med behov for en sådan behandling (mennesker) i et dosisinterval fra 0,1 til 1000 mg pr. patient almindeligvis flere gange daglig, dvs. en samlet daglig dosis på 0,2
30 til 2000 mg. Dosis varierer alt efter sygdommens sværhedsgrad, patientens legemsvægt og andre faktorer, der vil blive taget i betragtning af fagmanden.

De ovennævnte typiske præparatkombinationer sammensættes til farmaceutiske midler som anført nedenfor. Ca.
35 0,2-500 mg phenylalaninderivat og insulin blandes i enhedsdoseringsformer, der er almindelig anerkendt eller påkrævet

inden for farmaceutisk praksis sammen med farmaceutisk acceptable bærestoffer, excipienser, bindemidler, antiseptiske midler, stabilisatorer, smagsstoffer etc. Mængden af hvert aktivt stof i disse sammensætninger eller præparater er
5 afpasset således, at de giver en passende dosis inden for det foreskrevne interval.

Særlige materialer, der kan inkorporeres i tabletter, kapsler m.m., er følgende: et bindemiddel såsom traganth, gummi arabicum, majsstivelse og gelatine; et excipiens såsom
10 mikrokrySTALLINSK cellulose; et kvældningsmiddel såsom majsstivelse, prægelatineret stivelse og argininsyre; et smøremiddel såsom magnesiumstearat; et sødemiddel såsom saccharose, lactose og saccharin; et smagsstof såsom pebermynte, olie fra Gaultheria adeno-thrix max. og kirsebær. Enterisk
15 overtræk kan anvendes med fordel, f.eks. hydroxyphenylmethylcellulose i 8%'s vandig opløsning som præ-overtræk som underbelægning og hydroxypropylmethylcellulosephthalat (10%) og triacetin (3%) i vandig opløsning som overtræksmiddel. Når enhedsdoseringsformen er en kapsel, kan der endvidere
20 inkorporeres et flydende bærestof såsom fed olie i den ovennævnte type materialer. Der kan forekomme forskellige andre materialer som overtræksmateriale eller med henblik på at variere enhedsdoseringsformernes fysiske form ifølge andre metoder. Således kan tabletter overtrækkes med shellak og/eller
25 sukker. Sirupper eller eliksirer kan indeholde aktive forbindelser, saccharose som sødemiddel, methyl- og propylparaben som konserveringsmiddel, et farvestof, et smagsstof såsom kirsebærsmag eller appelsinsmag.

Konserveringsmidler kan sammensættes ifølge sædvanlig
30 praksis ved fremstilling af farmaceutiske doseringsformer, ved hvilken et aktivt stof opløses eller suspenderes i et bærestof såsom vand.

En puffer, et konserveringsmiddel og et antioxidationsmiddel kan yderligere inkorporeres efter behov.

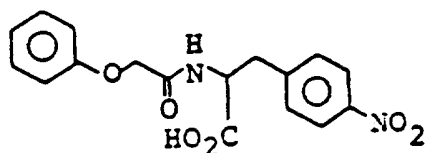
35 Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere forklaret ved hjælp af eksempler.

0

Eksempel 1

Fremstilling af "S-6",

5



21 g 4-nitro-L-phenylalanin opløses i 10 ml 10% 's NaOH, og der tilsættes skiftevis 1,7 g ethyletheropløsning af phenoxyacetylchlorid og en vandig Na_2CO_3 -opløsning fremstillet af 2,7 g Na_2CO_3 og 25 ml vand portionsvis under omrøring ved stuetemperatur i løbet af 20 minutter. Deretter omrøres blandingen ved stuetemperatur i 3 timer og syres derefter med fortyndet saltsyre til fældning af krystaller. Krystallerne filtreres, vaskes med vand og omkrystalliseres ud fra dioxan, hvorved fås 2,4 g N-p-nitrophenyl-L-phenylalanin som nåle med et smeltepunkt på 147°C .

15

Analyse: Beregnet: C 59,30, H 4,68, N 8,14.

Fundet: C 59,47, H 4,51, N 8,03.

