

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 700**

51 Int. Cl.:  
**C07C 233/05** (2006.01)  
**C07C 231/20** (2006.01)  
**C07C 215/30** (2006.01)  
**C07C 227/16** (2006.01)  
**C07C 229/08** (2006.01)  
**A61K 31/197** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06759590 .0**  
96 Fecha de presentación: **10.05.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1879854**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2008**

54 Título: **RESOLUCIÓN ÓPTICA DEL ÁCIDO 3-CARBAMOILMETIL-5-METIL HEXANOICO.**

30 Prioridad:  
**10.05.2005 US 679784 P**  
**09.06.2005 US 689699 P**  
**02.11.2005 US 733009 P**  
**09.11.2005 US 735634 P**  
**29.11.2005 US 740950 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.01.2012**

73 Titular/es:  
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD**  
**5 BASEL STREET PO BOX 3190**  
**49131 PETAH TIQVA, IL**

72 Inventor/es:  
**HEDVATI, Lilach;**  
**DEE NOOR, Ziv;**  
**SINGER, Claude y**  
**PILARSKI, Gideon**

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

ES 2 372 700 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Resolución óptica del ácido 3-carbamoilmetil-5-metil hexanoico.

5 **Campo de la invención**

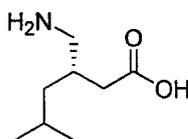
La presente invención se refiere a la resolución óptica de un racemato del ácido 3-carbamoilmetil-5-metil hexanoico (racemato de CMH), al procedimiento para purificar ópticamente el (R)-CMH y al procedimiento para aislar el (S)-CMH de la solución madre.

10

**Antecedentes de la invención**

La (S)-pregabalina, el ácido (S)-(+)-3-(eminometil)-5-metilhexanoico, un compuesto que presenta la estructura química

15

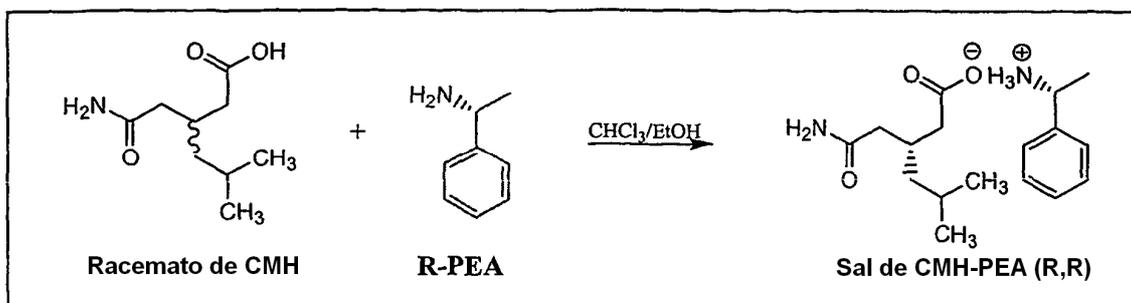


es asimismo conocida como ácido  $\gamma$ -amino butírico o (S)-3-isobutil GABA. Se ha descubierto que la (S)-Pregabalina activa la GAD (ácido L-glutámico descarboxilasa). La (S)-Pregabalina presenta un efecto protector dependiente de la dosis en los ataques, y es un compuesto activo del SNS. La (S)-Pregabalina es útil en terapia anticonvulsiva, debido a su activación de la GAD, lo que promueve la producción de GABA, uno de los neurotransmisores inhibidores más importantes del cerebro, que se libera en el 30% de las sinapsis cerebrales. La (S)-Pregabalina presenta una actividad analgésica, anticonvulsivante y ansiolítica.

20

En la síntesis que se da a conocer en la patente US nº 5.616.793, la (S)-Pregabalina se obtiene después de la resolución óptica del racemato del ácido ( $\pm$ )-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (denominado racemato de CMH), que se consigue mediante la reacción del racemato de CMH con feniletilamina quiral en una mezcla de solvente de  $\text{CHCl}_3$  y etanol para obtener el enantiómero R deseado de CMH según el esquema siguiente:

25



30

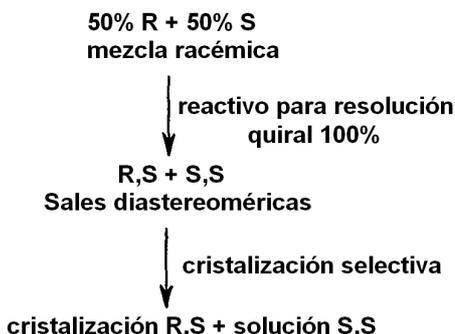
Sin embargo, según el artículo Chemical Development of CI-1008, An Enantiomerically Pure Anticonvulsant, ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, 1997, 1, 26-38, este procedimiento sintético se descartó ya que requiere la utilización de cloroformo.

35

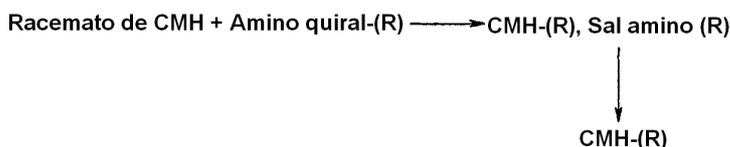
En la síntesis que se da a conocer en DRUGS OF THE FUTURE, **24** (8), 862-870 (1999), el racemato de CMH también se resuelve con (R)-1-feniletilamina, que produce la sal de (R)-feniletilamina de (R)-CMH. Combinando la sal con un ácido se libera el enantiómero R. Finalmente, la degradación de Hoffmann con  $\text{Br}_2/\text{NaOH}$  proporciona la (S)-Pregabalina. Sin embargo, la resolución óptica se realiza utilizando una mezcla de EtOH y cloroformo, y resulta por lo tanto problemática.

