



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 693 34 145 T2** 2008.01.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 214 937 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **693 34 145.9**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 006 356.6**

(96) Europäischer Anmeldetag: **03.08.1993**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.06.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/445** (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

924156 **03.08.1992** **US**

924182 **03.08.1992** **US**

(73) Patentinhaber:

Sepracor Inc., Marlborough, Mass., US

(74) Vertreter:

**Jones Day Rechtsanwälte Patentanwälte, 80538
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Young, James W., Palo Alto, CA 94304, US; Gray,
Nancy M., Marlborough, MA 01752, US; Woosley,
Raymond L., Washington, DC 20016, US; Chen,
Yiwang, Silver Spring, MD 20906, US**

(54) Bezeichnung: **Terfenadincarboxylat und die Behandlung von Hautreizung**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neuartige pharmazeutische Zusammensetzungen, die 4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure und deren optisch reine Derivate enthalten. Diese Zusammensetzungen besitzen eine potente, anti-Histamin-Aktivität und sind zur Behandlung von allergischer Rhinitis, Asthma und anderen allergischen Störungen nützlich, während sie Nebenwirkungen vermeiden, die mit der Verabreichung anderer α -Aryl-4-substituierter Piperidinoalkanolderivate, wie etwa Terfenadin, assoziiert sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Herzrhythmusstörungen, Benommenheit, Übelkeit, Müdigkeit, Schwäche und Kopfschmerz. Diese Zusammensetzungen sind ebenfalls in Kombination mit nichtsteroidalen antiinflammatorisch wirkenden Mitteln oder anderen nicht narkotisch wirkenden schmerzstillenden Mitteln zur Behandlung von Husten, Erkältung, erkältungsähnlichen Symptomen und/oder Grippe-symptomen und den Beschwerden, Kopfschmerz, Schmerz, Fieber und dem allgemeinen Unwohlsein, das damit assoziiert ist, nützlich. Die oben genannten Kombinationen können optional einen oder mehrere andere aktive Bestandteile enthalten, einschließlich eines Abschwellungsmittels, Hustenstillers/Antitussivums oder Expektorantiums.

[0002] Außerdem sind diese neuartigen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die 4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure und deren optisch reine Derivate enthalten, zur Behandlung von Bewegungskrankheit, Schwindel, diabetischer Retinopathie, Komplikationen der kleinen Gefäße aufgrund von Diabetes und anderer derartiger Leiden nützlich, die mit der Aktivität dieser Derivate als Antagonisten des H-1-Histaminrezeptors verbunden sein können, während sie die Nebenwirkungen vermeiden, die mit der Verabreichung anderer α -Aryl-4-substituierter Piperidinoalkanolderivate, wie etwa Terfenadin, assoziiert sind.

[0003] Es werden auch Methoden zur Behandlung der oben beschriebenen Leiden beim Menschen offenbart, während die Nebenwirkungen vermieden werden, die mit der Verabreichung anderer α -Aryl-4-substituierter Piperidinoalkanolderivate, wie etwa Terfenadin, assoziiert sind, indem die oben genannten pharmazeutischen Zusammensetzungen, die 4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure oder deren optisch reine Isomere enthalten, dem Menschen verabreicht werden.

[0004] Die aktiven Verbindungen dieser Zusammensetzungen und Methoden sind metabolische Derivate von Terfenadin. Chemisch sind diese Derivate 4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure und die optischen Isomere dieser Verbindung. Diese Verbindungen sind in Garteiz et al., Arzneimittel-Forschung/Drug Research, 32: 1185–1190 (1982) beschrieben. Chemisch sind die optischen Isomere der Verbindung R-(+)-4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure und S-(-)-4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure.

Sterische Beziehung und Arzneimittelwirkung

[0005] Viele organische Verbindungen existieren in optisch aktiven Formen, d.h., sie haben die Fähigkeit, sich um die Ebene planar polarisierten Lichts zu drehen. Bei der Beschreibung einer optisch aktiven Verbindung werden die Präfixe D und L oder R und S verwendet, um die absolute Konfiguration des Moleküls um dessen chirales Zentrum (chirale Zentren) zu bezeichnen. Die Präfixe d und l oder (+) und (-) werden benutzt, um das Drehungsvorzeichen des Planar polarisierten Lichts durch die Verbindung zu kennzeichnen, wobei (-) oder l bedeutet, dass die Verbindung linksdrehend ist. Eine Verbindung mit dem Präfix (+) oder d ist rechtsdrehend. Für eine gegebene chemische Struktur sind diese Verbindungen, die Stereoisomere genannt werden, identisch, abgesehen davon, dass sie Spiegelbilder voneinander sind. Ein spezifisches Stereoisomer kann auch als Enantiomer bezeichnet werden, und ein Gemisch solcher Isomere wird häufig enantiomerisches oder racemisches Gemisch genannt.

[0006] Stereochemische Reinheit kann auf dem Gebiet der Pharmazeutika von Bedeutung sein, in welchem 12 der 20 am meisten verschriebenen Arzneimittel Chiralität aufweisen. Ein typischer Fall wird durch die L-Form des β -Adrenolytikums Propranolol bereitgestellt, von dem man weiß, dass es 100 Mal potenter ist als das D-Enantiomer.

[0007] Ferner kann die optische Reinheit wichtig sein, da bestimmte Isomere in der Tat eher schädlich und nicht nur einfach inert sein können. Es wurde zum Beispiel darauf hingewiesen, dass das D-Enantiomer von Thalidomid ein sicheres und wirksames Beruhigungsmittel sei, wenn es zur Kontrolle der morgendlichen Übelkeit während der Schwangerschaft verschrieben würde, während von dem entsprechenden L-Enantiomer an-

genommen wird, dass es ein potentes Teratogen ist.

[0008] Die Enantiomere von 4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure sind in Zamani et al., *Chirality* 3: 467–470 (1991) offenbart. In dieser Quelle wird angegeben, dass das (R)-Enantiomer eines oral verabreichten racemischen Terfenadins vorzugsweise in Ratten oxidiert wurde, um einen Carbonsäuremetaboliten zu bilden, der mit dem (R)-Enantiomer angereichert ist. Die Enantiomere von 4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure sind auch in Chan et al., *J. Chromatog.* 571: 291–297 (1991) offenbart. Diese Quelle gibt an, dass Terfenadin beim Menschen keinerlei stereoselektive isomerische Interkonversion erleidet.

[0009] Terfenadin ist ein Antagonist des H-1-Histaminrezeptorproteins. Histaminrezeptorproteine treten in zwei gut identifizierten Formen in Geweben als H-1- und H-2-Rezeptoren auf. Die H-1-Rezeptoren sind jene, die die Antwort vermitteln, die von herkömmlichen Antihistaminen antagonisiert wird. H-1-Rezeptoren sind im Ileum von Meerschweinchen, der Haut von Rhesusaffen und dem glatten Bronchialmuskel des Meerschweinchens vorhanden. Terfenadin antagonisiert die Wirkung von Histamin in isoliertem Meerschweinchen-Ileum, unterdrückt Histamin-induzierte Quaddelbildung auf der Haut von Rhesusaffen und schützt gegen Histamin-induzierte Letalität beim Meerschweinchen.