20

25

30

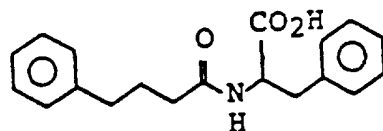
35

0

Eksempel 2

Fremstilling af "S-8",

5



25 g 4-phenylsmørsyre opløses i 500 ml chloroform, og hertil sættes 17,3 g N-hydroxysuccinimid. Der tilsættes portionsvis 31 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid under isafkøling og omrøring. Blandingen omrøres i én time under afkøling og derefter i 7 timer ved stuetemperatur. Efter tilsætning af 10 ml iseddike omrøres blandingen i én time, det uopløselige materiale fjernes ved filtrering, og filtratet indampes til tørhed under formindsket tryk. Remanensen omkrystalliseres ud fra ethylacetat, hvorved fås 35 g 4-phenylsmørsyre-N-hydroxysuccinimidester med et smeltepunkt på 82°C.

13 g af ovennævnte ester opløses i 200 ml chloroform. Denne opløsning dryppes til en opløsning bestående af 16,5 g L-phenylalanin og 15,9 g Na₂CO₃ i 150 ml vand, idet der omrøres ved stuetemperatur. Herefter omrøres blandingen i 7 timer, og det uopløselige materiale, der opstår, fjernes ved filtrering. Filtratet syrnes til pH 1,0 med 6N saltsyre. De udfældede krystaller filtreres, vaskes med vand og omkrystalliseres ud fra 90% vandig methanol, hvorved der fås 11,2 g N-(4-phenylbutyryl)-L-phenylalanin med et smeltepunkt på 178°C.

Analyse: Beregnet: C 73,28, H 6,79, N 4,49.

Fundet: C 73,24, H 6,94, N 4,46.

Optisk drejning: $[\alpha]_D^{26} = +8,33^\circ$ (c = 1, acetone).

På samme måde som beskrevet ovenfor fremstilles følgende produkter, hvis strukturformler fremgår af den følgende tabel II.

35

0

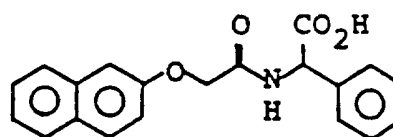
Pro-

dukt	Molekylformel	Smp. °C	Optisk drejning
S-24	$C_{18}H_{16}ClNO_3$	155-158	$[\alpha]_D^{30} -31,02^\circ$ (c=1, MeOH)
5	25	"	$[\alpha]_D^{30} +31,20^\circ$ (c=1, MeOH)
	27	$C_{19}H_{19}NO_3$	$[\alpha]_D^{25} -35,39^\circ$ (c=1, MeOH)
	30	$C_{19}H_{16}F_3NO_3$	$[\alpha]_D^{20} -19,10^\circ$ (c=1, MeOH)
10	31	$C_{18}H_{16}FNO_3$	$[\alpha]_D^{20} -50,98^\circ$ (c=1, MeOH)
	36	$C_{19}H_{16}F_3NO_3$	$[\alpha]_D^{20} +19,03^\circ$ (c=1, MeOH)

15

Eksempel 3

Fremstilling af "S-11"



20

0,1 mol L-phenylalanin opløses i 50 ml 2N NaOH, og hertil sættes 20 ml ethylether. Til blandingen sættes under kraftig omrøring og isafkøling det ønskede naphthoxyacetylchlorid (0,1 mol) og 100 ml 2N NaOH i små portioner. Blandingens omrøres i 3 timer ved stuetemperatur og vaskes én gang med ethylether. Det vandige lag indstilles til pH 2 med 4N saltsyre til udfældning af rå krystaller. Krystallerne anbringes på filterpapir, tørres og omkrystalliseres ud fra ethylacetat/petroleumether. Forbindelse "S-12" fremstilles på samme måde. De opnåede resultater er som følger:

30

Tabel I

Produkt	Smeltep. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, methanol)	Udbytte af rensset krystal (%)
35 N-[(1-naphthoxy)acetyl]-L-phenylalanin (S-11)	137-142	$-10,6^\circ$	33
N-[(2-naphthoxy)acetyl]-L-phenylalanin (S-12)	173-176	$+25,1^\circ$	36

Eksempel 4

0

Fremstilling af "S-21", Z-Phe^L-Phe^D,

hvor Z betegner en benzyloxycarbonylgruppe.