40

La resolución óptica de una mezcla racémica, especialmente de los ácidos carboxílicos y las aminas, se realiza mediante una sal diastereomérica. Un ejemplo de este procedimiento se explica en el siguiente esquema,



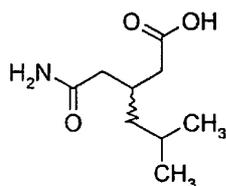
5 La sal se forma mediante la reacción de la mezcla racémica con un reactivo para la resolución quirál. Después, se realiza una cristalización selectiva de sólo uno de los diastereómeros para aislar la sal diastereomérica deseada, mientras que la parte no deseada permanece en la solución. Después, la sal cristalina se aísla y se extrae el reactivo para la resolución quirál para proporcionar el enantiómero deseado. Consecuentemente, el CMH que presenta una función de ácido carboxílico se puede hacer reaccionar con un amino quirál adecuado para obtener la sal del enantiómero deseado (enantiómero-R), que después se aísla y se extrae a continuación el amino quirál para proporcionar el CMH-(R).



10 Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento de resolución óptica que supere las limitaciones de los procedimientos de resolución anteriores.

**Sumario de la invención**

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la resolución óptica del ácido (±)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (denominado racemato de CMH),

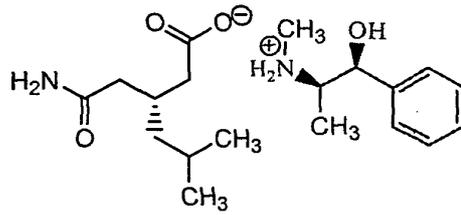


**Racemato de CMH,**

20 que comprende la combinación de racemato de CMH, un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-4</sub>, agua, o sus mezclas, un reactivo para la resolución quirál del aminoalcohol y sus sales; la recuperación; y la adición de un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua, o sus mezclas, y un ácido mineral fuerte, en la que; se puede utilizar uno de los estereoisómeros del reactivo para la resolución quirál.

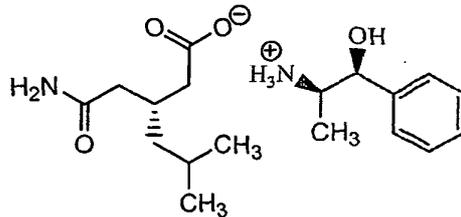
30 En otra forma de resolución, la presente invención también proporciona un procedimiento para la resolución óptica del racemato de CMH que comprende dos etapas: la primera consiste en la preparación de la sal amina de (R)-CMH y la segunda consiste en la recuperación del (R)-CMH a partir de la sal. Los procedimientos comprenden la combinación del racemato de CMH, un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-4</sub>, agua, o sus mezclas, un reactivo para la resolución quirál de efedrina, sal de efedrina, norefedrina y sal de norefedrina para obtener un precipitado, en el que el precipitado es de una sal de efedrina de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:

35



**Sal de efedrina de R-CMH**

o de una sal de norefedrina (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:

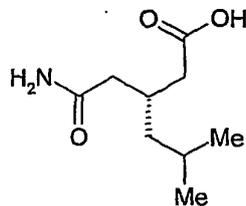


**Sal de norefedrina de R-CMH**

5

A continuación, el precipitado se aísla y se combina a continuación con un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua, o sus mezclas, y con un ácido mineral fuerte para obtener un precipitado de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:

10

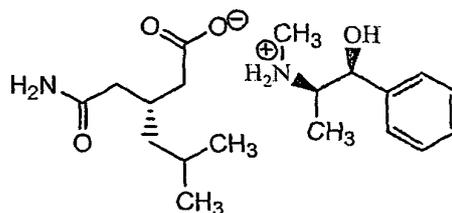


**(R)-CMH**

En una forma de realización la presente invención proporciona un procedimiento para la resolución óptica de un ácido (±)-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (denominado racemato de CMH) que comprende la combinación del racemato de CMH, un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-4</sub>, agua o sus mezclas, y 1R,2S(-)-efedrina para obtener una mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción obtenida se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 140°C. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 2°C para obtener un precipitado, en el que el precipitado es una sal de efedrina de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:

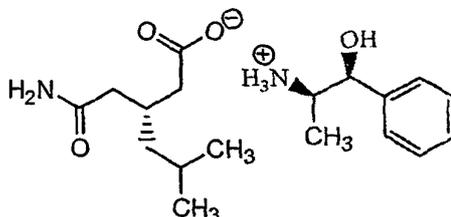
15

20



**Sal de efedrina de (R)-CMH**

o una sal de norefedrina de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:

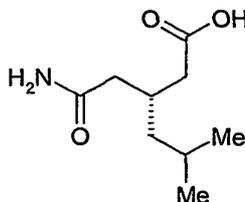


Sal de norefedrina de (R)-CMH

5

A continuación, el precipitado se aísla y después se combina con un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua o sus mezclas, y con un ácido mineral fuerte para obtener una lechada y después esta lechada se enfría a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 2°C para obtener un precipitado de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:

10



(R)-CMH

Todavía en otra forma de realización, la presente invención proporciona una sal de efedrina de (R)-CMH.

15

En otra forma de realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para la mejora de la pureza óptica del (R)-CMH que comprende la combinación del (R)-CMH con agua.

20

En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el aislamiento de (S)-CMH a partir de la solución madre restante que comprende, la combinación de la solución madre obtenida después de la filtración de (R)-CMH con agua, y el calentamiento hasta el punto de disolución. Después, la solución se enfría y se combina con un ácido para obtener un precipitado de CMH que contiene aproximadamente una cantidad específica de (S)-CMH. Después, el precipitado se filtra y se disuelve de nuevo con acetona y efedrina como reactivo para la resolución quiral para obtener un segundo precipitado sal de efedrina de (R)-CMH que seguidamente se extrae. La solución madre restante, que contiene sal de efedrina de (S)-CMH, se evapora hasta el secado y el residuo se trata con un ácido para obtener (S)-CMH que se recupera a continuación.

25

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una (S)-pregabalina que comprende la preparación de (R)-CMH según el procedimiento de la presente invención, y su conversión en (S)-pregabalina.