[0010] Durch H-2-Rezeptor-vermittelte Reaktionen stimuliert Histamin die Magensäuresekretion beim Meerschweinchen und die chronotrope Wirkung in isolierter Meerschweinchen-Herzvorkammer. Terfenadin hat keine Wirkung auf Histamin-induzierte Magensäuresekretion, und es verändert die chronotrope Wirkung von Histamin auf die Herzvorkammer. Somit hat Terfenadin keine wahrnehmbare Wirkung auf den H-2-Histaminrezeptor. Vgl. Cheng et al., *Drug Development Research*, 2: 181–196 (1982).

[0011] Terfenadin wird gut absorbiert, aber weitgehend metabolisiert. Vgl. Okerholm et al., *Biopharmaceutics and Drug Distribution*, 2: 185–190 (1981). Es wurden zwei Hauptmetaboliten identifiziert und es wurde darauf hingewiesen, dass einer der Metaboliten, 4-[1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure, in vitro eine anti-Histamin-Aktivität zeigen könnte, aber es wurden keine konkreten Daten veröffentlicht. Vgl. Garteiz et al., *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 32: 1185–1190 (1982).

[0012] Auf der Basis seiner anti-Histamin-Aktivität haben Forscher die Wirkung von Terfenadin bei der Behandlung von allergischer Rhinitis bewertet. Klinische Studien zur Wirksamkeit wiesen darauf hin, dass Terfenadin etwas weniger wirksam ist als Chlorpheniramin, ein anderer H-1-Antagonist. Vgl. Connell, *Pharmacotherapy*, 5: 201–208 (1985).

[0013] Es wurde auch darauf hingewiesen, dass Terfenadin für die Behandlung von Asthma nützlich wäre. Bei Meerschweinchen wurde der Anstieg des Atemwiderstands, der von LTD₄ (Leukotrien D₄) verursacht wurde, durch Terfenadin unterdrückt. Vgl. Akagi et al., *Oyo Yakuri*, 35: 361–371 (1988).

[0014] Terfenadin kann auch zur Behandlung von Bewegungskrankheit und Schwindel nützlich sein. Einige Antihistamine haben gezeigt, dass sie zur Prophylaxe und Behandlung von Bewegungskrankheit wirksam sind. Vgl. Wood, *Drugs*, 17: 471–479 (1979). Einige Antihistamine haben sich auch als nützlich zur Behandlung von Gleichgewichtsstörungen, wie etwa Morbus Menière und anderer Arten von Schwindel erwiesen. Vgl. Cohen et al., *Archives of Neurology*, 27: 129–135 (1972).

[0015] Außerdem kann Terfenadin zur Behandlung von diabetischer Retinopathie und anderer Störungen der kleinen Gefäße nützlich sein, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind. Bei Tests an Ratten mit Streptozocin-induziertem Diabetes beugte die Behandlung durch Antihistamin der Aktivierung retinaler Histamin-Rezeptoren vor, die an der Entwicklung diabetischer Retinopathie beteiligt waren. Die Verwendung von Antihistaminen, um Retinopathie und Störungen der kleinen Gefäße zu behandeln, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind, ist in der US-Patentschrift Nr. 5,019,591 offenbart.

[0016] Es wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass Terfenadin in Kombination mit nichtsteroidalen antiinflammatorisch wirkenden Mitteln oder anderen nicht narkotisch wirkenden schmerzstillenden Mitteln zur Behandlung von Husten, Erkältung, erkältungsähnlichen Symptomen und/oder Grippe-symptomen und den Beschwerden, Kopfschmerz, Schmerz, Fieber und dem allgemeinen Unwohlsein, das damit assoziiert ist, nützlich sein würde. Die Verwendung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Terfenadin und nicht narkotisch wirkende schmerzstillende Mittel oder nichtsteroidale antiinflammatorisch wirkende Mittel, wie etwa Aspirin, Acetaminophen und Ibuprofen enthalten, wird in den US-Patentschriften mit den Nummern 4,783,465 und

4,829,064 beschrieben. Diese Zusammensetzungen zur Behandlung der oben beschriebenen Symptome können optional ein oder mehrere andere aktive Bestandteile beinhalten, einschließlich eines Abschwellungsmittels (wie etwa Pseudoephedrin), eines Hustenstillers/Antitussivums (wie etwa Dextromethorphan) oder eines Expektorans (wie etwa Guaifenesin).

[0017] Viele Antihistamine verursachen relativ ähnliche Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf Sedierung, Magen-Darm-Probleme, trockenen Mund und Verstopfung oder Durchfall. Terfenadin hat gezeigt, dass es im Vergleich zu anderen Antihistaminen relativ weniger Sedierung, Magen-Darm-Probleme, trockenen Mund und Verstopfung oder Durchfall verursacht.

[0018] Es wurde jedoch festgestellt, dass die Verabreichung von Terfenadin an einen Menschen andere Nebenwirkungen verursacht. Diese Nebenwirkungen beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachyarrhythmien, Torsades-de-pointes und Herzkammerflimmern. Unlängst haben klinische Ärzte einen Anstieg des Auftretens dieser Herzrhythmusstörungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Terfenadin mit anderen Arzneimitteln, wie etwa Ketoconazol und Erythromycin, oder bei einer Überdosis von Terfenadin festgestellt. Vgl. Brian P. Monahan et. al. in JAMA, 5. Dez 1990, Bd. 264, Nr. 21, S. 2788–90 und Sandra Knowles im Canadian Journal of Hospital Pharmacy – Bd. 45, Nr. 1, 1. Feb 1992, S. 33.

[0019] Somit wäre es besonders wünschenswert, eine Verbindung mit den Vorteilen von Terfenadin zu finden, die die oben genannten Nachteile nicht aufweisen würde.

[0020] Es wurde nun entdeckt, dass 4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidinyl)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure und deren optisch reine Isomere (nachfolgend als "das metabolische Derivat von Terfenadin" und "optisch reine Isomere des metabolischen Derivats von Terfenadin" bezeichnet) wirksame Antihistamine sind. Es wurde auch entdeckt, dass pharmazeutische Zusammensetzungen, die das metabolische Derivat von Terfenadin oder dessen optisch reine Isomere zur Behandlung von allergischen Störungen und anderen derartigen Störungen, die mit der Aktivität der Zusammensetzung als Antihistamin verbunden sein können, einschließlich, aber nicht beschränkt auf allergische Rhinitis, Sonnenurtikaria und symptomatischen Dermographismus, nützlich sind.