17,3 g D-phenylalanin og 17,6 g NaHCO₃ sættes til
150 ml vand.

5

27,7 g N-benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin-N-hydroxy-
succinimidester opløses i 150 ml tetrahydrofuran, og den såle-
des fremstillede opløsning sættes til ovennævnte vandige op-
løsning ved stuetemperatur. Blandingen får lov at reagere nat-
ten over. Til reaktionsopløsningen sættes 200 ml vand, og
derefter indstilles den vandige fase på pH 2 med afkølet 4N
10 saltsyre. Det ønskede produkt ekstraheres med 500 ml ethylace-
tat. Det organiske lag vaskes med 1N saltsyre og mættet van-
dig NaCl-opløsning i nævnte rækkefølge og tørres over vandfrit
magnesiumsulfat. Opløsningen inddampes til tørhed under for-
15 mindsket tryk. Den således fremstillede remanens, der vejer
28,0 g, omkrystalliseres fra ethylacetat/n-hexan, hvorved
deriås 20,3 g af det ønskede produkt, svarende til et udbytte
på 65%.

På samme måde som beskrevet ovenfor fås forbindelser-
20 ne "S-22", "S-23" og S-32". Strukturformlerne fremgår af den
følgende tabel II.

Pro-

	dukt Molekylformel	Smp. (°C)	Optisk drejning
	S-21 C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅	119-125	[α] _D ¹⁷ = -34,2° (c=1, EtOH)
25	S-22 C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₅	158-163	[α] _D ²³ = +13,9° (c=1, EtOH)
	S-23 C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₅	133-135	[α] _D ²³ = -19,5° (c=1, EtOH)
	S-32 C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₅	189-191	[α] _D ²² = -24,0° (c=1, DMF)

30

De omhandlede forbindelser vil nedenfor blive beskre-
vet mere detaljeret under henvisning til eksempler og laborato-
rieprøver.

35

0

Eksempler og laboratorieprøver

De i tabel II anførte prøver af absorptionsaktiva-
toren opløses eller suspenderes i 0,5% 's CMC-0,05 molær tris-
-HCl-puffere (pH 7,8), og opløsningerne eller suspensionerne
5 blandes med vandig insulinopløsning. ICR-CD-1 hunmus, der er
5-7 uger gamle, indgives oralt forud bestemt mængder af blan-
dingerne. Efter et i forvejen bestemt tidsrum måles den pro-
centvise nedgang i blodglucose og graden af forøgelse af blod-
insulin sammenlignet med kontrolgruppen. Resultaterne er vist i
10 tabel II. Symbolet "Z" i strukturformlerne i tabellen repræ-
senterer en benzyloxycarbonylgruppe. De øverste tal i kolon-
nerne "effektivitet" angiver den procentvise nedgang i blod-
glucose og de nederste tal i parentes viser graden af forøgel-
se af blodinsulin.

15

20

25

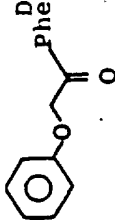
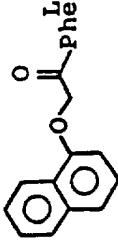
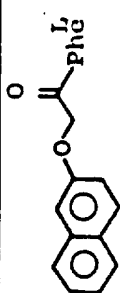
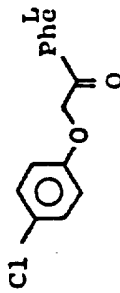
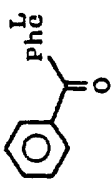
30

35

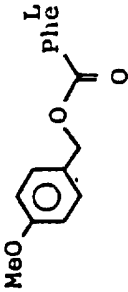
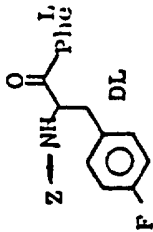
Tabel II