30

### Descripción detallada de la invención

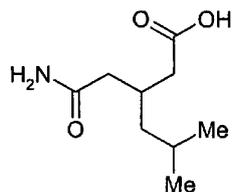
35

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "reactivo para la resolución quiral" se refiere a una estructura ácido o básica que puede conducir a la precipitación del diastereómero que contiene el enantiómero deseado en rendimientos químicos y ópticos elevados.

40

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "racemato" se refiere a una mezcla que contiene una cantidad igual de enantiómeros.

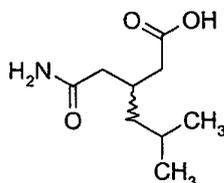
El procedimiento de la presente invención proporciona una resolución en la etapa del racemato de CMH, que presenta la estructura siguiente:



CMH

5 sin utilizar solventes carcinogénicos como el cloroformo, al mismo tiempo que se recicla el enantiómero no deseado. Sin embargo, algunos procedimientos de la técnica anterior proporcionan la resolución óptica de la pregabalina misma mientras que el reciclado de la pregabalina-(R) resulta muy complicado, convirtiéndolo de este modo en un procedimiento que no resulta ni eficaz ni económico.

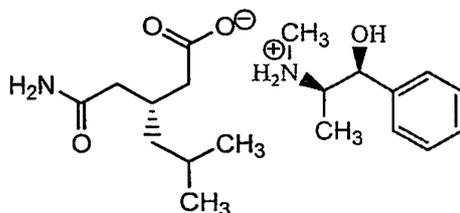
10 La presente invención proporciona un procedimiento para la resolución óptica de un ácido ( $\pm$ )-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (denominado racemato de CMH),



Racemato de CMH

15 que comprende la combinación del racemato de CMH, un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-4</sub>, agua o sus mezclas, un reactivo para la resolución quiral del aminoalcohol y sus sales para obtener un precipitado; el aislamiento del precipitado; y la adición de un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua o sus mezclas, y un ácido mineral fuerte, en el que se puede utilizar uno de los estereoisómeros separados del reactivo para la resolución quiral.

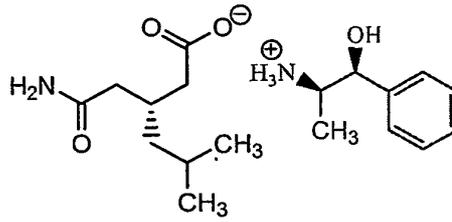
20 La presente invención también proporciona un procedimiento para la resolución óptica del racemato de CMH que comprende dos etapas: la primera consiste en la preparación de la sal de amino del (R)-CMH y la segunda, en la recuperación del (R)-CMH a partir de la sal. El procedimiento comprende la combinación del racemato de CMH, un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-4</sub>, agua o sus mezclas, un reactivo para la resolución quiral seleccionado entre efedrina, sal de efedrina, norefedrina y sal de norefedrina para obtener un precipitado, en el que el precipitado es sal de efedrina de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:



Sal de efedrina de (R)-CMH

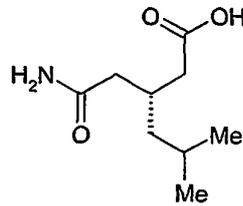
25

o sal de norefedrina de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:



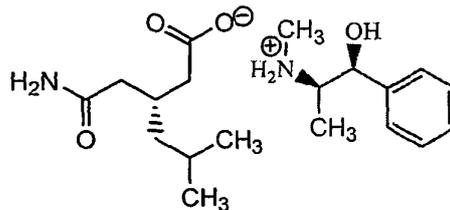
Sal de norefedrina de (R)-CMH

5 El precipitado después se aísla y a continuación se combina con un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua o sus mezclas, y con un ácido mineral fuerte para obtener un precipitado de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:



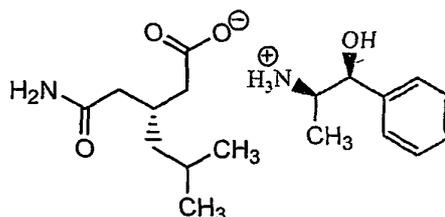
(R)-CMH

10 La presente invención proporciona un procedimiento para la resolución óptica de racemato de CMH que comprende la combinación de racemato de CMH, un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-4</sub>, agua o sus mezclas y 1R,2S(-)-efedrina para obtener una mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción obtenida se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 140°C. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente -20°C para obtener un precipitado, en el que el precipitado es de una sal de efedrina de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:



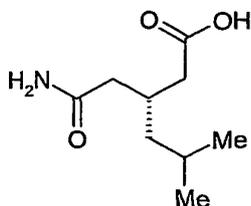
Sal de efedrina de (R)-CMH

20 o una sal de norefedrina de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:



Sal de norefedrina de (R)-CMH

El precipitado después se aísla y a continuación se combina con un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por cetona, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua o sus mezclas, y con un ácido mineral fuerte para obtener una lechada y después, la lechada se enfría de aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 2°C para obtener un precipitado de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:



(R)-CMH

Preferentemente, el reactivo para la resolución quiral del aminoalcohol y sus sales se selecciona de entre el grupo constituido por efedrina, sal de efedrina, norefedrina y sal de norefedrina. Más preferentemente, el reactivo para la resolución quiral es efedrina o sal de efedrina. Más preferentemente, el reactivo para la resolución quiral es 1R,2S-(-)-efedrina.

Preferentemente, la sal de efedrina o norefedrina es un hidrocloreuro, nitrato o sulfato. Más preferentemente, la sal es un hidrocloreuro.

Opcionalmente, además se añade una base con el reactivo de resolución. Cuando el reactivo para la resolución quiral es la sal de efedrina o norefedrina, también se ha de utilizar una base. Preferentemente, la base es una base orgánica o una base inorgánica. Preferentemente, la base orgánica es una amina. Preferentemente, la amina es un amina terciaria o secundaria. Preferentemente, la amina terciaria es trietilamina o tributilamina. Preferentemente, es una amina secundaria es una diisopropilamina o n-dipropilamina. La base orgánica preferida es una trietilamina. Preferentemente, la base inorgánica es un carbonato de hidrógeno de un metal alcalino, hidróxido alcalino o carbonato alcalino. Preferentemente, el hidróxido alcalino es NaOH o KOH. Preferentemente, el carbonato alcalino es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La base inorgánica más preferida es NaOH.