[0021] Ferner wurde nun auch entdeckt, dass das metabolische Derivat von Terfenadin oder dessen optisch reinen Isomere zur Behandlung von Asthma nützlich sind. Diese Verbindungen sind auch zur Behandlung von Bewegungskrankheit und Schwindel und zur Behandlung von Störungen wie Retinopathie und Störungen der kleinen Gefäße, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind, nützlich. Die vorliegende Erfindung offenbart auch Methoden zur Behandlung der oben beschriebenen Leiden beim Menschen, während sie die Nebenwirkungen vermeidet, die mit Terfenadin assoziiert sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Herzrhythmusstörungen, Sedierung, Magen-Darm-Probleme, trockener Mund und Verstopfung oder Durchfall, durch die Verabreichung des metabolischen Derivats von Terfenadin oder dessen optisch reiner Isomere an den Menschen.

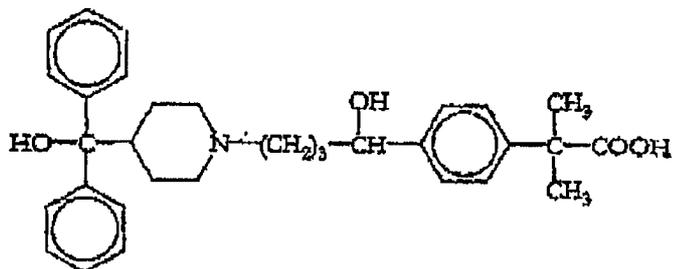
[0022] Es wurde ebenfalls entdeckt, dass das metabolische Derivat von Terfenadin und dessen optisch reine Isomere in Kombination mit nichtsteroidalen antiinflammatorisch wirkenden Mitteln oder anderen nicht narkotisch wirkenden schmerzstillenden Mitteln zur Behandlung von Husten, Erkältung, erkältungsähnlichen Symptomen und/oder Grippe-symptomen und den Beschwerden, Kopfschmerz, Schmerz, Fieber und dem allgemeinen Unwohlsein, das damit assoziiert ist, nützlich sein würden. Die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung, die (1) das metabolische Derivat von Terfenadin oder dessen optisch reine Isomere und (2) nicht narkotisch wirkende schmerzstillende Mittel oder nichtsteroidale antiinflammatorische Mittel, wie etwa Aspirin, Acetaminophen oder Ibuprofen enthalten, optional einen oder mehrere andere aktive Bestandteile enthalten können, einschließlich Abschwellungsmittel (wie etwa Pseudoephedrin), einen Hustenstillers/Antitussivum (wie etwa Dextromethorphan) oder ein Expektorans (wie etwa Guaifenesin).

[0023] Die vorliegende Erfindung offenbart eine Methode zur Behandlung eines Menschen, der an einer allergischen Störung leidet oder dafür anfällig ist, während sie die gleichzeitige Belastung mit Nebenwirkungen vermeidet, die mit der Verabreichung von Terfenadin assoziiert sind, die die Verabreichung einer Menge an einer oder mehrerer Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe des metabolischen Derivats von Terfenadin, optisch reiner Isomere des metabolischen Derivats von Terfenadin und pharmazeutisch akzeptabler Salze desselben, an den Menschen umfasst, der an einer allergischen Störung leidet oder dafür anfällig ist, wobei die Menge ausreichend ist, um die allergische Störung zu behandeln, aber nicht ausreicht, um die Nebenwirkungen zu verursachen, die mit Terfenadin assoziiert sind.

[0024] Dementsprechend stellt die vorliegende Erfindung in einem ersten Aspekt eine pharmazeutische Zu-

sammensetzung in Form einer oralen festen Zusammensetzung bereit, umfassend 20 mg bis 200 mg eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes einer Verbindung der Formel I:

Formel I



und einer anorganischen Säure, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder ein pharmazeutisch akzeptables Vehikel. Die pharmazeutische Zusammensetzung ist bevorzugt zur Verwendung bei der Behandlung von Hautreizung geeignet, während sie das Auslösen einer Herzrhythmusstörung vermeidet.

[0025] Die Verbindungen der Formel I beinhalten das metabolische Derivat von Terfenadin und die optisch reinen Isomere des metabolischen Derivats von Terfenadin, wie zuvor erwähnt.

[0026] Vor der vorliegenden Erfindung hätten Fachleute von den Verbindungen der Formel I erwartet, dass sie eine Form von Herzrhythmusstörung auslöst, die als Torsades-de-Pointes bekannt ist, (wie in Brian P. Monahan et. al., in JAMA, 5. Dez 1990, Bd. 264, Nr. 21, S. 2788-90 und Sandra Knowles in The Canadian Journal of Hospital Pharmacy, Bd. 45, Nr. 1, 1. Feb 1992, S. 33 berichtet), da diese potentiell letale Rhythmusstörung als ein "Klasseneffekt" bei den nicht sedierenden Antihistaminen erachtet wurde, in dem Sinne, dass die die Arrhythmie erzeugende Wirkung als an die anti-Histamin-Potenz solcher Verbindungen gekoppelt erachtet würde. Dementsprechend ist die Tatsache, dass die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung keinerlei derartige Herzrhythmusstörungen auslösen, eine neue, höchst nützliche und überraschende technische Wirkung, durch die die Zusammensetzung der Erfindung an Individuen verabreicht werden kann, die für Herzrhythmusstörungen anfällig sind, und in potentiell größeren Dosierungen als jene nicht sedierenden Antihistamine, wie etwa Terfenadin, die zur Zeit üblicherweise verwendet werden.

[0027] Die anti-Histamin-Behandlung kann eine Methode zur Behandlung eines Menschen sein, der an einer allergischen Störung; Bewegungskrankheit; Schwindel; Retinopathie oder eine andere Erkrankung der kleinen Gefäße, die mit Diabetes mellitus assoziiert ist; Husten, Erkältung, erkältungsähnliche Symptome oder Grippe-symptome; oder den Beschwerden, Schmerz, Fieber oder dem allgemeinen Unwohlsein, das damit assoziiert ist, leidet oder dafür anfällig ist. In Ausführungsformen kann sich die Erfindung auf jede einzelne, jede Kombination oder alle der oben genannten Behandlungsmethoden beziehen.

[0028] Bevorzugt bezieht sich die Erfindung auf die Behandlung einer allergischen Störung, die bevorzugt Asthma oder allergische Rhinitis ist.

[0029] In bevorzugten Ausführungsformen umfasst die anti-Histamin-Behandlung die Verabreichung einer Verbindung der Formel I in einer Menge von 1-500 mg/Tag und bevorzugt in einer Menge von 20-200 mg/Tag. Wenn die Zusammensetzung der Erfindung für die Verwendung in einer Methode zur Behandlung von Asthma oder Retinopathie oder einer anderen Erkrankung der kleinen Gefäße, die mit Diabetes mellitus assoziiert ist, vorgesehen ist, sollte ausreichend von der Zusammensetzung der Erfindung verabreicht werden, dergestalt dass die Verbindung der Formel I dem Patienten in einer Menge von 0,01-500 mg/Tag und bevorzugt in einer Menge von 0,1-200 mg/Tag, bereitgestellt wird.