Prøve nr.	Struktur	Dosis med insulin 2,5 E/10 g (legemsvægt)	1) Nedgang i blodglucose (%)		2) Forøgelsesgrad for blodinsulin	
			30 min.	60 min.	30 min.	60 min.
S-1		6,0 mg/10 g	84,9 (56,4)	75,4 (60,0)		
S-2		6,0 mg/10 g	23,2 (>119)	60,0 (89,7)		
S-3		6,0 mg/10 g	84,4 (34,2)	84,3 (68,1)		
S-4		3,0 mg/10 g	52,7 (6,54)	31,1 (2,04)		
S-5		12,5 mg/10 g	57,9 (88,5)	33,5 (18,0)		
S-6		3,1 mg/10 g	21,5 (20,6)	44,7 (21,8)		
S-7		3,0 mg/10 g	70,0 (7,72)	40,6 (9,35)		

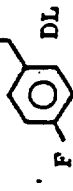
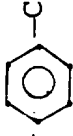
Tabel II (forts.)

Prøve nr.	Struktur	Dosis med insulin 2,5 E/10 g (legemsvægt)		1) Nedgang i blodglucose (%) 2) Forøgelsesgrad for blodinsulin	
				30 min.	60 min.
S-8		6,0 mg/10 g		57,1 (7,31)	35,6 (9,64)
S-9		3,0 mg/10 g		37,3 (11,8)	29,7 (2,67)
S-10	Z-Ph ^L -Ty ^L	6,0 mg/10 g		61,5 (41,9)	43,4 (4,85)
S-11		6,0 mg/10 g		54,0 (11,8)	59,7 (5,07)
S-12		6,0 mg/10 g		50,8 (6,05)	66,8 (5,62)
S-13		1,5 mg/10 g		31,9 (43,4)	18,5 (9,82)
S-14		6,0 mg/10 g		35,2 (6,31)	37,8 (3,31)

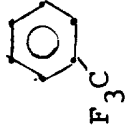
Tabel II (forts.)

Prøve nr.	Struktur	Dosis med insulin 2,5 E/10 g (legemsvægt)	1) Nedgang i blodglucose (%)		2) Forøgelsesgrad for blodinsulin	
			30 min.	60 min.	30 min.	60 min.
S-15	Z-Phé ^L	3,0 mg/10 g	37,5 (3,43)	60,7 (2,36)		
S-16	Z-Tyr ^L	6,0 mg/10 g	31,0 (50,0)	37,2 (2,99)		
S-17		3,0 mg/10 g	64,8 (14,4)	50,6 (21,2)		
S-18	Z-Phé ^D	6,0 mg/10 g	52,3 (6,79)	67,2 (10,6)		
S-20	Z-Phé ^D -Phé ^L	1,5 mg/10 g	22,4 (2,33)	32,7 (2,46)		
S-21	Z-Phé ^L -Phé ^D	6,0 mg/10 g	42,6 (14,9)	32,7 (5,26)		
S-22		3,0 mg/10 g	63,1 (-)	51,9 (-)		

Tabel II (forts.)

Prøve nr.	Struktur	Dosis med insulin 2,5 E/10 g (legemsvægt)	1) Nedgang i blodglucose (%)		2) Forøgelsesgrad for blodinsulin	
			30 min.	60 min.	30 min.	60 min.
S-23	$\begin{array}{c} \text{L} \\ \\ \text{Z-Phe} - \text{N} - \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{F} \end{array}$ 	3,0 mg/10 g	67,5 (-)	39,4 (-)		
S-24		1,5 mg/10 g	37,1 (5,46)	27,4 (3,04)		
S-25		1,5 mg/10 g	34,9 (-)	29,5 (-)		
S-27		1,5 mg/10 g	61,5 (7,76)	34,4 (1,0)		
S-30		3,0 mg/10 g	48,8 (-)	44,4 (-)		
S-31		3,0 mg/10 g	33,5 (-)	72,5 (-)		
S-32		3,0 mg/10 g	- (-)	23,8 (4,55)		
S-33	TS-Phe ^L	3,0 mg/10 g	51,6 (18,1)	21,4 (6,48)		

Tabel II (forts.)