Preferentemente, la cetona es una cetona C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>, más preferentemente una cetona C<sub>2</sub> a C<sub>5</sub>, más preferentemente acetona o metilisobutilcetona, más preferentemente, acetona.

Preferentemente, el alcohol C<sub>1-4</sub> se selecciona de entre el grupo constituido por metanol, etanol, isopropanol o isobutanol. Más preferentemente, el alcohol C<sub>1-4</sub> es metanol. Preferentemente, el éster se selecciona de entre un C<sub>3</sub> hasta C<sub>8</sub>, más preferentemente un éster un C<sub>4</sub> hasta C<sub>6</sub>, como un alquilacetato de C<sub>2</sub> hasta C<sub>4</sub>. Más preferentemente, el éster se selecciona de entre el grupo constituido por acetato de etilo, acetato de butilo y acetato de isopropilo. Más preferentemente, el éster es el etilacetato. Preferentemente, el nitrilo es el acetónitrilo. El solvente más preferido es la acetona o una mezcla de acetona y agua.

Preferentemente, la mezcla se calienta una temperatura de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C para obtener una mezcla de reacción, que se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 0,5 horas hasta aproximadamente 5 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 0,5 horas hasta aproximadamente 2 horas. Preferentemente, la mezcla de reacción es una solución.

La mezcla de reacción obtenida se enfría a una temperatura de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente -20°C, y se mantiene preferentemente durante aproximadamente una hora hasta aproximadamente 24 horas, más preferentemente, durante una hora a aproximadamente 12 horas.

Preferentemente, el aislamiento se realiza mediante recuperación.

Preferentemente, el ácido mineral fuerte es HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ó H<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>. El ácido mineral fuerte más preferido es HCl.

Preferentemente, después de la adición del ácido, se obtiene un pH de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 4, más preferentemente, se obtiene un pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3.

Preferentemente, la lechada se enfría a una temperatura de aproximadamente 2°C.

5 Preferentemente, la lechada se mantiene a una temperatura de aproximadamente 2°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, más preferentemente, de aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 10°C, durante aproximadamente 0,5 horas hasta aproximadamente 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 0,5 horas hasta aproximadamente 2 horas.

10 Preferentemente, además se recupera el (R)-CMH.

El (R)-CMH, la sal de efedrina de (R)-CMH y la sal de norefedrina de (R)-CMH se pueden recuperar mediante procedimientos conocidos en la técnica, como filtración, lavado y secado en un horno de vacío. Después de la etapa de filtración, se obtiene la solución madre restante.

15 El (R)-CMH obtenido mediante el procedimiento de la invención contiene menos de aproximadamente 7% del área por HPLC, más preferentemente, menos de aproximadamente 4% del área por HPLC, lo más preferentemente, menos de aproximadamente 0,2% del área por HPLC e incluso más preferentemente, menos de aproximadamente 0,1% del área por HPLC de (S)-CMH.

20 La presente invención proporciona una sal de efedrina de (R)-CMH.

La presente invención proporciona un procedimiento para la purificación óptica de (R)-CMH que comprende la combinación de (R)-CMH con agua. Preferentemente, el agua está presente en una cantidad de 8-15 volúmenes.

25 Preferentemente, el (R)-CMH presenta una pureza óptica específica medida por HPLC. La combinación de (R)-CMH y agua da como resultado una lechada. Preferentemente, la lechada obtenida se agita para obtener un precipitado de (R)-CMH. Preferentemente, la lechada obtenida se agita a una temperatura de aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 30°C durante aproximadamente una hora hasta aproximadamente 24 horas, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 20°C durante 0,5 horas hasta aproximadamente 24 horas, lo más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 20°C durante aproximadamente una hora hasta aproximadamente 2 horas.

35 El (R)-CMH de partida se puede obtener mediante los procedimientos descritos anteriormente, y que presenta una pureza de aproximadamente 90% hasta aproximadamente 99% del área por HPLC, más preferentemente, de aproximadamente 96,5% hasta aproximadamente 99% del área por HPLC.

El (R)-CMH obtenido mediante el procedimiento anterior contiene menos de aproximadamente 1% del área por HPLC, más preferentemente, menos de aproximadamente 0,2% del área por HPLC, más preferentemente, menos de 0,1% del área por HPLC de (S)-CMH.

40 Preferentemente, se recupera el precipitado. El precipitado se puede recuperar mediante uno de los procedimientos conocidos en la técnica, como filtración, lavado y secado.

45 La presente invención proporciona un procedimiento para el aislamiento de (S)-CMH a partir de la solución madre restante que comprende la combinación de la solución madre obtenido después de la filtración de (R)-CMH con agua, y el calentamiento hasta la disolución. Después, la solución se enfría y se combina con un ácido para obtener un precipitado de CMH que contiene aproximadamente una cantidad específica de (S)-CMH. Después, el precipitado se filtra y se disuelve otra vez con acetona, y 1R,2S-(-)-efedrina para obtener un segundo precipitado de sal de efedrina de (R)-CMH que después se extrae. La solución madre restante, que contiene la sal de (S)-CMH-efedrina, se evapora después hasta secarse, y el residuo se trata con un ácido para obtener (S)-CMH, que después se recupera.

Preferentemente, cuando el precipitado se vuelve a disolver con acetona y efedrina, también se añade una base.

55 El precipitado de (S)-CMH se puede recuperar mediante uno de los procedimientos en la técnica, como filtración, lavado y secado en un horno de vacío.

60 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (S)-Pregabalina que comprende la preparación de (R)-CMH mediante el procedimiento de la presente invención, y su conversión en (S)-Pregabalina. Preferentemente, la conversión de (R)-CMH a (S)-Pregabalina comprende la reacción del (R)-CMH con bromo en una reacción de Hoffman bajo condiciones básicas a una temperatura de aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 85°C, para obtener una mezcla básica, seguido de la adición de un ácido mineral fuerte, para obtener una mezcla ácida que contiene un complejo de (S)-Pregabalina con el ácido mineral fuerte, tal como se da a conocer en la solicitud nº 60/689,699, o mediante uno de los procedimientos conocidos por un experto en la materia.