[0030] Insbesondere wenn die anti-Histamin-Behandlung eine gegen Husten, Erkältung, erkältungsähnliche Symptome oder Grippe-symptome oder die Beschwerden, Schmerz, Fieber oder das damit assoziierte allgemeine Unwohlsein beim Menschen ist, kann die Zusammensetzung zudem eine therapeutisch wirksame Menge eines nichtsteroidalen antiinflammatorischen Mittels oder eines nicht narkotisch wirkenden schmerzstillenden Mittels, wie etwa Acetylsalicylsäure, Acetaminophen, Ibuprofen, Ketoprofen oder Naproxen oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben umfassen. Alternativ oder zusätzlich kann eine Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung zudem eine therapeutisch wirksame Menge eines Abschwellungsmittels

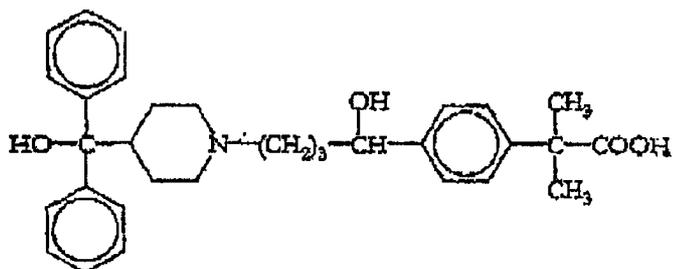
tels, wie etwa Pseudoephedrin, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben umfassen.

[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung der Erfindung 20 mg bis 200 mg einer Verbindung der Formel I und 25 mg bis 600 mg eines antiinflammatorisch wirkenden Mittels oder schmerzstillenden Mittels. Wenn die Zusammensetzung der Erfindung eine therapeutisch wirksame Menge eines Abschwellungsmittels umfasst, umfasst sie bevorzugt 20 mg bis 200 mg einer Verbindung der Formel I und 5 mg bis 150 mg des Abschwellungsmittels.

[0032] In bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung liegt die Verbindung der Formel I in Form eines einzigen optischen Isomers vor, und die Zusammensetzung der Erfindung ist im Wesentlichen vom anderen derartigen Isomer frei. In einer derartigen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus R-(+)-4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidinyl)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure und pharmazeutisch akzeptablen Salzen derselben, und die Verbindung ist im Wesentlichen frei vom S-Stereoisomer der ausgewählten Verbindung; oder, wird ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus S-(-)-4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidinyl)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure und den pharmazeutisch akzeptablen Salzen derselben, und die Zusammensetzung ist im Wesentlichen frei vom R-Stereoisomer der ausgewählten Verbindung.

[0033] Bevorzugt umfasst die Verbindung der Formel I 90% oder mehr des ausgewählten R- oder S-Stereoisomers.

[0034] In einem zweiten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel I umfasst:



Formel I

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben für die Herstellung eines Medikaments zur Verwendung zum Bieten symptomatischer Erleichterung bei Hautreizung, die mit einer allergischen Störung verbunden ist, Husten, Erkältung oder Grippe, wobei die Auslösung einer Herzrhythmusstörung vermieden wird, wobei die Behandlung das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I einem menschlichen Patienten umfasst, dessen Leberfunktion nicht beeinträchtigt ist.

[0035] Terfenadin verfügt über eine anti-Histamin-Aktivität und stellt eine Therapie und eine Verringerung der Symptome für eine Vielzahl von Leiden und Störungen bereit, die mit allergischen Störungen, Diabetes mellitus und anderen Leiden verbunden sind; dieses Arzneimittel, das Wirksamkeit erwarten lässt, verursacht jedoch Nebenwirkungen. Die Nutzung des metabolischen Derivats von Terfenadin oder dessen im Wesentlichen optisch reiner Isomere führt zu eindeutigeren dosisbezogenen Definitionen der Wirksamkeit, verminderten Nebenwirkungen und dementsprechend einem verbesserten therapeutischen Index. Daher ist es wünschenswerter, das metabolische Derivat von Terfenadin oder ein optisch reines Isomer desselben zu verwenden, als Terfenadin selbst zu verwenden.

[0036] Der Begriff "Nebenwirkungen" beinhaltet, ist aber nicht beschränkt auf Herzrhythmusstörungen, Siedierung, Magen-Darm-Probleme, trockenen Mund und Verstopfung oder Durchfall. Der Begriff „Herzrhythmusstörungen“ beinhaltet, ist aber nicht beschränkt auf ventrikuläre Tachyarrhythmien, Torsades-de-pointes und Herzkammerflimmern.

[0037] Der Begriff "im Wesentlichen frei vom S-Stereoisomer", wie hier verwendet, bedeutet, dass das metabolische Derivat von Terfenadin in einer Zusammensetzung mindestens 90 Gew.-% des R-Isomers des metabolischen Derivats von Terfenadin, und 10 Gew.-% oder weniger des S-Derivats enthält. In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet der Begriff "im Wesentlichen frei vom S-Stereoisomer", dass das metabolische Derivat von Terfenadin in einer Zusammensetzung mindestens 99 Gew.-% des R-Isomers des metabolischen De-

rivats von Terfenadin, und 1 Gew.-% oder weniger des S-Isomers enthält. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bedeutet der Begriff "im Wesentlichen frei vom S-Stereoisomer", wie hier verwendet, dass das metabolische Derivat von Terfenadin in einer Zusammensetzung mehr als 99 Gew.-% des R-Isomers des metabolischen Derivats von Terfenadin und weniger als 1 Gew.-% des S-Derivats enthält. Die Begriffe "im Wesentlichen optisch reines R-Isomer des metabolischen Derivats von Terfenadin" und "optisch reines R-Isomer des metabolischen Derivats von Terfenadin" werden ebenfalls durch die oben beschriebenen Definitionen eingeschlossen.

[0038] Der Begriff "im Wesentlichen frei vom R-Stereoisomer", wie hier verwendet, bedeutet, dass die Zusammensetzung mindestens 90 Gew.-% des S-Isomers des metabolischen Derivats von Terfenadin, und 10 Gew.-% oder weniger des R-Derivats enthält. In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet der Begriff "im Wesentlichen frei vom R-Stereoisomer", dass die Zusammensetzung mindestens 99 Gew.-% des S-Isomers des metabolischen Derivats von Terfenadin, und 1 Gew.-% oder weniger des R-Isomers enthält. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform bedeutet der Begriff "im Wesentlichen frei vom R-Stereoisomer", wie hier verwendet, dass die Zusammensetzung mehr als 99 Gew.-% des S-Isomers des metabolischen Derivats von Terfenadin und weniger als 1 Gew.-% des R-Derivats enthält. Diese Prozentzahlen basieren auf der Gesamtmenge an metabolischem Derivat von Terfenadin in der Zusammensetzung. Die Begriffe "im Wesentlichen optisch reines S-Isomer des metabolischen Derivats von Terfenadin" und "optisch reines S-Isomer des metabolischen Derivats von Terfenadin" werden ebenfalls durch die oben beschriebenen Definitionen eingeschlossen.