Prøve nr.	Struktur	Dosis med insulin 2,5 E/10 g (legemsvægt)	1) Nedgang i blodglucose (%)		2) Forøgelsesgrad for blodinsulin	
			30 min.	60 min.	30 min.	60 min.
S-34	Ts-Phe ^{DL}	6,0 mg/10 g	27,3 (13,8)	93,1 (6,52)		
S-36		3,0 mg/10 g	52,0 (-)	49,1 (-)		

0

Nedenfor nævnes de forbindelser, der svarer til de
i tabel II nævnte betegnelser:

- S-1 : N-[(1-naphthyl)acetyl]-L-phenylalanin
- S-2 : N-[(4-nitrophenoxy)acetyl]-4-nitro-DL-phenylalanin
- 5 S-3 : N-cinnamoyl-L-phenylalanin
- S-4 : N,O-bis-(benzyloxycarbonyl)-L-tyrosin
- S-5 : N-phenoxyacetyl-L-phenylalanin
- S-6 : N-phenoxyacetyl-4-nitro-L-phenylalanin
- S-7 : N-benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-phenylalanin
- 10 S-8 : N-(4-phenylbutyroyl)-L-phenylalanin
- S-9 : N-phenoxyacetyl-D-phenylalanin
- S-10: N-benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-tyrosin
- S-11: N-[(1-naphthoxy)acetyl]-L-phenylalanin
- S-12: N-[(2-naphthoxy)acetyl]-L-phenylalanin
- 15 S-13: N-[(4-chlorphenoxy)acetyl]-L-phenylalanin
- S-14: N-benzoyl-L-phenylalanin
- S-15: N-benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin
- S-16: N-benzyloxycarbonyl-L-tyrosin
- S-17: N-(4-methoxybenzyloxycarbonyl)-L-phenylalanin
- 20 S-18: N-benzyloxycarbonyl-D-phenylalanin
- S-19: N-(4-fluorbenzyloxycarbonyl)-L-phenylalanin
- S-20: N-benzyloxycarbonyl-D-phenylalanyl-L-phenylalanin
- S-21: N-benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-D-phenylalanin
- S-22: N-benzyloxycarbonyl-4-fluor-DL-phenylalanyl-L-phenylalanin
- 25 S-23: N-benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-4-fluor-DL-phenylalanin
- S-24: N-(4-chlorcinnamoyl)-L-phenylalanin
- S-25: N-(4-chlorcinnamoyl)-D-phenylalanin
- 30 S-26: N-(4-fluorcinnamoyl)-L-phenylalanin
- S-27: N-(4-methylcinnamoyl)-L-phenylalanin
- S-28: N-(4-trifluormethylcinnamoyl)-L-phenylalanin
- S-29: N-(3-methoxycinnamoyl)-L-phenylalanin
- S-30: N-(3-trifluormethylcinnamoyl)-L-phenylalanin
- 35 S-31: N-(2-fluorcinnamoyl)-L-phenylalanin
- S-32: N-(3-methoxycinnamoyl)-L-phenylalanyl-L-phenylalanin
- S-33: N-(4-toluensulfonyl)-L-phenylalanin

0

S-34: N-(4-toluensulfonyl)-DL-phenylalanin

S-35: N-(4-trifluormethylcinnamoyl)-D-phenylalanin

S-36: N-(3-trifluormethylcinnamoyl)-D-phenylalanin

5

Tabel II viser, hvor effektiv den her omhandlede absorptionspromotor er, når den indgives oralt, men de samme resultater fås ved at anvende absorptionspromotoren som et konventionelt suppositorium samme med insulin.

10

Som beskrevet ovenfor er den her omhandlede absorptionspromotor meget anvendelig, fordi den muliggør klinisk insulininterapi ad oral eller parenteral (f.eks. rectal) vej.

Toksicitetsundersøgelser af phenylalaninderivater med oral insulin-forstærkende aktivitet hos CD-1 (ICR)hømus giver følgende

15

resultaterLD₅₀ (mg/kg)Aminosyrederivatets kemiske struktur

N-phenoxyacetyl-L-phenylalanin

>4000

N-(1-Naphthyloxy)acetyl-L-phenylalanin

>4000

N-(2-Naphthyloxy)acetyl-L-phenylalanin

>4000

20

N-(4-Chlorphenoxy)acetyl-L-phenylalanin

>3500

N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin

>2750

N-Benzyloxycarbonyl-D-phenylalanin

>4000

N-p-Methoxybenzyloxycarbonyl-L-phenylalanin

750

25

N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-phenylalanin

>3000

N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanyl-L-tyrosin

>3000

N-Cinnamoyl-L-phenylalanin

>2500

30

Phenylalaninderivaterne er suspenderet i 0,5% CMC.