65 Preferentemente, la (S)-Pregabalina contiene menos de aproximadamente 0,2% del área por HPLC de (R)-

Pregabalina. Más preferentemente, la (S)-Pregabalina contiene menos de aproximadamente 0,1% del área por HPLC de (R)-Pregabalina.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

5

### Instrumentos

#### HPLC

10 Pureza enantiomérica del ácido R-3- (carbamoilmetil)-5- metilhexanoico (CMH) por HPLC quiral

HPLC	
Columna y embalaje	DAICEL Chiralpak AD-H 250* 4,6 mm 5 µm P.N. 19325
Eluyente:	n-Heptano: etanol: TFA 850 : 150 : 1 TFA de J.T. Baker 9470-01 recomendado
Tiempo de parada:	25 minutos
Velocidad:	0,5 ml/min
Detector:	208 nm
Volumen de inyección:	50 µl
Diluyente:	85:15 n-Heptano: Etanol
Temperatura de la columna	10 °C
Temperatura del automuestreador	15 °C

Los tiempos de retención habituales son:

15

Ácido R-CMH-R- (+)-3- (carbamoilmetil)-5- metilhexanoico TRR= 1,00

Ácido S-CMH-S- (+)-3- (carbamoilmetil)-5- metilhexanoico TRR= 1,14

### 20 **Ejemplos**

#### **Ejemplo 1: Resolución óptica de la sal de (R)-CMH-efedrina**

25 Se cargó un frasco de 250 ml con 100 ml de acetona, 10 ml de metanol, 10 gr de Racemato de CMH y 4,4 g de 1R, 2S (-)-efedrina. La solución clara resultante se evaporó hasta secarse y se añadieron 100 ml de acetona al residuo. Después de agitarlo durante 1 hora a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con 40 ml de acetona y se secó a una temperatura de 45 °C a una presión de 10 mm de Hg. Se descubrió que la sal (R) -CMH-efedrina presentaba una pureza óptica del 99,3% del área por HPLC.

#### 30 **Ejemplo 2: Resolución óptica de la sal de (R)-CMH-efedrina**

35 Se cargó un frasco de 100 ml con 40 ml de acetona, 5 gr de Racemato de CMH y 4,4 g de 1R, 2S (-)-efedrina. La mezcla se calentó hasta la disolución, y después se enfrió hasta una temperatura de 10 °C. Después de agitarlo durante 1 hora a una temperatura de 10 °C, el precipitado resultante se filtra y se lava con 10 ml de acetona y se secó a una temperatura de 45 °C a una presión de 10 mm de Hg. Se descubrió que la sal (R) -CMH-efedrina presentaba una pureza óptica del 97% del área por HPLC.

#### **Ejemplo 3: Resolución óptica de la sal de (R)-CMH-efedrina**

40 Se cargó un frasco de 100 ml con acetona (80 ml), Racemato de CMH (10 gr), trietanolamina (5,4 gr) e hidrocloreto de 1R, 2S (-)-efedrina (10,79 g). La mezcla se calentó a reflujo y después se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfría a una temperatura de 10 °C y después de agitarlo durante 1 hora a una temperatura de 10 °C, el precipitado se filtra y se lava con acetona (10 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C a una presión de 10 mm de Hg. Se obtuvo la sal (R) -CMH-efedrina (9,95 gr), pureza óptica del 90,2%.

45

#### **Ejemplo 4: Preparación de (R)-CMH a partir de la sal de (R)-CMH-efedrina**

50 Se cargó un frasco de 100 ml con agua (22 ml), HCl - 32% (2 ml) y la sal de CMH-efedrina (GP-4328, 6 gr). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se enfrió hasta una temperatura de 2 °C y se agitó durante 2 horas. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C bajo una presión de 10 mm Hg. Se obtuvo (R) -CMH (1 gr), pureza óptica del 93,6%.

**Ejemplo 5: Resolución óptica de la sal de (R)-CMH-efedrina**

Se cargó un frasco de 100 ml con acetona (80 ml), Racemato de CMH (10 gr), NaOH (2,14 gr) e hidrocloreto de 1R, 2S (-)-efedrina (10,79 g). La mezcla se calentó a reflujo y después se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a una temperatura de 10 °C y después de agitarlo durante (1 hora) a una temperatura de 10 °C, el precipitado se filtra y se lavó con acetona (10 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C a una presión de 10 mm de Hg. Se obtuvo la sal (R) -CMH-efedrina (9,65 gr), pureza óptica del 94,6%.

**Ejemplo 6: Preparación de (R)-CMH a partir de la sal de (R)-CMH-efedrina**

Se cargó un frasco de 100 ml con agua (22 ml), HCl - 32% (2 ml) y la sal de (R)- CMH-efedrina (6 gr, pureza óptica de 94,6%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se enfrió hasta una temperatura de 2 °C y se agitó durante 2 horas. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C bajo una presión de 10 mm Hg. Se obtuvo (R) -CMH (2,1 gr), pureza óptica del 98,5%.

**Ejemplo 7: Resolución óptica de la sal de (R)-CMH-efedrina**

Se cargó un frasco de 1 L con acetona (480 ml), racemato de CMH (60 gr), NaOH (12,84 gr) e hidrocloreto de 1R, 2S (-)-efedrina (64,74 g). La mezcla se calentó a reflujo y después se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a una temperatura de 10 °C y después de agitarla (1 hora) a una temperatura de 10 °C, el precipitado se filtra y se lavó con acetona (60 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C a una presión de 10 mm de Hg. Se obtuvo la sal (R) -CMH-efedrina (56 gr), pureza óptica del 98,8%.

**Ejemplo 8: Preparación de (R)-CMH a partir de la sal de (R)-CMH-efedrina**

Se cargó un frasco de 0,5 L con agua (216 ml), y la sal de (R)- CMH-efedrina (54 gr, pureza óptica de 99,7%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la disolución y se añadió HCl - 32% (15 ml) hasta pH = 1. La solución se enfrió hasta una temperatura de 2 °C y se agitó durante 1 hora y después el precipitado se filtró, se lavó con agua (54 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C bajo una presión de 10 mm de Hg. Se obtuvo (R) -CMH (20 gr), pureza óptica del 99,7%.

**Ejemplo 9: Lechada de (R)-CMH en agua (mejora la pureza óptica)**

Se agitó una mezcla de (R)- CMH (40 gr, pureza óptica de 96,5%) en agua (400 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua (80 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C bajo una presión de 10 mm de Hg. Se obtuvo (R) -CMH (34,5 gr), pureza óptica del 99,7%.

**Ejemplo 10: Preparación de (R)-CMH (todas las etapas)**

Se cargó un frasco de 1 L con acetona (320 ml), y racemato de CMH (40 g), NaOH (8,56 gr) e hidrocloreto (43,16 g) de 1R, 2S - (-) Efedrina. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió hasta una temperatura de 2 °C, y después de agitarla (1 hora) a una temperatura de 2°C se filtró el precipitado. Se añadió agua (320 ml) al sólido húmedo y la mezcla se calentó hasta la disolución. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, se añadió HCl- 32% (10 ml). La solución se enfrió hasta una temperatura de 2°C, se agitó durante 1 hora y después se filtró el precipitado. Se añadió agua (320 ml) a la masa y la mezcla se agitó a una temperatura de 20 °C durante 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C bajo una presión de 10 mm de Hg. Se obtuvo (R) -CMH (12,5 gr), pureza óptica del 98,4%.

**Ejemplo 11: Preparación de (R)-CMH (todas las etapas)**

Se cargó un frasco de 1 L con acetona (1600 ml), agua (40 ml) y racemato de CMH (200 g), y 1R, 2S(-)-efedrina (186,1 gr). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió hasta una temperatura de 2 °C (durante un periodo de 6 horas), y después de agitarla (10 hora) a una temperatura de 2°C se filtró el precipitado y se lavó con acetona (400 ml).

Se añadió agua (800 ml) al sólido húmedo y después se añadió gota a gota HCl- 32% (50 ml) hasta obtener un pH 2. La solución se enfrió hasta una temperatura de 2°C, se agitó durante 2 horas y después se filtró el precipitado y se lavó con agua (100 ml).

Se añadió agua (1000 ml) a la masa y la mezcla se agitó a una temperatura de 25 °C durante 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C bajo una presión de 10 mm de Hg. Se obtuvo (R) -CMH (72 gr), pureza óptica del 99,94 %.

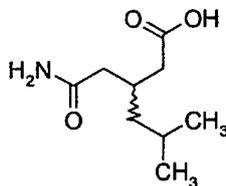
**Ejemplo 12: Preparación de (S)-CMH**

5 El residuo de la solución madre del ejemplo 10, que contiene (S)-CMH y un residuo de (R)-CMH, se disolvió en agua y se calentó hasta su disolución. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se añadió gota a gota HCl-32% (12 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado, de (R)-CMH se filtró y se lavó con agua (20 ml), mientras que el (S)-CMH permaneció en el filtrado.

10 Se cargó un frasco de 0,5 L con la lechada anterior del (R)-CMH, acetona (150 ml), NaOH (4,3 gr) e hidrocloreto de 1R, 2S (-)-efedrina (21,5 g). La mezcla se agitó a una temperatura ambiente durante 1 hora y el precipitado, de la sal (R)-CMH-efedrina, se filtró. El filtrado que contiene la sal (S)-CMH-efedrina restante se evaporó hasta el secado. El residuo (44 gr) se disolvió en agua (100 ml) y se añadió HCl-32% (50 ml) hasta obtener un pH= 1. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se filtró el precipitado, se lavó con agua (20 ml) y se secó a una temperatura de 45 °C bajo una presión de 10 mm Hg. Se obtuvo el (S)-CMH (11,4 gr), pureza óptica del 99,0%.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la resolución óptica del ácido ( $\pm$ )-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (racemato de CMH),



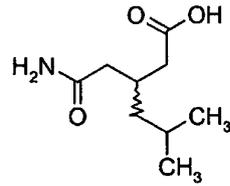
racemato de CMH,

5

que comprende:

- 10 a) la combinación de racemato de CMH, un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por:  
cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-4</sub>, agua o sus mezclas, un reactivo para la resolución quiral de un aminoalcohol y sus sales para obtener un precipitado;
- 15 b) el aislamiento del precipitado; y
- c) la adición de un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por: cetona, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua, y sus mezclas, y un ácido mineral fuerte.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el precipitado de (R)-CMH contiene menos de aproximadamente 7% de área por HPLC de (S)-CMH.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el precipitado de (R)-CMH contiene menos de aproximadamente 4% de área por HPLC de (S)-CMH.
- 25 4. Procedimiento según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 3, en el que el precipitado de (R)-CMH contiene menos de aproximadamente 0,2% de área por HPLC de (S)-CMH.
5. Procedimiento según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 4, en el que el precipitado de (R)-CMH contiene menos de aproximadamente 0,1% de área por HPLC de (S)-CMH.
- 30 6. Procedimiento según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 5, en el que el reactivo para la resolución quiral del aminoalcohol y sus sales se selecciona de entre el grupo constituido por: efedrina, sal de efedrina, norefedrina y sal de norefedrina.
- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la sal es un hidrocloruro, un nitrato o un sulfato.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la sal es un hidrocloruro.
- 40 9. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el reactivo para la resolución quiral del aminoalcohol y sus sales es efedrina o sal de efedrina.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el reactivo para la resolución quiral del aminoalcohol y sus sales es la 1R, 2S(-)-efedrina.
- 45 11. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el reactivo para la resolución quiral del aminoalcohol y sus sales es una sal de efedrina o de norefedrina.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que se añade una base.
- 50 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la base es o bien una base orgánica o bien una base inorgánica.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la base orgánica es una amina.
- 55 15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que la amina es una amina terciaria o secundaria.

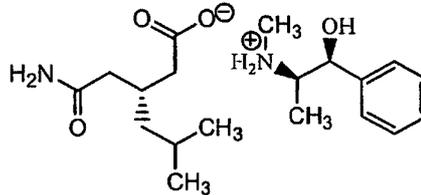
16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que la amina terciaria es la trietilamina o la tributilamina.
17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que la amina terciaria es la trietilamina.
- 5 18. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que la amina secundaria es la disopropilamina o la n-dipropilamina.
19. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la base inorgánica es un hidrógeno carbonato de metal alcalino, hidróxido alcalino o carbonato alcalino.
- 10 20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el hidróxido alcalino es o bien NaOH o bien KOH.
21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el hidróxido alcalino es NaOH.
- 15 22. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el carbonato alcalino es o bien  $K_2CO_3$  o bien  $Na_2CO_3$ .
23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que la cetona es una cetona  $C_2$  a  $C_6$ .
24. Procedimiento según la reivindicación 23, en el que la cetona es una cetona  $C_2$  a  $C_5$ .
- 20 25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que la cetona es o bien acetona o bien metilisobutilcetona.
26. Procedimiento según la reivindicación 25, en el que la cetona es la acetona.
- 25 27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que el alcohol  $C_{1-4}$  se selecciona de entre el grupo constituido por: metanol, etanol, isopropanol, o isobutanol.
28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el alcohol  $C_{1-4}$  es el metanol.
- 30 29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que el éster es un éster  $C_3$  a  $C_8$ .
30. Procedimiento según la reivindicación 29, en el que el éster es un éster  $C_4$  a  $C_6$ .
- 35 31. Procedimiento según la reivindicación 29, en el que el éster es el etilacetato, el butilacetato o el isopropilacetato.
32. Procedimiento según la reivindicación 31, en el que el éster es el etilacetato.
- 40 33. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en el que en el que el nitrilo es el acetonitrilo.
34. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en el que el solvente es la acetona o una mezcla de acetona y agua.
- 45 35. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en el que el ácido mineral fuerte es HCl, HBr,  $H_2SO_4$  ó  $H_3PO_4$ .
36. Procedimiento según la reivindicación 35, en el que el ácido mineral fuerte es HCl.
- 50 37. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en el que después de la adición del ácido, se obtiene un pH de aproximadamente 0 a aproximadamente 4.
38. Procedimiento según la reivindicación 37, en el que después de la adición del ácido, se obtiene un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 3.
- 55 39. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en el que la cetona, que se añade con el ácido mineral fuerte, es la acetona.
40. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en el que el alcohol  $C_{1-8}$ , que se añade con el ácido mineral fuerte, es el metanol.
- 60 41. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 40, en el que el solvente, que se añade con el ácido mineral fuerte, es una mezcla de agua y cetona o agua y alcohol  $C_{1-8}$ .
- 65 42. Procedimiento para la resolución óptica del ácido ( $\pm$ )-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (racemato de CMH),



racemato de CMH,

que comprende:

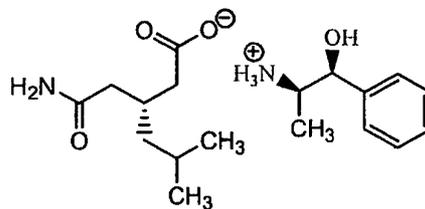
- 5 a) la combinación de racemato de CMH, un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por: cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-4</sub>, agua o sus mezclas, un reactivo para la resolución quiral seleccionado de entre: efedrina, sal de efedrina, norefedrina y sal de norefedrina para obtener un precipitado, en el que el precipitado es de la sal de (R)-CMH-efedrina que presenta la estructura siguiente:



Sal de (R)-CMH-efedrina

10

o de sal de (R)-CMH-norefedrina que presenta la estructura siguiente:



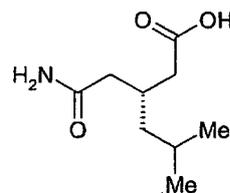
Sal de (R)-CMH-norefedrina

15

b) el aislamiento del precipitado; y

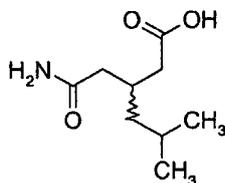
c) la combinación del precipitado con un solvente seleccionado de entre el grupo constituido por: cetona, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua o sus mezclas, y con un ácido mineral fuerte para obtener un precipitado de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente

20



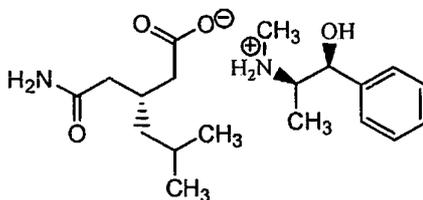
(R)-CMH

43. Procedimiento para la resolución óptica del ácido ( $\pm$ )-3-(carbamoilmetil)-5-metilhexanoico (racemato de CMH),



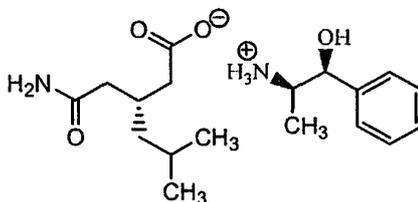
**racemato de CMH,**

- 5 que comprende:
- b) la combinación de racemato de CMH, un solvente seleccionado de entre cetona, éster, nitrilo, alcohol C<sub>1-4</sub>, agua o sus mezclas, y 1R,2S-(-)-efedrina para obtener una mezcla de reacción:
- 10 c) el calentamiento de la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 140°C;
- d) el enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C hasta aproximadamente -20°C para obtener un precipitado, en el que el precipitado es de la sal de (R)-CMH-efedrina que presenta la estructura siguiente:



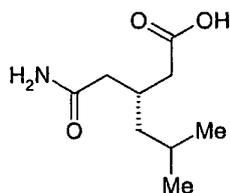
**Sal de (R)-CMH-efedrina**

20 o de la sal de (R)-CMH-norefedrina que presenta la estructura siguiente:



**Sal de (R)-CMH-norefedrina**

- e) el aislamiento del precipitado;
- 25 f) la combinación del precipitado con un solvente seleccionado de entre cetona, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua o sus mezclas, y un ácido mineral fuerte, para obtener una lechada; y
- 30 g) el enfriamiento de la lechada a una temperatura de aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 2°C para obtener un precipitado de (R)-CMH que presenta la estructura siguiente:



(R)-CMH

44. Procedimiento según la reivindicación 42, en el que el reactivo para la resolución quiral es la sal de efedrina o la sal de norefedrina.
- 5 45. Procedimiento según la reivindicación 44, en el que el reactivo para la resolución quiral se combina con una base.
46. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 44, 46 y 47, en el que la mezcla de reacción de la etapa b) se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C.
- 10 47. Procedimiento según la reivindicación 46, en el que la mezcla de reacción se mantiene durante aproximadamente 0,5 horas hasta aproximadamente 5 horas.
48. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 42, 44, 45 y 46, en el que la mezcla de reacción obtenida en la etapa b) es una solución.
- 15 49. Procedimiento según la reivindicación 43, en el que antes de etapa d), la solución se mantiene durante aproximadamente una hora a aproximadamente 24 horas.
- 20 50. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 43 y 49, en el que la lechada se enfría a una temperatura de aproximadamente 2°C.
51. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 43, 49 y 50, en el que la lechada se mantiene a una temperatura de aproximadamente 2°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente.
- 25 52. Procedimiento según la reivindicación 51, en el que la lechada se mantiene a una temperatura de aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 10°C.
53. Procedimiento según la reivindicación 51, en el que la lechada se mantiene durante aproximadamente 0,5 horas hasta aproximadamente 24 horas.
- 30 54. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 42 y 44 a 48, en el que se recupera el precipitado de (R)-CMH.
- 35 55. Sal de (R)-CMH-efedrina.
56. Procedimiento para la purificación óptica de (R)-CMH que comprende la combinación de (R)-CMH con agua.
57. Procedimiento según la reivindicación 56, en el que el agua se encuentra en una cantidad de 8-15 volúmenes.
- 40 58. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 56 y 57, en el que el (R)-CMH presenta una pureza óptica específica tal como se ha medido por HPLC.
59. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58, en el que el (R)-CMH presenta una pureza de aproximadamente 90% hasta aproximadamente 99% de área por HPLC.
- 45 60. Procedimiento según la reivindicación 59, en el que el (R)-CMH presenta una pureza de aproximadamente 96,5% hasta aproximadamente 99% de área por HPLC.
- 50 61. Procedimiento según la reivindicación 56, en el que la combinación de (R)-CMH y agua da como resultado una lechada.

62. Procedimiento según la reivindicación 61, en el que la lechada se agita para obtener un precipitado de (R)-CMH.
- 5 63. Procedimiento según la reivindicación 62, en el que la lechada obtenida se agita a una temperatura de aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 30°C durante aproximadamente una hora hasta aproximadamente 24 horas.
- 10 64. Procedimiento según la reivindicación 63, en el que la lechada obtenida se agita a una temperatura de aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 20°C durante aproximadamente 0,5 horas hasta aproximadamente 24 horas.
- 15 65. Procedimiento según la reivindicación 64, en el que la lechada obtenida se agita durante aproximadamente una hora hasta aproximadamente 2 horas.
- 20 66. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 56 a 65, en el que (R)-CMH obtenido por el procedimiento anterior contiene menos de aproximadamente 1% de área por HPLC de (S)-CMH.
- 25 67. Procedimiento según la reivindicación 66, en el que el (R)-CMH obtenido por el procedimiento anterior contiene menos de aproximadamente 0,2 % de área por HPLC de (S)-CMH.
- 30 68. Procedimiento según la reivindicación 67, en el que el (R)-CMH obtenido por el procedimiento anterior contiene menos de aproximadamente 0,1 % de área por HPLC de (S)-CMH.
- 35 69. Procedimiento según la reivindicación 62, en el que se recupera el precipitado.
- 40 70. Procedimiento para el aislamiento de (S)-CMH de la solución madre restante que comprende:
- a) la combinación de la solución madre obtenida después de la filtración de (R)-CMH con agua;
  - b) el calentamiento para obtener una solución;
  - c) el enfriamiento de la solución,
  - d) la combinación de la solución con un ácido para obtener un precipitado de CMH que contiene aproximadamente una cantidad específica de (S)-CMH;
  - e) la filtración del precipitado;
  - f) la combinación del precipitado con acetona y 1R, 2S(-)-efedrina, para obtener un segundo precipitado en la solución madre;
  - g) la eliminación del precipitado de la solución madre;
  - h) la evaporación de la solución madre para obtener un residuo;
  - 45 i) la combinación del residuo con un solvente seleccionado de entre cetona, alcohol C<sub>1-8</sub>, agua o sus mezclas, y con un ácido mineral fuerte para obtener una lechada; y
  - j) la recuperación del (S)-CMH.
- 50 71. Procedimiento según la reivindicación 70, en el que la etapa f) comprende además la adición de una base.
72. Procedimiento para la preparación de (S)-Pregabalina que comprende la preparación de (R)-CMH mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, y su conversión en (S)-Pregabalina.
- 55 73. Procedimiento según la reivindicación 72, en el que la conversión comprende: la reacción de (R)-CMH con bromo en una reacción de Hoffman en condiciones básicas a una temperatura de aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 85°C, para obtener una mezcla básica, seguida de la adición de un ácido mineral fuerte, para obtener una mezcla ácida que contiene una sal de (S)-Pregabalina.
- 60 74. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 72 y 73, en el que la (S)-Pregabalina contiene menos de aproximadamente 0,2% de área por HPLC de (R)-Pregabalina.
75. Procedimiento según la reivindicación 74, en el que la (S)-Pregabalina contiene menos de aproximadamente 0,1% de área por HPLC de (R)-Pregabalina.