[0039] Der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" bedeutet die Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Erfindung, die einen therapeutischen Nutzen bei der anti-Histamin-Behandlung, einschließlich der Behandlung oder des Managements von allergischen Störungen, Asthma, Retinopathie oder anderen Störungen der kleinen Gefäße, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind, Bewegungskrankheit, Schwindel, oder Husten, Erkältung, erkältungsähnlichen Symptomen und/oder Grippe-symptomen und den Beschwerden, Schmerz, Fieber und dem damit assoziierten allgemeinen Unwohlsein zu bieten. Beispiele für allergische Störungen beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf allergische Rhinitis, Sonnenurtikaria und symptomatischen Dermographismus. Die mit diesen allergischen Störungen und Husten, Erkältung, erkältungsähnlichen Symptomen und/oder Grippe-symptomen assoziierten Symptome beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf Niesen, Nasenfluss, Tränenfluss und Hautreizung. Der Begriff "Asthma" ist als Störung definiert, die durch eine gesteigerte Responsivität der Luftröhre und der Bronchien auf verschiedene Reize gekennzeichnet ist, was zu Symptomen führt, die Keuchen, Husten und Atemnot beinhalten. Der Begriff "Schwindel", wie hier verwendet, bedeutet die Benommenheit, die mit Bewegung, Höhe und Veränderungen der Körperposition assoziiert, aber nicht auf sie beschränkt ist. Der Begriff "diabetische Retinopathie" oder "Retinopathie, die mit Diabetes mellitus assoziiert ist" ist die Störung, die durch die erhöhte Durchlässigkeit der Haargefäße im Auge verursacht wird, was zu Hämorrhagien und Ödemen im Auge führt und zu Blindheit führen kann. Der Begriff "Störungen der kleinen Gefäße, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind" beinhaltet, ist aber nicht beschränkt auf diabetische Retinopathie und Krankheit der Gefäßperipherie.

[0040] Die Trennung des optisch reinen Isomers des metabolischen Derivats von Terfenadin kann durch Aufspalten des racemischen Gemischs aus Enantiomeren des metabolischen Derivats von Terfenadin unter Verwendung herkömmlicher Mittel, wie etwa einer optisch aktiven Spaltungssäure, durchgeführt werden. Ferner können die optisch reinen Isomere des metabolischen Derivats von Terfenadin aus dem racemischen Gemisch durch enzymatische biokatalytische Spaltung hergestellt werden. Vgl. zum Beispiel die US-Patentschriften mit den Nummern 5,057,427 und 5,077,217, deren Offenbarungen hier als Bezugsdokumente beigelegt sind.

[0041] Das Ausmaß einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosierung des metabolischen Derivats von Terfenadin oder eines optisch reinen Isomers desselben beim akuten oder chronischen Management der Erkrankung wird mit der Schwere des zu behandelnden Leidens und dem Verabreichungsweg variieren. Die Dosierung und möglicherweise die Dosierungshäufigkeit wird auch in Abhängigkeit von Alter, Körpergewicht und Reaktion des individuellen Patienten variieren. Im Allgemeinen reicht die gesamte Tagesdosis für die hier beschriebenen Bedingungen von etwa 0,01 mg bis etwa 500 mg, die in einzelnen oder aufgeteilten Dosen oral, topisch, transdermal oder lokal durch ein Aerosol verabreicht werden. Zum Beispiel sollte eine bevorzugte orale Tagesdosis von etwa 1 mg bis etwa 500 mg reichen, während am stärksten bevorzugt eine orale tägliche Dosis zwischen etwa 20 mg und etwa 200 mg liegen sollte. Es wird ferner empfohlen, dass Kinder, Patienten, die älter als 65 Jahre sind, und solche mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion anfänglich niedrigere Dosen erhalten, und dass sie dann basierend auf der (den) individuellen Reaktion(en) oder dem (den) Blutspiegelwert(en) titriert werden. Es kann, wie dem Fachmann einleuchten wird, in einigen Fällen notwendig sein, Dosierungen zu verwenden, die außerhalb dieser Bereiche liegen. Ferner ist festzuhalten, dass der Kliniker oder behandelnde Arzt wissen wird, wie und wann die Therapie in Verbindung mit der Reaktion des einzelnen

Patienten zu unterbrechen, anzupassen oder zu beenden ist.

[0042] Die verschiedenen Begriffe "eine Menge, die ausreicht, die allergische Störung zu milder, aber nicht ausreicht, um die Nebenwirkungen zu verursachen", "eine Menge, die ausreicht, das Asthma zu milder, aber nicht ausreicht, um die Nebenwirkungen zu verursachen", "eine Menge, die ausreicht, um die Bewegungs-krankheit zu milder, aber nicht ausreicht, um die Nebenwirkungen zu verursachen" und "eine Menge, die ausreicht, um die Retinopathie oder die Erkrankungen der kleinen Gefäße, die mit Diabetes mellitus assoziiert sind, zu milder, aber nicht ausreicht, um die Nebenwirkungen zu verursachen" sind in den oben beschriebenen Dosierungsmengen und dem Regime der Dosierungshäufigkeit enthalten. Außerdem sind die Begriffe "eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung bei der Behandlung von Husten, Erkältung, erkältungs-ähnlichen Symptomen und/oder Grippe-symptomen und den Beschwerden, Kopfschmerz, Schmerz, Fieber und dem allgemeinen Unwohlsein, das damit assoziiert ist, beim Menschen, wobei die Zusammensetzung (i) eine therapeutisch wirksame Menge des metabolischen Derivats von Terfenadin oder ein optisch reines Isomer desselben umfasst, mit (ii) einer therapeutisch wirksamen Menge an mindestens einem nichtsteroidalen anti-inflammatorischen Mittel oder nicht narkotisch wirkenden schmerzstillenden Mittel" und "eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung bei der Behandlung von Husten, Erkältung, erkältungsähnlichen Symptomen und/oder Grippe-symptomen und den Beschwerden, Kopfschmerz, Schmerz, Fieber und dem allgemeinen Unwohlsein, das damit assoziiert ist, beim Menschen, wobei die Zusammensetzung (i) eine therapeutisch wirksame Menge des metabolischen Derivats von Terfenadin oder ein optisch reines Isomer umfasst, mit (ii) einer therapeutisch wirksamen Menge ab einem Abschwächungsmittel" sowie der Begriff "therapeutisch wirksame Menge an mindestens einem α -Aryl-4-substituierten Piperidinoalkanolderivat" ebenfalls in den oben beschriebenen Dosierungsmengen und dem Regime der Dosierungshäufigkeit enthalten.

[0043] Es kann jeder geeignete Verabreichungsweg genutzt werden, um dem Patienten eine wirksame Dosierung der Zusammensetzung der Erfindung zu bieten. Es können zum Beispiel orale, rektale, parenterale, transdermale, subkutane, intramuskuläre usw. Formen der Verabreichung genutzt werden. Die Dosierungsformen beinhalten Tabletten, Pastillen, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Patches usw.

[0044] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen das metabolische Derivat von Terfenadin oder ein optisch reines Isomer desselben als Wirkstoff oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben und können auch einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder ein pharmazeutisch akzeptables Vehikel und optional andere therapeutische Inhaltsstoffe enthalten.