35

0

PræparateksempelTablet

5

Svineinsulin (0,577 g, 15.000 IE, Zn-indhold 0,5%) opløses i 30 ml 0,05N HCl, og den således fremstillede opløsning fortyndes med 30 ml destilleret vand.

6 g forbindelse "S-27" opløses i 200 ml 0,1N NaOH, og pH-værdien indstilles til 7,5 ved tilsætning af 0,1N HCl. Opløsningen fortyndes med phosphatpuffer (0,02 molær, pH 7,5) indtil et volumen på 600 ml.

10

Den ovenfor fremstillede insulinopløsning dryppes til S-27-opløsningen ved 20°C under kraftig omrøring, og opløsningen indstilles på pH 7,5 og frysetørres umiddelbart derefter.

15

Der fremstilles tabletter indeholdende 25 mg af det frysetørrede materiale, prægelatineret med 82 mg stivelse, 82 mg mikrokrySTALLINSK cellulose og 1 mg magnesium stearat.

20

Enterisk overtrukne tabletter fremstilles ved gængse metoder ved anvendelse af en 8%'s vandig hydroxyphenylmethylcelluloseopløsning som præ-overtrækningsmiddel beregnet som underlag og en vandig opløsning med 10% hydroxypropylmethylcellulosephthalat og 3% polyacetyne som overtrækningsmiddel.

Kapsel

25

Til 250 ml iseddike sættes 30 g forbindelse S-22, der opløses ved opvarmning. Der tilsættes 2 g svineinsulin (52.200 IE, Zn-indhold 0,5%) i små portioner til ovennævnte opløsning, der er afkølet ved 20°C under omrøring, og insulinet opløses. Eddikesyren afdestilleres fra opløsningen ved formindsket tryk ved samme temperatur.

30

Til den således opnåede faste remanens sættes 100 ml n-hexan, og den faste remanens pulveriseres og sigtes, og det tilbageholdte materiale vaskes med n-hexan. n-Hexanen, der fastholdes på pulveret, afdampes under formindsket tryk. Pulveret tørres under formindsket tryk i nærvær af fast NaOH.

Der fremstilles kapsler med tørt materiale indeholdende 50 mg/kapsel aktivt stof.

35

Ovennævnte pulver	50 mg
Lactose	149 mg
Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>
pr. kapsel	200 mg

0

Pulveret findeles til pulver, der passerer en sigte
nr. 60.

5

Lactose og magnesiumstearat passerer gennem en sigte-
klæde nr. 60, så at det falder ned på ovennævnte pulver og blan-
des omhyggeligt dermed. Blandingen pakkes i tørre gelatinekap-
sler nr. 1.

10

15

20

25

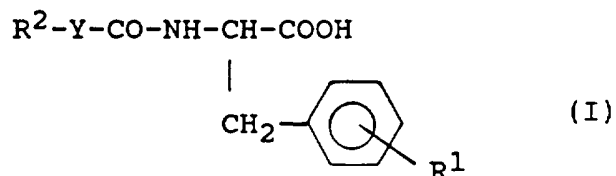
30

35

P A T E N T K R A V

Phenylalaninderivater, k e n d e t e g n e t ved,
at de har den almene formel

5



10

i hvilken R^1 er et hydrogenatom, en nitrogruppe, en hydroxylgruppe eller en benzyloxycarbonyloxygruppe

15

- Y - er en binding, en lavere alkylengruppe, en vinylengruppe eller en gruppe med formlen $\text{-CH}_2\text{-O-}$ eller $\text{-O-CH}_2\text{-}$, og

20

R^2 er en eventuelt med et chloratom, en nitrogruppe eller en methoxygruppe substitueret phenyl- eller naphthylgruppe, eller $\text{R}^2\text{-Y-CO}$ er en N-benzyloxycarbonyl-phenylalanyl-, N-benzyloxycarbonyl-4-fluorphenylalanyl- eller N-(m-methoxycinnamoyl)-phenylalanylgruppe,

samt ikke-toksiske salte deraf.

25

30

35