[0045] Der Begriff "pharmazeutisch akzeptable Salze" beinhaltet in seinem Rahmen Salze, die aus pharmazeutisch akzeptablen nicht toxischen Säuren oder Basen hergestellt werden, einschließlich anorganischen Säuren oder Basen oder organischen Säuren oder Basen. Beispiele für derartige anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Passende organische Säuren können zum Beispiel ausgewählt werden aus aliphatischen, aromatischen, isocyclischen und sulfonsauren Klassen organischer Säuren, wobei Beispiele dafür Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Glucuronsäure, Maleinsäure, Furoinsäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Anthranilsäure, Salicylsäure, Phenyllessigsäure, Mandelsäure, Embonsäure (Pamoasäure), Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Pantothen-säure, Benzensulfonsäure, Stearinsäure, Sulfanilsäure, Alginsäure und Galacturonsäure sind. Beispiele für derartige anorganische Basen beinhalten Metallsalze, die aus Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink hergestellt sind. Passende organische Basen können zum Beispiel ausgewählt werden aus N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chloroprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylen-diamin, Meglumain (N-methylglucamin), Lysin und Procain.

[0046] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung beinhalten Zusammensetzungen, wie etwa Suspensionen, Lösungen und Elixire; Aerosole; oder Träger, wie etwa Stärken, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Verdünnungsmittel, Granulationsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Zerkleinerungsmittel usw., in dem Falle der oralen Feststoffzubereitungen (wie etwa Pulver, Kapseln, und Tabletten), wobei die oralen Feststoffzubereitungen gegenüber den flüssigen Zubereitungen bevorzugt werden. Die am stärksten bevorzugten oralen Feststoffzubereitungen sind Tabletten.

[0047] Aufgrund ihrer leichten Verabreichbarkeit stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Dosierungseinheitsform dar, in deren Fall feste pharmazeutische Träger genutzt werden. Wenn gewünscht, können die Tabletten mittels wässriger oder nichtwässriger Standardtechniken beschichtet werden.

[0048] Zusätzlich zu den üblichen Dosierungsformen, die oben dargelegt wurden, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch über Mittel und oder Abgabevorrichtungen zur kontrollierten Freigabe verab-

reicht werden, wie etwa jenen, die in den US-Patentschriften mit den Nummern 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; und 4,008,719 beschrieben werden.

[0049] Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, können als einzelne Einheiten präsentiert werden, wie etwa Kapseln, Oblatenkapseln oder Tabletten oder Aerosolsprays, die jeweils eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs als Pulver oder Granulate enthalten, oder als eine Lösung oder Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, einer nichtwässrigen Flüssigkeit, einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion. Solche Zusammensetzungen können mittels jeder der pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, wobei jedoch alle Methoden den Schritt der Assoziation des Wirkstoffs mit dem Träger beinhalten, der einen oder mehrere notwendige Inhaltsstoffe bildet. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und gründliches Beimischen des Wirkstoffs zu den flüssigen Trägern oder den feinzerteilten festen Trägern oder beiden, und dann, wenn notwendig, Formen des Produkts in die gewünschte Präsentation hergestellt.

[0050] Zum Beispiel kann eine Tablette durch Pressen oder Gießen, optional mit einem oder mehreren zusätzlichen Inhaltsstoffen hergestellt werden. Gepresste Tabletten können durch Pressen des Wirkstoffs in einer rieselfähigen Form, wie etwa Pulver oder Granulat, optional gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven oder dispergierenden Mittel, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Gegossene Tabletten können durch Giessen eines Gemischs aus der staubförmigen Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchtet wird, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Wünschenswerterweise enthält jede Tablette etwa 10 mg bis etwa 150 mg des Wirkstoffs, und jede Oblatenkapsel oder Kapsel enthält etwa 10 mg bis etwa 150 mg des Wirkstoffs, d.h. des metabolischen Derivats von Terfenadin. Am stärksten bevorzugt enthält die Tablette, Oblatenkapsel oder Kapsel jeweils eine der drei Dosierungen 30 mg, 60 mg oder 90 mg des Wirkstoffs.

[0051] Die Erfindung wird ferner unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele definiert, die die Herstellung der Verbindung und die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sowie deren Nutzen ausführlich beschreiben. Es wird dem Fachmann einleuchten, dass viele Veränderungen sowohl der Materialien als auch der Methoden praktiziert werden können, die innerhalb des Umfangs dieser Erfindung liegen.

BEISPIELE

Beispiel 1

A. Herstellung von Methyl-R-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetat.

[0052] 4-(α -Hydroxy- α -phenylbenzyl)piperidin (4,3 gm) wurde mit Methyl-p-(4-chloro-1-oxobutyl)- α,α -dimethylbenzenacetat (4,5 gm), Kaliumbicarbonat (2,9 gm), Kaliumiodid (ca. 50 mg) und Methylisobutylketon (50 ml) kombiniert und unter Rückfluss 48 Stunden lang erhitzt. Zusätzlich wurde 4-(α -Hydroxy- α -phenylbenzyl)piperidin (1,1 gm) zugefügt und das Erhitzen wurde für zusätzliche 48 Stunden fortgesetzt. Nach dem Abkühlen des Gemischs auf Raumtemperatur wurde Wasser zugefügt und der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe wässrigen Natriumhydroxids auf ca. 12 angepasst. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Salzlake gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Ethylacetat wurde auf einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mit 25%-igem Ethylacetat in Hexan behandelt. Das resultierende Präzipitat wurde gefiltert und luftgetrocknet, um Methyl-4-[1-oxo-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetat zu ergeben. Dieses Zwischenpräzipitat (2,4 gm) wurde mit Tetrahydrofuran (10 ml) und (+)- β -Chlor-diisopinocamphephenylboran (4,5 gm) kombiniert und 48 Stunden lang gerührt. Methanol (10 ml) und Natriumbicarbonat (1,5 gm) wurden der Reaktionslösung zugefügt, und das Gemisch wurde 12 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, um Methyl-R-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetat zu ergeben.

B. R-(+)-4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure
[R-(+)-Terfenadincarboxylat].

[0053] Methyl-R-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetat (1,2 gm) wurde mit Kaliumhydroxid (0,4 gm) und Ethanol (5 ml) kombiniert und das Gemisch wurde unter Rückfluss 7 Stunden lang erhitzt. Das Ethanol wurde auf einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in Wasser (2 ml) gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Eisessig angesäuert, um einen Feststoff bereit-

zustellen, der aus 1:1 Methanol/Ethylacetat rekristallisiert wurde, um R-4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure (R-Terfenadincarboxylat) zu ergeben (mp = 213–215°C).

C. Herstellung von Methyl-S-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetat.

[0054] 4-(α -Hydroxy- α -phenylbenzyl)piperidin (4,3 gm) wurde mit Methyl-p-(4-chloro-1-oxobutyl)- α,α -dimethylbenzenacetat (4,5 gm), Kaliumbicarbonat (2,9 gm), Kaliumiodid (ca. 50 mg) und Methylisobutylketon (50 ml) kombiniert und unter Rückfluss 48 Stunden lang erhitzt. Zusätzlich wurde 4-(α -Hydroxy- α -phenylbenzyl)piperidin (1,1 gm) zugefügt und das Erhitzen wurde für zusätzliche 48 Stunden fortgesetzt. Nach dem Abkühlen des Gemischs auf Raumtemperatur wurde Wasser zugefügt und der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe wässrigen Natriumhydroxids auf ca. 12 angepasst. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Salzlake gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Ethylacetat wurde auf einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mit 25%-igem Ethylacetat in Hexan behandelt. Das resultierende Präzipitat wurde gefiltert und luftgetrocknet, um Methyl-4-[1-oxo-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetat zu ergeben. Dieses Zwischenpräzipitat (2,4 gm) wurde mit Tetrahydrofuran (10 ml) und (-)- β -Chlor-diisopinocampheylboran (4,5 gm) kombiniert und 48 Stunden lang gerührt. Methanol (10 ml) und Natriumbicarbonat (1,5 gm) wurden der Reaktionslösung zugefügt und das Gemisch wurde 12 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen, um Methyl-S-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetat zu ergeben. Wenn das oben genannte Zwischenpräzipitat mit racemischem β -Chlordiisopinocampheylboran umgesetzt würde, dann würde ein racemisches Gemisch aus Methyl-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetat produziert werden.

D. S-(-)-4-[1-Hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure [S-(-)-Terfenadincarboxylat].

[0055] Methyl-S-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenacetat (1,2 gm) wurde mit Kaliumhydroxid (0,4 gm) und Ethanol (5 ml) kombiniert und das Gemisch wurde unter Rückfluss 7 Stunden lang erhitzt. Das Ethanol wurde auf einem Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in Wasser (2 ml) gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Eisessig angesäuert, um einen Feststoff bereitzustellen, der aus 1:1 Methanol/Ethylacetat rekristallisiert wurde, um S-(-)-4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxydiphenylmethyl-1-piperidiny)butyl]- α,α -dimethylbenzenessigsäure (S-Terfenadincarboxylat) zu ergeben (mp = 215–218°C).

Beispiel 2

[0056] Die Aktivitäten der Verbindungen der Erfindung auf den Histamin- H_1 -Rezeptor wurden unter Verwendung des [3H]Pyrilamin-Bindungsassays bewertet, wie in Chang et al., J. Neurochem. 32: 1653–1663 (1979) beschrieben. Kurz gesagt, es wurden Membranen aus bovinem Cerebellum mit [3H]Pyrilamin und variierenden Konzentrationen der Testverbindung inkubiert. Die Reaktionen wurden in 50 mM Natriumphosphatpuffer (pH-Wert 7,5) bei 25°C 30 Minuten lang ausgeführt. Die Reaktion wurde durch schnelle Vakuumfiltration auf Glasfaserfilter beendet. Die auf den Filtern gefangene Radioaktivität wurde bestimmt und mit Kontrollwerten verglichen, um die Interaktion der Testverbindung mit dem H_1 -Rezeptor zu ermitteln. Es kam zu folgenden Ergebnissen:

Verbindung	Prozentuale Hemmung (bei verschiedenen Konzentrationen)		
	10^{-9} M	10^{-7} M	10^{-5} M
R,S-Terfenadin	11,0	28,7	86,9
R-(+)-Terfenadin	11,4	19,4	90,3
R-(+)-Terfenadincarboxylat	12,4	45,2	87,3
S-(-)-Terfenadin	3,2	24,4	92,8
S-(-)-Terfenadincarboxylat	8,1	54,1	88,7

Beispiel 3

[0057] Einzelne ventrikuläre Myozyten wurden mittels herkömmlicher Techniken aus isolierten Katzenherzen erhalten. Die stabförmigen Einzelzellen wurden in einem HEPES-Puffer erhalten und sie wurden unter Verwendung von Saugpipetten "patch clamped". Ein Patch-Clamp-Verstärker L/M-PEC 7 wurde verwendet, um die Tracings der Ströme aufzunehmen und die aufnehmenden Elektroden wurden mit einer Lösung aus Kaliumaspartat gefüllt. Voltage-Clamp-Impulse und die Datenerfassung wurden durch einen Sperry PC/IT-Computer kontrolliert, auf dem die P-Clamp-Software läuft. Es wurden mindestens 4 Zellen mit jeder Testkonzentration der folgenden Arzneimittel untersucht: razemisches Terfenadin, razemisches Terfenadincarboxylat und Chiniadin (als Referenzverbindung). Es kam zu folgenden Ergebnissen:

	Konz. (μM)	Blockade des verzögerten gleichrichtenden Kaliumstroms (%)
Terfenadin	0,01	12 \pm 9,3
	0,10	39,5 \pm 9,8
	1,00	92,6 (92,5; 92,8)
Terfenadincarboxylat	0,01	0 \pm 0
	0,10	0 \pm 0
	1,00	0 \pm 0

[0058] Diese Ergebnisse zeigen, dass Terfenadincarboxylat überraschenderweise nicht dazu neigt, Herzrhythmusstörung bei Dosierungsmengen zu verursachen, bei denen es ein deutliches Risiko, das durch Terfenadin selbst verursacht wird, für einen derartigen Nebeneffekt gibt.

Beispiel 4

Orale Formulierungen-Kapseln:

Formel	Menge pro Kapsel in mg.		
	A	B	C
Wirkstoff (S)Terfenadincarboxylat	30,0100,0	60,0	90,0
Stärke 1500	69,0	39,0	9,0
Magnesiumstearat BP	1,0	1,0	1,0
Pressgewicht	100,0	100,0	100,0

[0059] Der Wirkstoff, der stattdessen (R)Terfenadincarboxylat oder razemisches Terfenadincarboxylat sein kann, wird gesiebt und mit den Vehikeln gemischt. Das Gemisch wird in zweiteilige harte Gelatine kapseln von geeigneter Größe unter Verwendung geeigneter Geräte gefüllt. Andere Dosierungen können hergestellt werden, indem das Füllgewicht abgeändert wird und, wenn notwendig, die Kapselgröße verändert wird, damit sie passt.

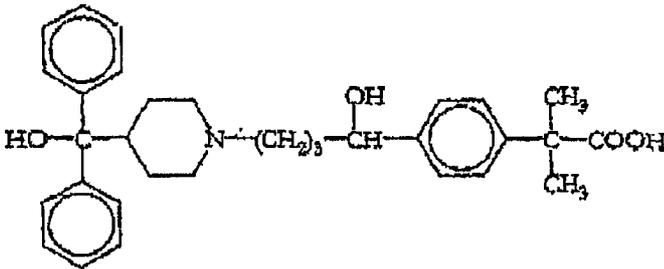
Beispiel 5 Orale Formulierungen-Tabletten:

Formel	Menge pro Tablette in mg.		
	A	B	C
Wirkstoff, (R)Terfenadin-carboxylat	30,0	60,0	90,0
Laktose BP	123,5	93,5	63,5
Stärke BP	30,0	30,0	30,0
Maisquellstärke BP	15,0	15,0	15,0
Magnesiumstearat	1,5	1,5	1,5
Pressgewicht	200,0	200,0	200,0

[0060] Der Wirkstoff, der stattdessen (S)Terfenadincarboxylat oder racemisches Terfenadincarboxylat sein kann, wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit der Laktose gemischt, bis sich eine gleichmäßige Mischung gebildet hat. Geeignete Wasservolumen werden zugefügt und die Pulver werden granuliert. Nach dem Trocknen werden die Granulate dann siebklassiert und mit dem Magnesiumstearat gemischt. Die resultierenden Granulate werden dann in Tabletten der gewünschten Form gepresst. Es können Tabletten anderer Stärken hergestellt werden, indem das Verhältnis des Wirkstoffs zum (zu den) Vehikel(n) oder dem Pressgewicht abgeändert wird.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend eine Verbindung der Formel I:



Formel I

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben für die Herstellung eines Medikaments zur Verwendung zum Bieten symptomatischer Erleichterung bei Hautreizung, die mit einer allergischen Störung verbunden ist, Husten, Erkältung oder Grippe, wobei die Auslösung einer Herzrhythmusstörung vermieden wird, wobei die Behandlung das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I einem menschlichen Patienten umfasst, dessen Leberfunktion nicht beeinträchtigt ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Behandlung die Verabreichung einer Verbindung der Formel I in einer Menge von 1 bis 500 mg/Tag umfasst.

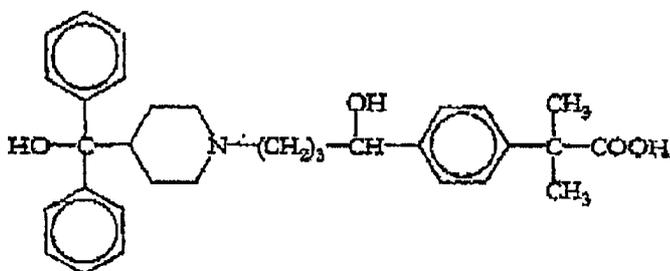
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Behandlung die Verabreichung einer Verbindung der Formel I in einer Menge von 20 bis 200 mg/Tag umfasst.

4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die Behandlung die Verabreichung einer Verbindung der Formel I oral in einer einzigen oder in fraktionierten Dosen umfasst.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung der Formel I in Form eines einzigen optischen Isomers vorliegt und die Zusammensetzung im Wesentlichen vom anderen derartigen Isomer frei ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Verbindung der Formel I 90 Gew.-% oder mehr des R-(+)-Stereoisomers umfasst.

7. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Verbindung der Formel I 90 Gew.-% oder mehr des S(-)-Stereoisomers umfasst.
8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung der Formel I Terfenadincarboxylat ist.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Verbindung der Formel I ein pharmazeutisch akzeptables Salz von Terfenadincarboxylat und einer anorganischen Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure ist.
10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung des Weiteren einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder ein pharmazeutisch akzeptables Vehikel umfasst.
11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Hautreizung mit einer allergischen Störung verbunden ist.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Hautreizung mit Sonnenurtikaria oder symptomatischem Dermographismus verbunden ist.
13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die symptomatische Erleichterung mit der Aktivität der Zusammensetzung als Antihistamin verbunden ist.
14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung des Weiteren eine therapeutisch wirksame Menge eines nichtsteroidalen antiinflammatorisch wirkenden Mittels oder eines nicht narkotisch wirkenden schmerzstillenden Mittels umfasst.
15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Zusammensetzung 20 mg bis 200 mg einer Verbindung der Formel I und 25 mg bis 600 mg des antiinflammatorisch wirkenden Mittels oder schmerzstillenden Mittels umfasst.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer oralen festen Zusammensetzung umfassend 20 bis 200 mg eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes einer Verbindung der Formel I:



Formel I

und einer anorganischen Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder ein pharmazeutisch akzeptables Vehikel zur Verwendung bei der Behandlung von Hautreizung, wobei die Auslösung einer Herzrhythmusstörung vermieden wird.

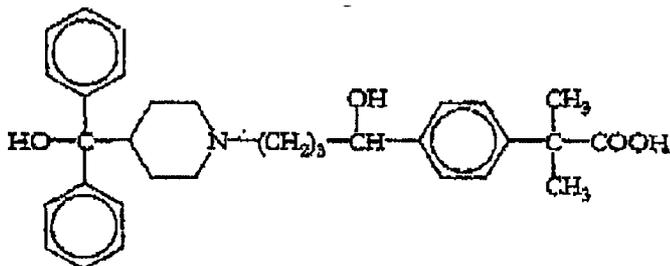
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16 in Form einer Tablette, Obladenkapsel oder Kapsel, die eine Einheitsdosis von 30 mg, 60 mg oder 90 mg des pharmazeutisch akzeptablen Salzes der Verbindung der Formel I bereitstellt.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16 oder 17, wobei die Verbindung der Formel I in Form eines einzigen optischen Isomers vorliegt und die Zusammensetzung im Wesentlichen von dem anderen derartigen Isomer frei ist.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 18, wobei die Verbindung der Formel I 90 Gew.-% oder mehr des R-(+)-Stereoisomers umfasst.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 18, wobei die Verbindung der Formel I 90 Gew.-% oder mehr des S-(-)-Stereoisomers umfasst.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, des Weiteren eine therapeutisch wirksame Menge eines nichtsteroidalen antiinflammatorisch wirkenden Mittels oder eines nicht narkotisch wirkenden schmerzstillenden Mittels umfassend.

22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 21, umfassend 25 mg bis 600 mg des antiinflammatorisch wirkenden Mittels oder schmerzstillenden Mittels.

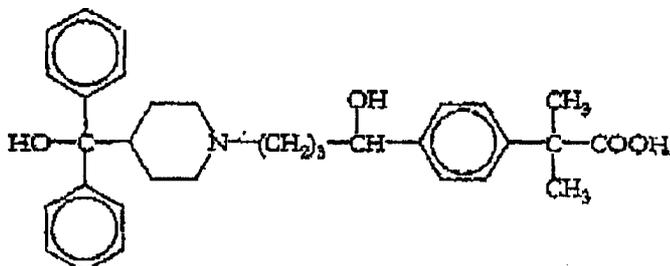
23. Pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer oralen festen Zusammensetzung umfassend 20 bis 200 mg eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes einer Verbindung der Formel I:



Formel I

und einer anorganischen Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder ein pharmazeutisch akzeptables Vehikel.

24. Verwendung eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes einer Verbindung der Formel I



Formel I

und einer anorganischen Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von Hautreizung, wobei die Auslösung einer Herzrhythmusstörung vermieden wird, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer oralen festen Zubereitung umfassend 20 bis 200 mg des pharmazeutisch akzeptablen Salzes der Verbindung der Formel I und eines pharmazeutisch akzeptablen Trägers oder Vehikels vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen