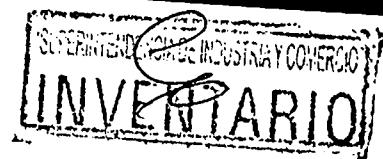




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



DVN
NCH

Organizacion CSA Ltda

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-79612

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO CONJUGADOS DE PREGABALINA-LACTOSA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 47/48

71. SOLICITANTE WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.
2001 Tabor Road, Morris, Plains, N.J.

DOMICILIO 07950, Estados Unidos de América

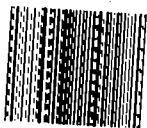
74. APODERADO CARLOS R OLARTE.

22. BOGOTÁ, D. C. SEPTIEMBRE 10, 2003

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 079612 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03079612 00000000
Fecha (AMD): 2003-09-10 17:06:45
Folios: 65
Trabite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención

Capítulo I.

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

Dirección: 2001 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: New Jersey; Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: TIMOTHY ROBERT HURLEY, MICHAEL JAMES LOVDAHL, BRIAN TOBIAS.

Dirección: 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/00647

Publicación Internacional No. WO 02/078747

Fecha Febrero 25, 2002

Fecha October 10, 2002

⑥

Título (54)

CONJUGADOS DE PREGABALINA-LACTOSA.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 47/48

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 30, 2001

(31) Número de Solicitud

60/280.176

⑨

Comprobante de pago No. 61,689

Fecha 09-01-03

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

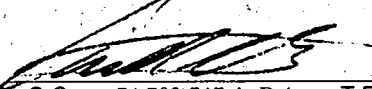
FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03079612 00000000 Folios: 65
Fecha (AMD): 2003-09-10 17:06:45
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 61.689
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	14578066	29/08/2003	3,870,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejerceía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento Público 2.ha sido firmado por K. Greenwood

3. ejerce funciones de Notario Público

4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad exteriores y de la mancomunidad.

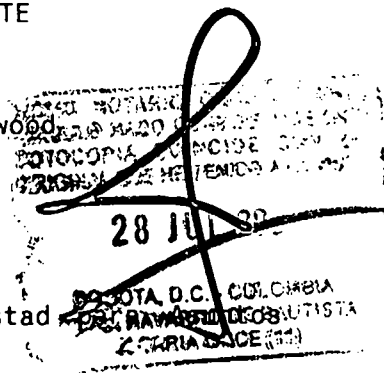
8. No. G210433

9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad

10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C



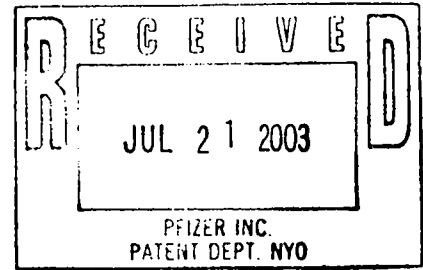
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1999
Marlen Neira C.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

El suscrito,

domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

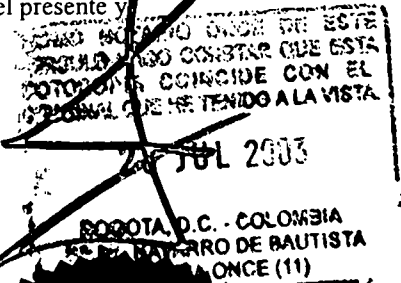
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This *14th* Day Of *July* 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

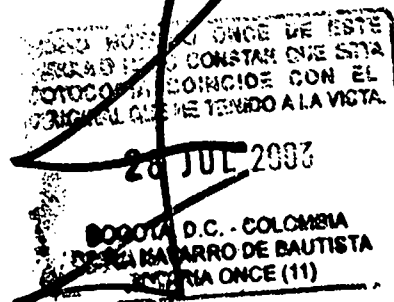
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



7

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210433**

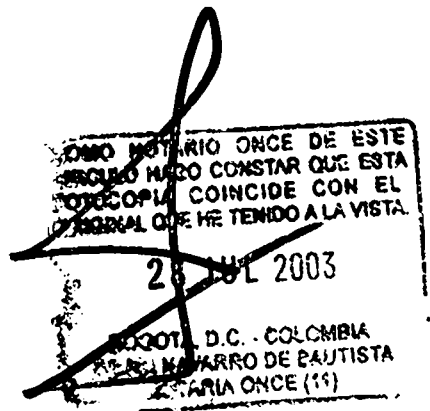
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CESIÓN A WARNER- LAMBERT COMPANY LLC

CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., una compañía de responsabilidad limitada establecida y en operación según las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América , cuya dirección postal completa es: 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente nosotros vendemos y cedemos a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en CONJUGADOS DE LACTOSA PREGALABIN (Pregabalin Lactose Conjugates) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., de acuerdo con esta cesión. En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Lugar, fecha y Nombre

Ann Arbor, MI - 9 - 07 - 03- Timothy Robert Hurley
Ann Arbor, MI - 5 - 07 - 03- Michael James Lovdahl
Ann Arbor, MI - 1 - 07 - 03- Brian Tobias

Sello notarial al reverso: Sami Swadek por el presente certifica que este documento es original. Firmante Sami Swadek.

Distrito de Columbia, SS

Legalizado ante notario el 8 de agosto de 2003 por el Notario Kevin Woodward.

Distrito de Columbia, sus funciones vencen el 14 - 4 - 2007. Sello Notario Público en alto relieve. En el reverso

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Estado de Columbia - Estados Unidos de América
2. Este documento Público ha sido firmado por Kevin Woodward
3. ejerce funciones Notario Público en y para el Estado de Columbia
4. Lleva el sello de Kevin Woodward Notario Público D.C.

CERTIFICADO

5. En Washington D.C.
6. El 8 de agosto de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Columbia
8. No. 113562
9. Sello del Estado de Columbia
10. Firma de Sherryl H. Newman

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

2. This public document has been signed by KEVIN WOODWARD
acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA

4. bears the seal/stamp of KEVIN WOODWARD, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

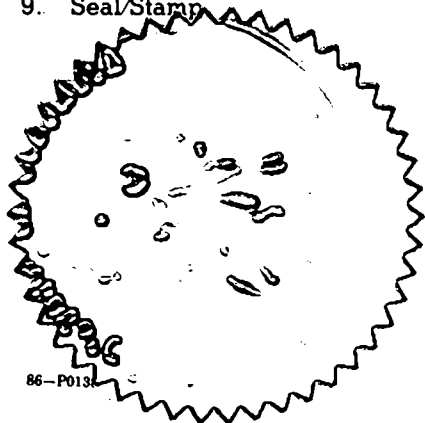
5. at Washington, D. C.
8TH AUGUST 2003
6. the _____ day of _____
by Secretary of the District of Columbia

8. No. 113562

9. Seal/Stamp

10. Signature


SHERRYL H. NEWMAN



ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is **201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PREGABALIN LACTOSE CONJUGATES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Ann Arbor MI 09 July 2003 Timothy Robert Hurley
Place, date and signature - Timothy Robert HURLEY

Ann Arbor MI 09 July 2003 Michael James Lovdahl
Place, date and signature - Michael James LOVDAHL

Ann Arbor MI 7/1/03 Brian Tobias
Place, date and signature - Brian TOBIAS

SAMI SWADEK hereby
certify that this is the original document
Sami Swadek Signatory
District of Columbia : SS
Subscribed and Sworn to before me
this 8th day of August, 2003
Kevin Woodward Notary Public, D.C.
My commission expires 04-14-2007

Kevin Woodward
Notary Public, District of Columbia
My Commission Expires 04-14-2007

11

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De: OFICINA INTERNACIONAL

Para: LUMB, J., Trevor

Pfizer Inc.

201 Tabor Road

Morris Plains, NJ 07950

Estados Unidos

NOTIFICACION DE UN REGISTRO DE CAMBIO

(Regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de envío: 11 de abril de 2003

Referencia de Solicitante o Agente: PCA513-01DRK

Solicitud Internacional: PCT/IB02/00647

Fecha de presentación internacional: 25 de febrero de 2002

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en archivo con respecto a:

☒ el solicitante

☐ el inventor

☐ el agente

☐ representante común

Nombre y Dirección:

WARNER-LAMBERT COMPANY

201 Tabor Road

Morris Plains, NJ 07950

Estados Unidos de América

Nacionalidad: US

Residencia: US

2. Por medio de la presente, la Oficina Internacional notifica al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado con respecto a:

☐ la persona

☒ el nombre

☐ la dirección

☐ la nacionalidad

☐ la residencia

Nombre y Dirección:

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

201 Tabor Road

Morris Plains, NJ 07950

Estados Unidos de América

Nacionalidad: US

Residencia: US

3. Observaciones adicionales, si dan lugar:
4. Una copia de esta notificación ha sido enviado a:
- ☒ la Oficina receptora
 - ☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional
 - ☒ la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional
 - ☐ las Oficinas designadas involucradas
 - ☒ las Oficinas elegidas
 - ☐ otros:

La Oficina Internacional de la OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

Funcionario:
Silvie STENDER
Teléfono: (41-22) 338-9926

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LUMB, J., Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
United States of America

APR 24 2003

Date of mailing (day/month/year) 11 April 2003 (11.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PCA513-01DRK	
International application No. PCT/IB02/00647	International filing date (day/month/year) 25 February 2002 (25.02.02)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address WARNER-LAMBERT COMPANY 201 Tabor Road Morris Plains, NJ 07950 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address WARNER-LAMBERT COMPANY LCC 201 Tabor Road Morris Plains, NJ 07950 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned	
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Silvie STENDER
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 9926

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/078747 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 47/48**

(21) International Application Number: **PCT/IB02/00647**

(22) International Filing Date: 25 February 2002 (25.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/280,176 30 March 2001 (30.03.2001) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 60/280,176 (CON)
Filed on 30 March 2001 (30.03.2001)

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HURLEY, Timothy, Robert** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road,

Ann Arbor, MI 48105 (US). **LOVDAHL, Michael, James** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). **TOBIAS, Brian** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

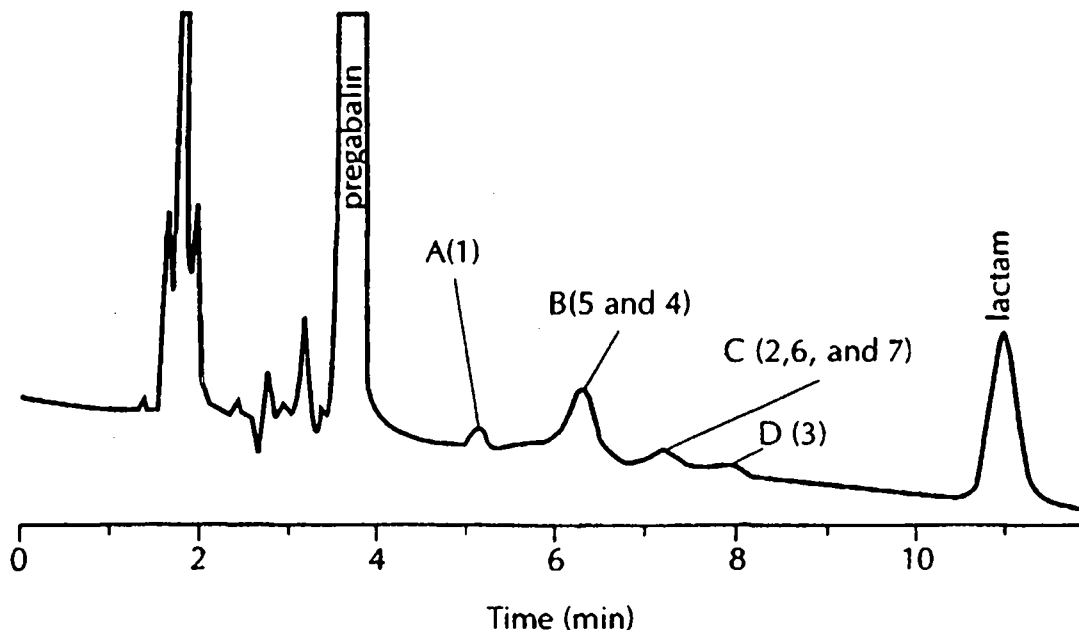
(74) Agents: **LUMB, J., Trevor et al.**; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, **CO**, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

[Continued on next page]

(54) Title: **PREGABALIN LACTOSE CONJUGATES**



(57) Abstract: In accordance with the present invention, there is provided pregabalin lactose conjugate compounds. Also provided as part of the present invention is a novel method of central nervous system disorders or diseases including seizure disorders, pain, depression, anxiety, sleep disorders, consumptive disorders, psychosis, tardive dyskinesia, Huntington's disease, or Parkinson's disease in a subject by administering to the subject a pharmaceutically effective amount of a pregabalin lactose conjugate.

WO 02/078747 A2



(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

-1-

PREGABALIN LACTOSE CONJUGATES

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to novel compounds that are analogs of glutamic acid and gamma-aminobutyric acid (GABA). More specifically, the analogs are conjugates of pregabalin and lactose and are useful in antiseizure therapy, and central nervous system disorders such as epilepsy, Huntington's disease, cerebral ischemia, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, and spasticity. The compounds can also be used to treat depression, anxiety, pain, sleep disorders, consumptive disorders, and psychosis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Primary and secondary amines are known to form conjugates with lactose by undergoing a Maillard reaction (Maillard L.R., *Comptes Rendus*, 1912;154(2):66; Colaco C., Collett M., Roser B., *Chem Oggi*, 1996;14:32). Scheme 1 below shows the Maillard reaction of β -lactose with a primary amine. The product of this reaction is a simple glycosylamine, which is a combination of the lactose and the amine after a net loss of water. Maillard reaction products readily undergo an Amadori rearrangement to produce 1-amino-1-deoxy-2-ketoses, which exist in solution as a mixture of pyranose and furanose forms in equilibrium (see Scheme 2 below) (Wirth D., Baertschi S., Johnson R., et al., *J Pharm Sci*, 1998;87:31; Hodge J.E., *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 1955:169-205). The seven degradants identified in formulated pregabalin were determined to be conjugates of pregabalin resulting from Maillard reactions. Heating pregabalin ((S)-3-(aminomethyl)-5-methyl hexanoic acid) (U.S.P.N. 6,197,819) in the presence of lactose formed significant quantities of these by-products. These compounds were isolated by preparative liquid chromatography and studied by mass spectrometry and NMR spectroscopy methods that led to the structural assignments (see Scheme 3 below). Four of these

-2-

conjugates ((S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one) are monoscaccarides, resulting from the Maillard reaction and Amadori rearrangement of pregabalin with either the galactose ((S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one) or the glucose (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one) moiety of lactose. The synthesis, isolation, and spectral characterization of seven by-products are described in this application.

SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, there is provided pregabalin lactose conjugate compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In accordance with the present invention, there is provided compounds selected from:

(S)-1-[3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one;

(S)-1-[2,3-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one; and

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one.

The present invention also provides pharmaceutical compositions of the compounds selected from:

5 (S)-1-[3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one;

10 (S)-1-[2,3-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one; and

15 (S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one.

Also provided as part of the present invention is a novel method for treating central nervous system disorders or diseases including seizure disorders, pain, sleep disorders, consumptive disorders, depression, anxiety, psychosis, tardive dyskinesia, Huntington's or Parkinson's diseases in a subject by administering to the subject a pharmaceutically effective amount of a pregabalin lactose conjugate compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The pregabalin lactose conjugate compound can be selected from:

20 (S)-1-[3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

25 (S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one;

(S)-1-[2,3-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

30 (S)-4-Isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one; and

-4-

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one.

Also, pharmaceutical compositions having a pregabalin lactose conjugate compound therein are disclosed.

5

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

Figure 1 illustrates the structures of pregabalin, pregabalin lactam, β -lactose, and β -lactose monomers (β -galactose and β -glucose);

Figure 2 is an HPLC chromatogram of a pregabalin 25-mg capsule stored at 40°C/75% RH for 6 months; and

10

Figure 3 is an HPLC chromatogram of pregabalin 25-mg capsules stored at 40°C/75% RH for 6 months.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention, there is provided a series of pregabalin-lactose conjugates which are useful in the treatment of central nervous system disorders or diseases, for example, as anticonvulsants, analgesics, antidepressants, anxiolytics, antipsychotics, antiseizure, antidyskinesics, or antisymptomatics for Huntington's or Parkinson's diseases.

In the long-term stability testing of formulated pregabalin capsules, four major peaks corresponding to degradation products were observed in high-pressure liquid chromatography (HPLC) chromatograms run. These products are described as degradation products formed by reaction of pregabalin with the excipient lactose (see Figure 1) in pregabalin capsules. Figure 2 shows an HPLC chromatograph of pregabalin 25 mg capsules, stored 4°C/75% RH for 6 months with the four peaks, Unknowns A, B, C, and D, labeled. Further investigation using a more specialized HPLC method revealed that Peaks B and C in the specifications and Test Methods arise from the coelution of multiple peaks. Peak B is the coelution of (S)-4-isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-

6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one and (S)-1-[2,3-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one. Peak C is the coelution of ((S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one). Figure 3 shows an HPLC chromatogram of pregabalin 25-mg capsules (6 months at 40°C/75% RH) using a specialized HPLC method with seven lactose conjugates labeled ((S)-1-[3,4-dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one; (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; (S)-4-isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one; (S)-1-[2,3-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one; (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one).

The compounds include:

(S)-1-[3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one;

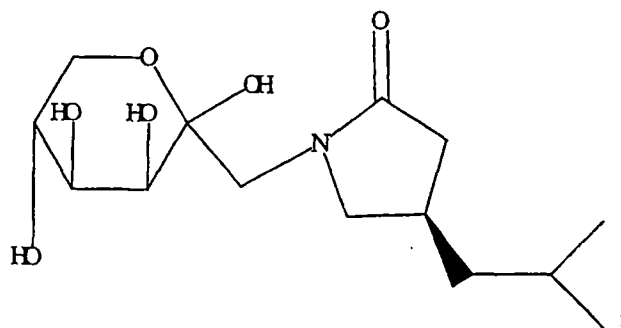
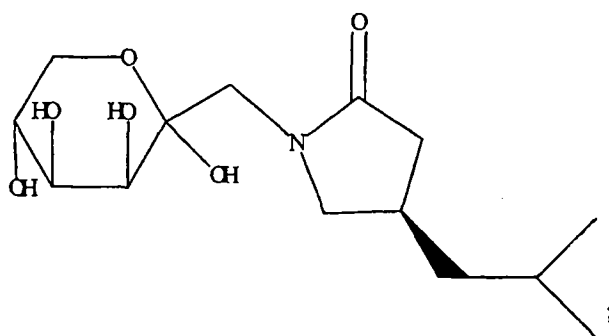
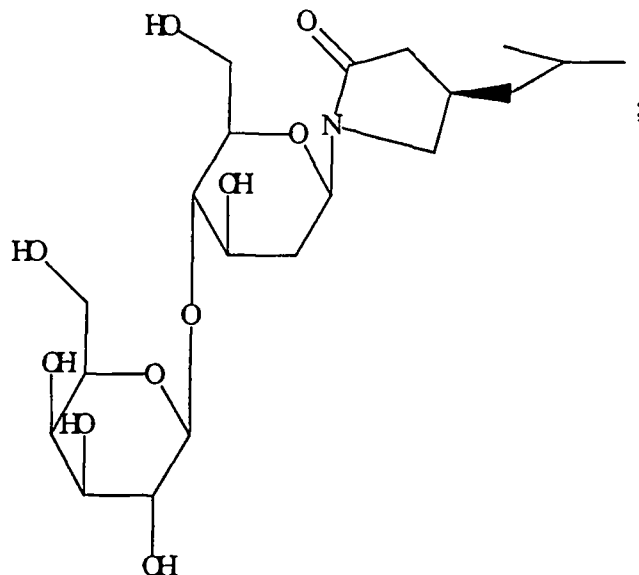
(S)-1-[2,3-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one; and

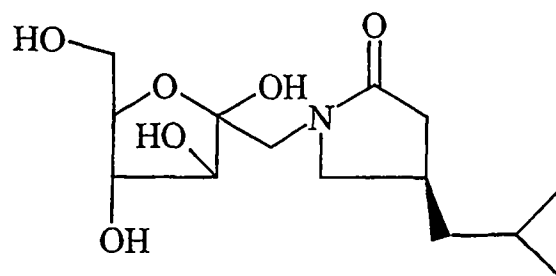
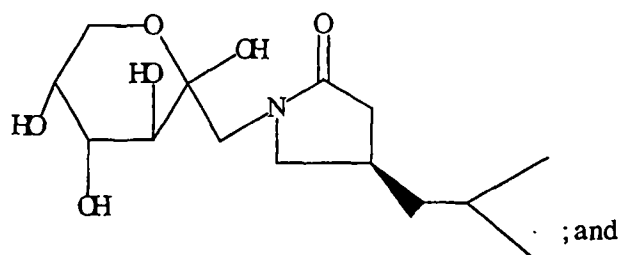
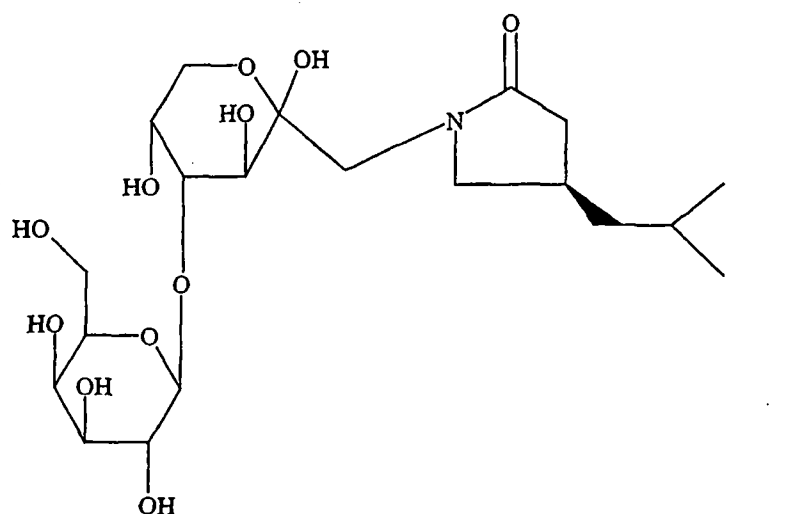
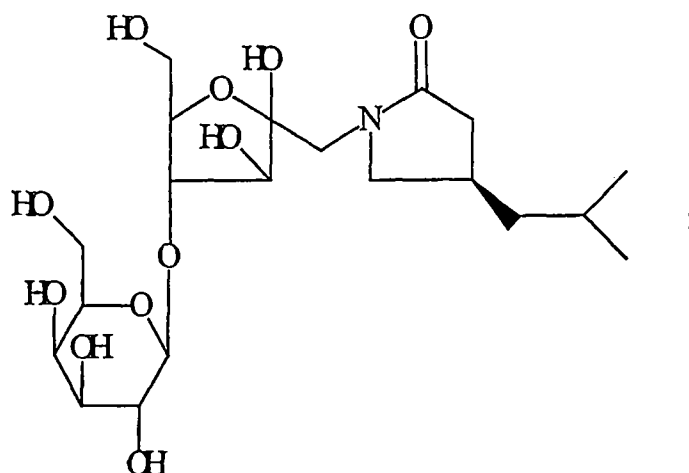
-6-

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one.

The compounds have the structures:



-7-



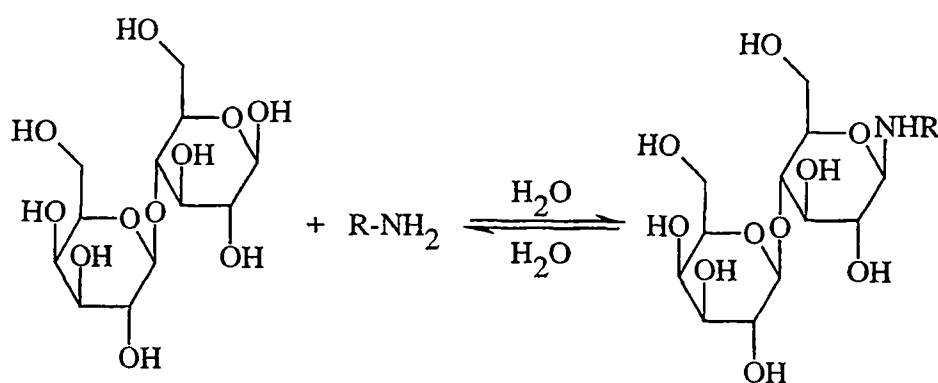
-8-

General Synthesis:

Compounds of the present invention can be prepared by applying synthetic methodology known in the art and synthetic methodology outlined in Schemes 1 to 3 set forth below.

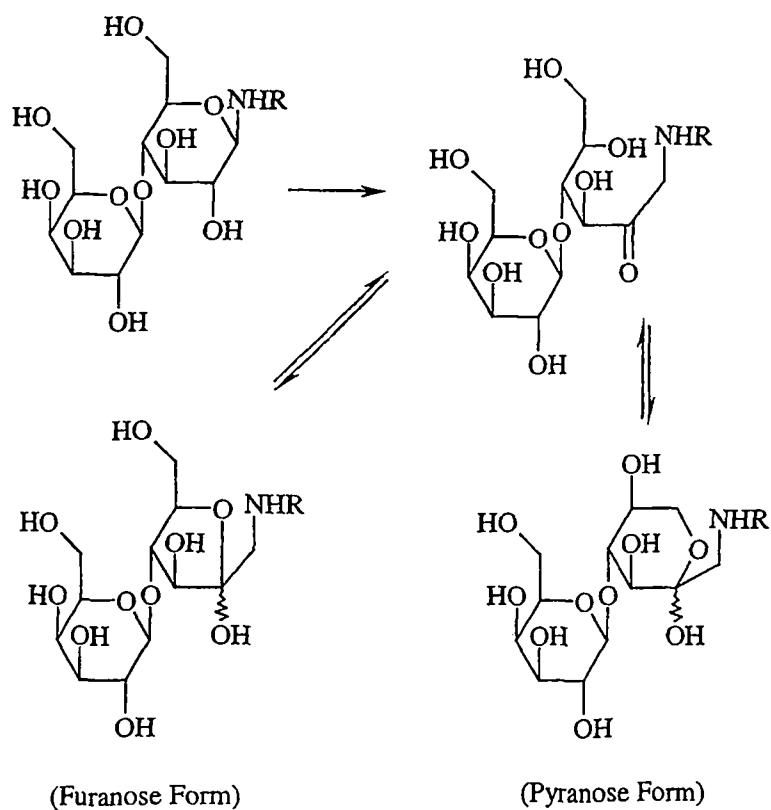
5

Scheme 1

Maillard Reaction of β -Lactose With a Primary Amine

Scheme 2

Amadori Arrangement

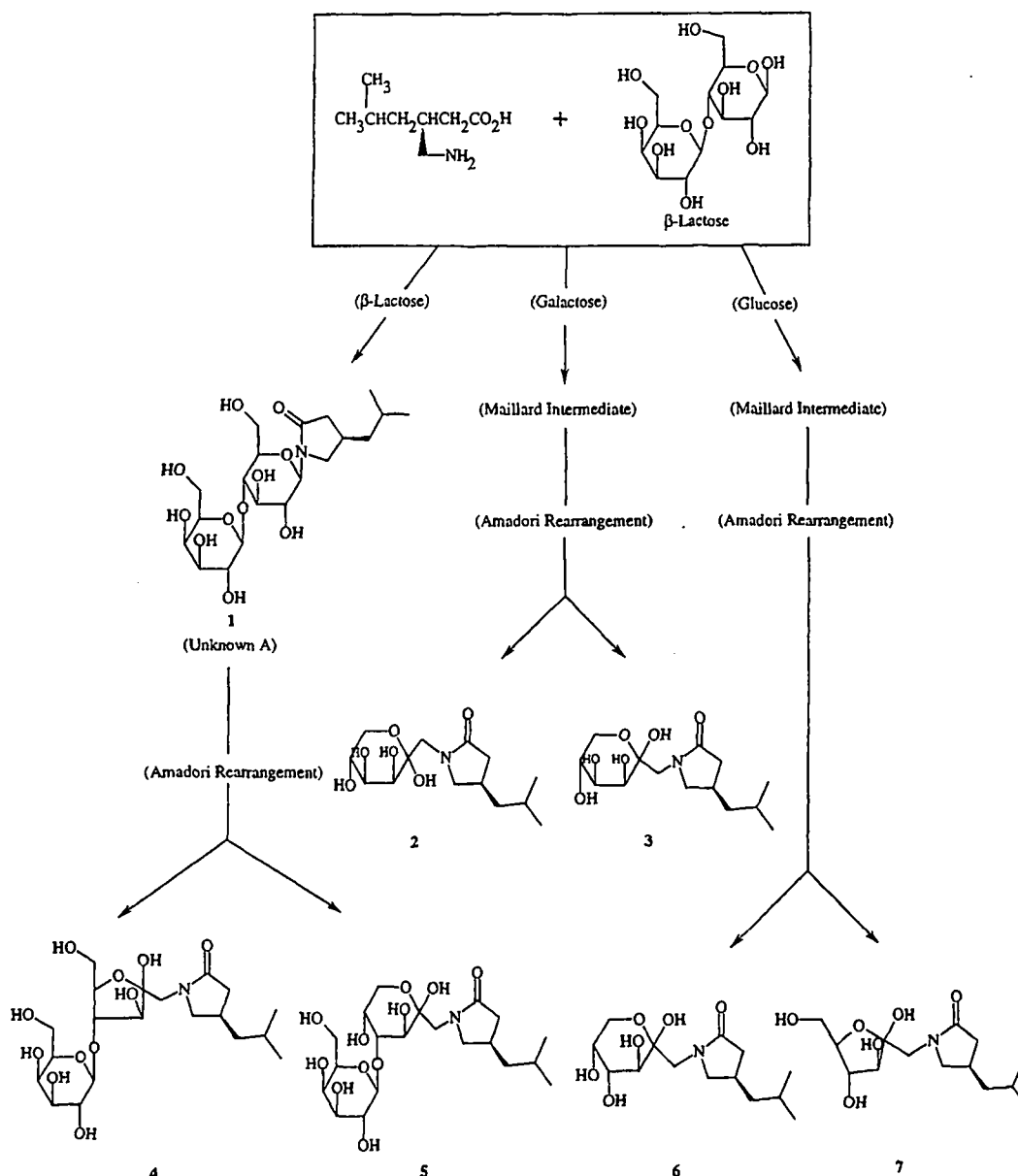


10

-9-

Scheme 3

Lactose Conjugates of Pregabalin



5 The pregabalin lactose conjugates are useful agents for the treatment of central nervous system disorders and diseases including seizures, pain, depression, anxiety, sleep disorders, consumptive disorders, psychosis, tardive dyskinesia, Huntington's disease, and Parkinson's disease.

10 A pregabalin lactose conjugate compound can be administered to a patient (e.g., a human) alone or in conjunction with (before, along with, or subsequent to)

-10-

one or more other pregabalin lactose derivative compounds or another agent to be administered.

The compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of routes of administration such as parenteral, oral, topical, rectal, inhalation, and the like. Formulations will vary according to the route of administration selected. Examples are oral and parenteral dosage forms. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally. Also, the compounds of the present invention can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally. The dosage forms described below may comprise as the active component, a compound selected from:

(S)-1-[3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one;

(S)-1-[2,3-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one; and

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one; or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of: (S)-1-[3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one;

(S)-1-[2,3-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one; and

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one.

5 The symbol “-” means a bond.

The term “subject” means all animals including humans. Examples of patients include humans, cows, dogs, cats, goats, sheep, and pigs.

10 The compound of the present invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, are equivalent to unsolvated forms and are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

15 Certain of the compounds of the present invention possess one or more chiral centers and each center may exist in the R(D) or S(L) configuration. The present invention includes all enantiomeric and epimeric forms as well as the appropriate mixtures thereof.

20 The compounds of the present invention are capable of further forming both pharmaceutically acceptable analogs comprising salts, esters, amides, and prodrugs. As used herein, the term “pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs” refers to those carboxylate salts, amino acid addition salts, esters, amides, and prodrugs of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention. The term “salts” refers to the relatively nontoxic, inorganic and organic acid addition salts of compounds of the present invention. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds or by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed and including, but not limited to, acid addition and/or base salts, solvents, and N-oxides of a pregabalin lactose conjugate compound. This invention also provides pharmaceutical formulations comprising a pregabalin lactose conjugate compound together with a

25

30

-12-

pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient therefor. All of these forms are within the present invention.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the pregabalin lactose conjugate compounds include salts derived from inorganic acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, phosphorus, and the like, as well as the salts derived from organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanolic acids, hydroxy alkanolic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, etc. Such salts thus include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, phthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, phenylacetate, citrate, lactate, maleate, tartrate, methanesulfonate, and the like. Also contemplated are the salts of amino acids such as arginate, gluconate, galacturonate, and the like; see, for example, Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *J. of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19.

The acid addition salts of the basic compounds are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner. The free base form may be regenerated by contacting the salt form with a base and isolating the free base in the conventional manner. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free base for purposes of the present invention.

Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metal hydroxides, or of organic amines. Examples of metals used as cations are sodium, potassium, magnesium, calcium, and the like. Examples of suitable amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, and procaine (see, for example, Berge et al., *supra*, 1977).

The base addition salts of acidic compounds are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in

the conventional manner. The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid in a conventional manner. The free acid forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free acid for purposes of the present invention.

Examples of pharmaceutically acceptable, nontoxic esters of the compounds of this invention include C₁-C₆alkyl esters wherein the alkyl group is a straight or branched chain. Acceptable esters also include C₅-C₇cycloalkyl esters as well as arylalkyl esters such as, but not limited to, benzyl. C₁-C₄alkyl esters are preferred. Esters of the compounds of the present invention may be prepared according to conventional methods.

Examples of pharmaceutically acceptable, nontoxic amides of the compounds of this invention include amides derived from ammonia, primary C₁-C₆alkyl amines and secondary C₁-C₆dialkyl amines wherein the alkyl groups are straight or branched chain. In the case of secondary amines, the amine may also be in the form of a 5- or 6-membered heterocycle containing one nitrogen atom. Amides derived from ammonia, C₁-C₃alkyl primary amines, and C₁-C₂dialkyl secondary amines are preferred. Amides of the compounds of the invention may be prepared according to conventional methods.

The term "prodrug" refers to compounds that are rapidly transformed in vivo to yield the parent compound of the above Formulae, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference. In general, a prodrug is a drug which has been chemically modified and may be biologically inactive at its site of action, but which may be degraded or modified by one or more enzymatic or other in vivo processes to the parent bioactive form.

A therapeutically effective amount is an amount of a pregabalin lactose conjugate compound, that when administered to a patient, ameliorates a symptom of the disease.

5 The pregabalin lactose conjugate compound or a pharmaceutically acceptable salt of any of the foregoing, can be administered in accordance with the present inventive method by any suitable route. Suitable routes of administration include systemic, such as orally or by injection and topical.

10 One skilled in the art will appreciate that suitable methods of administering a pregabalin lactose conjugate, which is useful in the present inventive method, are available. Although more than one route can be used to administer a particular pregabalin lactose conjugate compound, a particular route can provide a more immediate and more effective reaction than another route. Accordingly, the described routes of administration are merely exemplary and are in no way limiting.

15 For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, binders, preservatives, 20 tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders, the carrier can be a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component.

25 In tablets, the active component can be mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

30 The powders and tablets preferably contain from 5% or 10% to about 70% of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers, is surrounded by a

-15-

carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

5 For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted, and the active component can be dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogenous mixture can be then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

10 Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in a pharmaceutically acceptable carrier, such as, aqueous polyethylene glycol solution.

15 Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing, and thickening agents as desired.

Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water or another suitable carrier with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

20 Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, 25 solubilizing agents, and the like.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as 30 packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

-16-

The dose administered to an animal, particularly a human, in accordance with the present invention should be sufficient to effect the desired response in the animal over a reasonable time frame. One skilled in the art will recognize that dosage will depend upon a variety of factors, including the strength of the particular pregabalin lactose conjugate compound employed, the age, species, condition or disease state, and body weight of the animal, as well as the amount of the retina about to be affected or actually affected by retinopathy. The size of the dose also will be determined by the route, timing, and frequency of administration as well as the existence, nature, and extent of any adverse side effects that might accompany the administration of a particular pregabalin lactose conjugate compound and the desired physiological effect. It will be appreciated by one of ordinary skill in the art that various conditions or disease state, in particular, chronic conditions or disease states, may require prolonged treatment involving multiple administrations.

In therapeutic use as agents for the treatment of central nervous system disorders and central nervous system diseases such as anxiety and pain, the compounds utilized in the pharmaceutical methods of this invention can be administered at an initial dosage of about 0.01 mg to about 200 mg/kg daily. A daily dose range of about 0.01 mg to about 50 mg/kg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

The following nonlimiting examples illustrate preferred methods for preparing compounds of the invention.

EXPERIMENTAL

Materials

Pregabalin was used as received from Pfizer Global Research and Development (Ann Arbor, MI). All other reagents and solvents were of analytical or HPLC grade. The solid chemicals were purchased from E. Merck (Darmstadt, Germany) and the solvents from Mallinckrodt (Paris, Kentucky).

Apparatus

The mass spectra were run on a Micromass Quattro II (Manchester, England) triple quadrupole mass spectrometer using electrospray ionization. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) experiments were performed at ambient temperature on a Varian INOVA 400 (Palo Alto, California) operating at 400 MHz for ^1H -NMR and 100 MHz for ^{13}C -NMR. Analytical scale chromatography was performed using a Perkin-Elmer (Norwalk, Connecticut) Series 200 LC pump, Series 200 autosampler, and LC-235 diode array detector. Analytical separations were performed on a YMC ODS-AQ column, 100×2.1 mm, 5- μm particle size at 30°C. Mobile phase consisted of 15 parts acetonitrile, 10 parts methanol, and 75 parts 0.1% formic acid, which was delivered at a rate of 0.25 mL/min. Preparative scale chromatography was performed using a Varian Dynamax SD-1 solvent delivery system, SD-300 sample introduction pump, UV-1 detector, and an Isco (Lincoln, Nebraska) Foxy 200 fraction collector. Mobile phase was delivered at 25 mL/min through a Dynamax C18 250×41 mm, 8- μm column at ambient temperature.

Synthesis of Crude Pregabalin Lactose Conjugates

Pregabalin (0.8 g) and lactose (3.8 g) were dissolved in 5 mL of water with stirring and heat. The solution was then heated at 90°C in an open Pyrex™ beaker using a heating block overnight. The resulting solid was then redissolved in approximately 20 mL of isopropyl alcohol by sonicating and heating. Forty milliliters of

-18-

acetonitrile were added to this solution. The resulting solid was subjected to preparative scale reversed-phase chromatography.

Purification of Pregabalin Lactose Conjugates

5 The solid material obtained above was subjected to reversed-phase preparative chromatography by injecting 20 mL of a saturated solution in mobile phase onto the preparative system described in Table 1. Fifty milliliter fractions were collected beginning at 150 mL of retention. Fractions were analyzed by HPLC, and those corresponding to the peaks of interest were pooled. The pooled fractions were concentrated on a rotoevaporator to remove the acetonitrile and methanol
10 prior to lyophilization.

LC/MS Experiments

Sample introduction and ionization was by electrospray ionization (ESI) in the positive ion detection mode. Source cone voltage of 20 V, capillary voltage of 3.5 KV, and a source temperature of 90°C with drying gas set to 450 L/hour and
15 nebulizing gas set to 35 L/hour were the ionization parameters. The initial scan rate was 2.0 seconds/decade over a mass range of 50 to 1250 amu. Scan data was acquired using MassLynx multitasking operating system, Version 3.2. The mass spectrometer was operated in MS/MS mode using argon as the collision gas at an indicated gas cell pressure of 1.5×10^{-3} torr and collision energy of 25 eV.
20 Sample solutions were monitored in full scan, product, precursor, and neutral loss scanning modes.

NMR Experiments

NMR experiments were performed at ambient temperature on a Varian INOVA 400 (Palo Alto, California) operating at 400 MHz for ^1H -NMR and
25 100 MHz for ^{13}C -NMR. All samples were run in D_2O . Typical sample size was 10 to 15 mg. All spectra referenced to residual HDO at 4.63 ppm. Typically, ^1H , ^{13}C , APT (Attached Proton Test), gCOSY, gHMQC, gHMBC, and TOCSY NMR data were obtained for each conjugate.

-19-

EXAMPLE 1

(S)-1-[3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxymethyl-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one

5 Isolated (S)-1-[3,4-dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxymethyl-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one, Lot P was 79% pure by HPLC area normalization. The relative response factor determined for (S)-1-[3,4-dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one versus pregabalin in the capsule method is 15.9. The relative response factor, shown in Table 2, is the ratio of the response factors determined for pregabalin and for the conjugate in the same HPLC system. The response factor for each component is the area response divided by the concentration of analyte. The relative response factor is determined in the following equation:

10

15

$$\text{Relative Response Factor (RRF)} = \frac{\text{RF}_{\text{conjugate}}}{\text{RF}_{\text{pregabalin}}}$$

where: $\text{Rf}_{\text{conjugate}}$ = Area response of conjugate divided by concentration of conjugate.

$\text{Rf}_{\text{pregabalin}}$ = Area response of pregabalin divided by concentration of pregabalin.

20

The anomeric protons for the galactose (4.28 ppm) and glucose (4.87 ppm) moieties of lactose are observed in the proton spectrum. The anomeric carbons for the galactose (102.9 ppm) and glucose (80.3 ppm) moieties are also observed with their expected multiplicities. The profile of carbon signals in the glucose moiety (80.3, 69.5, 75.3, 77.6, 76.9, and 59.9 ppm for C₁-C₆, respectively) is consistent with the β -anomer (Breitmaier E., Voelter W., *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 1990:379). The chemical shifts arising from the pregabalin moiety in the proton (0.7-3.6 ppm) and carbon (20-50 ppm, aliphatic) spectra are consistent with the lactam (closed-ring) form of the molecule. The ion at m/z 466 in the mass

25

-20-

spectrum (ESI+) of ((S)-1-[3,4-dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one arises from the protonated molecule. The mass of m/z 465 is consistent with the formula for ((S)-1-[3,4-dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one, $C_{20}H_{35}NO_{11}$. The product ion spectrum is consistent with the proposed structure. (S)-1-[3,4-dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one is the lactam form of the glycosylamine formed by the Maillard reaction of pregabalin and lactose (β -anomer). Since the Maillard reaction only occurs with reducing carbohydrates and amines (primary or secondary) (Maillard L.R., supra., 1912; Colaco C., Collett M., Roser B., supra., 1996; Wirth D., Baertschi S., Johnson R., et al., supra., 1998), it is assumed that lactam formation in pregabalin conjugates follows the initial Maillard reaction.

EXAMPLE 2

(S)-1-[2,3-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one and (S)-4-Isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one in a 3:1 "Mixture"

These compounds were isolated in a 3:1 mixture. This mixture of isomers (furanose, pyranose), as a 3:1 mixture, is identical to the single peak referred to as Unknown B in the method for pregabalin capsules. The relative response factor for mixture versus pregabalin is 20.2. The anomeric galactosyl protons for (S)-1-[2,3-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one are observed at 4.3 and 4.4 ppm in the proton spectrum. No other anomeric protons are observed. In the carbon spectrum, nonproton bearing carbons are observed at 98.6 and 102.4 ppm, in addition to the galactose anomeric carbons at 100.9 and

-21-

103.4 ppm (1 proton attached). The profile of carbon signals in the arabinosyl moiety of (S)-1-[2,3-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one (102.4, 76.5, 84.3, 80.0, and 62.7 ppm for C₁-C₅, respectively) is consistent with the β-furanose form. The profile for the arabinosyl moiety of (S)-4-isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one (98.6, 67.7, 77.3, 66.7, and 63.1 ppm for C₁-C₅, respectively) is consistent with the β-pyranose form (Breitmaier E., Voelter W., supra., 1990). The chemical shifts arising from the pregabalin moiety in the proton (0.7-3.6 ppm) and carbon (20-60 ppm, aliphatic) spectra are consistent with the lactam (closed-ring) form of the molecule. The ion at m/z 466 in the mass spectrum (ESI+) of mixture arises from the protonated molecule. The mass of m/z 465 is consistent with the formula for mixture, C₂₀H₃₅NO₁₁. The product ion spectrum is consistent with the proposed structure.

EXAMPLE 3

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one

Isolated (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one, Lot P was 70% pure by HPLC area normalization. The relative response factor determined for (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one versus pregabalin in the method is 28.1. Both anomeric protons are missing from the proton spectrum, and a nonproton bearing carbon at 98.6 ppm is observed in the ¹³C spectrum. In the carbon spectrum, the profile of signals in the lyxose moiety (98.6, 70.6, 70.7, 66.2, and 62.4 ppm for C₁-C₅, respectively) is consistent with the α-anomer (pyranose form) (Breitmaier E., Voelter W., supra., 1990). The chemical shifts arising from the pregabalin moiety in the proton (0.7-3.6 ppm) and carbon (20-60 ppm, aliphatic) spectra are consistent with the lactam (closed-ring) form of the molecule. The ion at m/z 304 in the mass spectrum (ESI+) of (S)-4-isobutyl-

-22-

1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one arises from the protonated molecule. The mass of m/z 303 is consistent with the formula for (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one, $C_{14}H_{25}NO_6$. The product ion spectrum is consistent with the proposed structure.

EXAMPLE 4

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one

Isolated (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one, Lot P was 76% pure by HPLC area normalization. The relative response factor determined for (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one versus pregabalin in the method is 30.6. Both anomeric protons are missing from the proton spectrum, and a nonproton bearing carbon at 98.3 ppm is observed in the ^{13}C spectrum. In the carbon spectrum, the profile of signals in the lyxose moiety (98.3, 72.1, 73.6, 69.5, and 61.9 for C_1 - C_5 , respectively) is consistent with the β -anomer (pyranose form) (Breitmaier E., Voelter W., supra., 1990). The chemical shifts arising from the pregabalin moiety in the proton (0.7-3.6 ppm) and carbon (20-60 ppm, aliphatic) spectra are consistent with the lactam (closed-ring) form of the molecule. The ion at m/z 304 in the mass spectrum (ESI+) of (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one arises from the protonated molecule. The mass of m/z 303 is consistent with the formula for (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one, $C_{14}H_{25}NO_6$. The product ion spectrum is consistent with the proposed structure.

EXAMPLE 5

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one (Conjugate X) and (S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one

-23-

Isolated (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one in a 3:1 mixture using a modified HPLC method (see Figure 3 for conditions). In the method for pregabalin capsules, the two compounds coelute along with (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one. The relative response factor for (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one (3:1 mixture) versus pregabalin in this method is 30.2. No anomeric protons are observed in the proton spectrum, and nonproton bearing carbons at 98.6 and 101.5 ppm are observed in the ^{13}C spectrum. The profile of carbon signals in the arabinosyl moiety of (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one (98.6, 69.1, 69.5, 69.0, and 63.5 ppm for C_1 - C_5 , respectively) is consistent with the β -pyranose form. The profile for the arabinosyl moiety of (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one (101.5, 77.0, 74.3, 80.5, and 62.4 ppm for C_1 - C_5 , respectively) is consistent with the β -furanose form (Breitmaier E., Voelter W., supra., 1990). The chemical shifts arising from the pregabalin moiety in the proton (0.7-3.6 ppm) and carbon (20-60 ppm, aliphatic) spectra are consistent with the lactam (closed-ring) form of the molecule. The ion at m/z 304 in the mass spectra (ESI+) of (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one arise from the protonated molecule. The mass of m/z 303 is consistent with the formula for both (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. The product ion spectrum is consistent with the proposed structures.

Pregabalin undergoes a Maillard reaction to form conjugates with lactose in formulated product. Seven of these conjugates, which exist in the lactam form of the pregabalin moiety, were generated in milligram to gram quantities by

heating pregabalin in the presence of lactose. The compounds were then isolated by preparative liquid chromatography. The assigned structures of the isolated lactose-lactam conjugates were consistent with the NMR and mass spectrometry data. Of the seven compounds identified, one compound ((S)-1-[3,4-dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one) is the Maillard reaction product of pregabalin and lactose. The lactose used in the reaction was originally the α -lactose. However, upon dissolution in the above reaction conditions, the lactose rapidly equilibrates between the α and β forms. The conjugate (S)-1-[3,4-dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one is the β -anomer. Two of the compounds ((S)-4-isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one and (S)-1-[2,3-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one) result from the Amadori rearrangement of (S)-1-[3,4-dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one. One product is the β -furanose form ((S)-1-[2,3-dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one), and the other is the β -pyranose form ((S)-4-isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one). The remaining four conjugates are monosaccharides, resulting from the Maillard reaction/Amadori rearrangement of pregabalin with either the galactose ((S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one) or glucose ((S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one) moiety of lactose. In separate experiments, pregabalin (300 mg) was reacted in 5 mL H₂O (adjusted

-25-

to pH 11 with KOH) at 80°C with glucose (600 mg) and galactose (600 mg). In the glucose reaction, a 3:1 mixture of (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one resulted. In the galactose reaction, a 5:1 mixture of (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one resulted. These experimental results support the structural assignments of the monosaccharide conjugates.

EXAMPLE 6

Tablet Formulation

Ingredient	Amount (mg)
Compound of Example 1	25
Lactose	50
Cornstarch (for mix)	10
Cornstarch (paste)	10
Magnesium stearate (1%)	5
Total	100

The compound of Example 1, lactose, and cornstarch (for mix) are blended to uniformity. The cornstarch (for paste) is suspended in 200 mL of water and heated with stirring to form a paste. The paste is used to granulate the mixed powders.

The wet granules are passed through a No. 8 hand screen and dried at 80°C. The dry granules are lubricated with the 1% magnesium stearate and pressed into a tablet.

EXAMPLE 7

Coated Tablets

The tablets of Example 6 are coated in a customary manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth, and colorant.

-26-

EXAMPLE 8

Injection Vials

5 The pH of a solution of 500 g of the compound of Example 1 and 5 g of disodium hydrogen phosphate is adjusted to pH 6.5 in 3 L of double-distilled water using 2 M hydrochloric acid. The solution is sterile filtered, and the filtrate is filled into injection vials, lyophilized under sterile conditions, and aseptically sealed. Each injection vial contains 25 mg of the compound of Example 1.

EXAMPLE 9

Suppositories

10 A mixture of 25 g of the compound of Example 1, 100 g of soya lecithin, and 1400 g of cocoa butter is fused, poured into molds, and allowed to cool. Each suppository contains 25 mg of the compound of Example 1.

EXAMPLE 10

Solution

15 A solution is prepared from 1 g of the compound of Example 1, 9.38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, and 0.2 g benzalkonium chloride in 940 mL of double-distilled water. The pH of the solution is adjusted to pH 6.8 using 2 M hydrochloric acid. The solution is diluted to 1.0 L with double-distilled water, and sterilized by irradiation. A 25 mL volume of the solution contains
20 25 mg of the compound of Example 1.

EXAMPLE 11

Ointment

25 500 mg of the compound of Example 1 is mixed with 99.5 g of petroleum jelly under aseptic conditions. A 5 g portion of the ointment contains 25 mg of the compound of Example 1.

-27-

EXAMPLE 12

Capsules

2 kg of the compound of Example 1 are filled into hard gelatin capsules in a customary manner such that each capsule contains 25 mg of the invention
5 compound.

EXAMPLE 13

Ampoules

A solution of 2.5 kg of the compound of Example 1 is dissolved in 60 L of double-distilled water. The solution is sterile filtered, and the filtrate is filled into
10 ampoules. The ampoules are lyophilized under sterile conditions and aseptically sealed. Each ampoule contains 25 mg of the compound of Example 1.

While the forms of the invention exemplified herein such as, for example, the named species or the recitation of treatment of pain or Parkinson's disease constitute preferred embodiments of the invention, many other preferred
15 embodiments are possible. It is not intended that the preferred embodiments of the compounds or preferred methods of use of said compounds, recited above should, in any manner, limit or restrict the invention from the full scope claimed herein.

TABLE 1. Preparative HPLC Conditions

Operating Parameter	Description
Column:	Dynamax, C18, 8 μ m, 100 mm guard + 250 $\times$ 41 mm
Mobile Phase:	15:10:75 Acetonitrile:Methanol:0.1% formic acid ((S)-1-[3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one, (S)-4-Isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one, and (S)-1-[2,3-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one isolation) 550:350:100:1 H ₂ O:MeOH:CH ₃ CN:pH 7 buffer ((S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one and (S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one CONJUGATE C) 850:150:1 H ₂ O:CH ₃ CN:pH 7 buffer ((S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one CONJUGATE X and (S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one CONJUGATE Y)
Column Temperature:	Ambient
Detector Wavelength:	None used
Injection Volume:	20 mL
Flow Rate:	25 mL/min
Run Time:	60 min

-29-

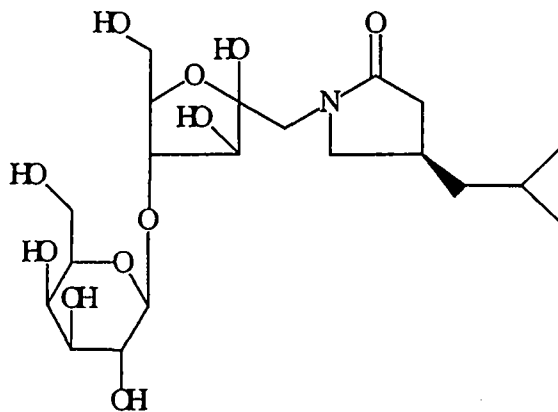
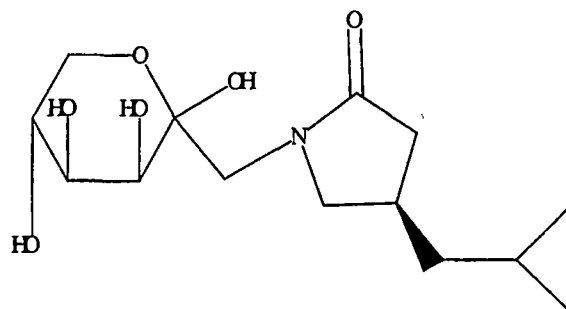
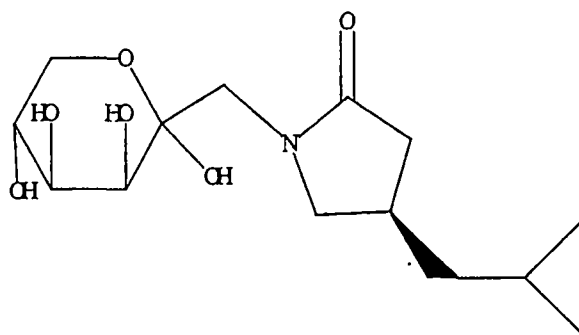
TABLE 2. Relative Response Factor of Conjugates Versus Pregabalin

Conjugate (from Scheme 3)	Relative Response Factor ^a
1	15.9
5b	20.2
4b	20.2
2	28.1
3b	30.6
6b	30.2
7	30.2

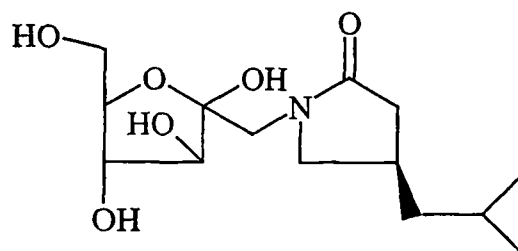
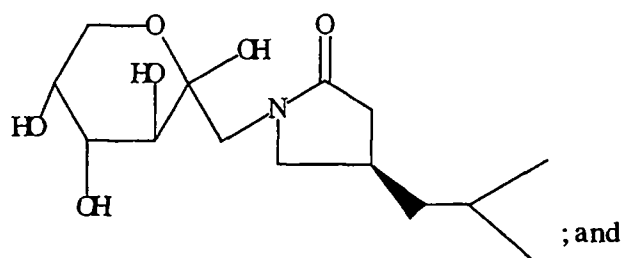
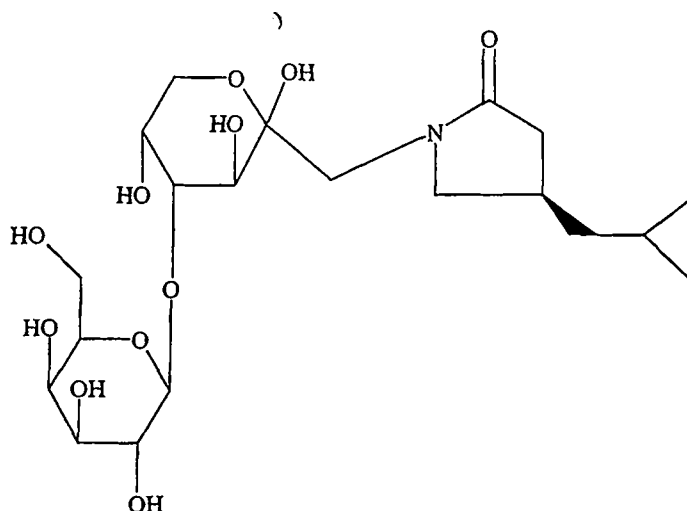
^a Using the Specification and Test Method (RTD-1008-CH1-3)

^b Isomers determined as a 3:1 mixture

-31-



-32-



4. A pharmaceutical formulation comprising at least one compound of
5 Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent thereof.
5. A method for treating a subject having a central nervous system disorder or disease by administering to the subject a pharmaceutically effective amount of a compound of Claim 1.
- 10 6. A method according to Claim 5 wherein the central nervous system disorder or disease is depression, seizure, anxiety, pain, sleep disorder,

-33-

consumptive disorder, psychosis, dyskinesia, Huntington's disease, or Parkinson's disease.

7. A method according to Claim 5 wherein the compound is selected from:

5 (S)-1-[3,4-Dihydroxy-6-hydroxymethyl-5-(3,4,5-trihydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-yl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4,5-tetrahydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one;

10 (S)-1-[2,3-Dihydroxy-5-hydroxymethyl-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-furan-2-ylmethyl]-4-isobutyl-pyrrolidin-2-one;

(S)-4-Isobutyl-1-[2,3,5-trihydroxy-4-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-pyran-2-ylmethyl]-pyrrolidin-2-one; and

15 (S)-4-Isobutyl-1-(2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one.

1/3

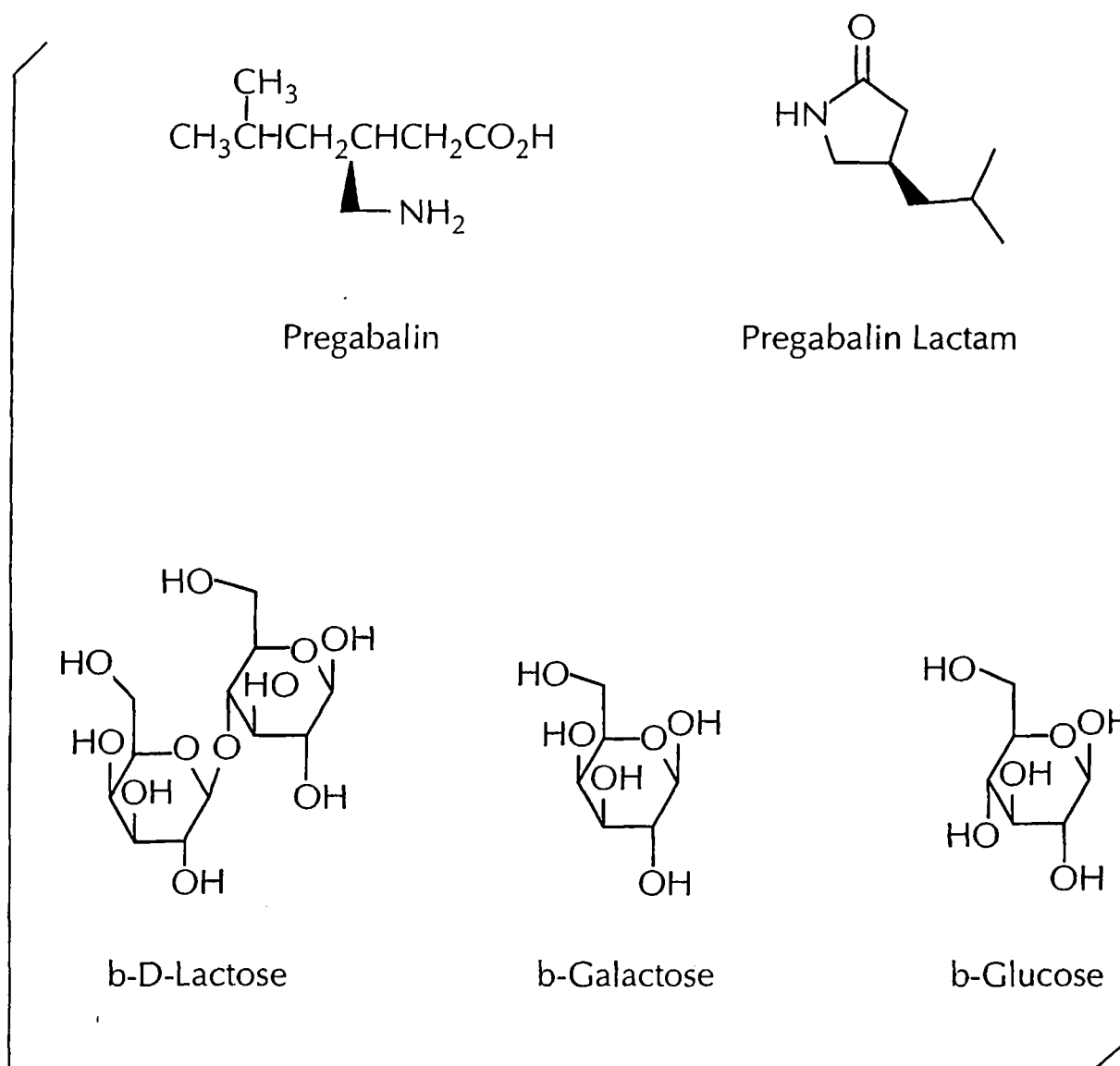


FIG. 1

-1-

CONJUGADOS DE PREGABALINA-LACTOSA**CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son análogos del ácido glutámico y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Más específicamente, los análogos son conjugados de pregabalina y lactosa y son útiles en terapia anticonvulsiva, y trastornos del sistema nervioso central tales como epilepsia, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y espasticidad. Los compuestos también se pueden usar para tratar la depresión, ansiedad, dolor, trastornos del sueño, trastornos consuntivos, y psicosis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se sabe que las aminas primarias y secundarias forman conjugados con la lactosa mediante la reacción de Maillard (Maillard L.R., *Comptes Rendus*, 1912; 154(2):66; Colaco C., Collett M., Roser B., *Chem Oggi*, 1996; 14:32). El siguiente Esquema 1 muestra la reacción de Maillard de la β -lactosa con una amina primaria. El producto de esta reacción es una glicosilamina sencilla, que es una combinación de la lactosa y la amina después de una pérdida neta de agua. Los productos de la reacción de Maillard sufren fácilmente una transposición de Amadori para dar 1-amino-1-desoxi-2-cetosas, que existen en solución como una mezcla de las formas piranosa y furanosa en equilibrio (véase el Esquema 2 a continuación) (Wirth D., Baertschi S., Johnson R., et al., *J. Pharm. Sci.*, 1998; 87:31; Hodge J.E., *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 1955:169-205). Se determinó que los siete productos de degradación identificados en la pregabalina formulada eran conjugados de pregabalina que resultan de las reacciones de Maillard. El calentamiento de la pregabalina (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metil-hexanoico) (U.S.P.N. 6.197.819) en presencia de lactosa formó cantidades significativas de estos subproductos. Estos compuestos se aislaron por cromatografía líquida preparativa y se estudiaron por métodos de espectrometría de masas y espectroscopía de RMN, que condujeron a las asignaciones estructurales (véase el Esquema 3a continuación). Cuatro de estos conjugados ((S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona; (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona; (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona; y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona) son monosacáridos, que resultan de la reacción de Maillard y transposición de

Amadori de la pregabalina con el resto galactosa ((S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona) o glucosa ((S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona; y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona) de la lactosa. En esta solicitud se describe la síntesis, aislamiento y caracterización espectral de los siete subproductos.

SUMARIO DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos conjugados de pregabalina-lactosa o sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la presente invención se proporcionan compuestos seleccionados de:

- (S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;
- (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;
- (S)-4-Isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona; y
- (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de los compuestos seleccionados de:

- (S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;
- (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;
- (S)-4-Isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona; y
- (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona.

También se proporciona como parte de la presente invención un nuevo método para tratar en un sujeto trastornos o enfermedades del sistema

nervioso central, incluyendo trastornos de crisis convulsivas, dolor, trastornos del sueño, trastornos consuntivos, depresión, ansiedad, psicosis, discinesia tardía, y enfermedades de Huntington o Parkinson, administrando al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto conjugado de
5 pregabalina-lactosa o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. El compuesto conjugado de pregabalina-lactosa se puede seleccionar de:

(S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-tetrahidro-
piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;

(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-
10 2-ona;

(S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-
tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;

(S)-4-Isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-
tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona; y

(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-
15 pirrolidin-2-ona.

También se describen composiciones farmacéuticas que tienen un compuesto conjugado de pregabalina-lactosa en ellas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

20 La Figura 1 ilustra las estructuras de la pregabalina, lactama de la pregabalina, β -lactosa, y monómeros de la β -lactosa (β -galactosa y β -glucosa);

La Figura 2 es un cromatograma de HPLC de una cápsula de 25 mg de pregabalina almacenada a 40°C/75% de HR durante 6 meses; y

La Figura 3 es un cromatograma de HPLC de cápsulas de 25 mg de
25 pregabalina almacenadas a 40°C/75% de HR durante 6 meses.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una serie de conjugados de pregabalina-lactosa que son útiles para tratar trastornos o enfermedades del sistema nervoso central, por ejemplo, como
30 antiespasmódicos, analgésicos, antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, anticonvulsivos, antidiscinesia, o antisintomáticos para las enfermedades de Huntington o Parkinson.

En los ensayos de estabilidad a largo plazo de cápsulas de pregabalina formulada, se observaron en los cromatogramas de cromatografía líquida de
35 alta presión (HPLC) desarrollados, cuatro picos principales correspondientes a los productos de degradación. Estos productos se describen como productos

- 4 -

de degradación formados por reacción de la pregabalina con el excipiente lactosa (véase la Figura 1) en cápsulas de pregabalina. La Figura 2 muestra un cromatograma de HPLC de cápsulas de 25 mg de pregabalina, almacenadas a 40°C/75% de HR durante 6 meses, con los cuatro picos desconocidos, marcados A, B, C y D. La investigación posterior usando un método de HPLC más especializado, reveló que los picos B y C en los Métodos de Ensayo y Memoria Descriptiva procedían de la coelución de múltiples picos. El pico B es la coelución de (S)-4-isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona y (S)-1-[2,3-dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona. El pico C es la coelución de (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona C; (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona; y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona. La Figura 3 muestra un cromatograma de HPLC de cápsulas de 25 mg de pregabalina (6 meses a 40°C/75% de HR) usando un método de HPLC especializado, con siete conjugados de lactosa marcados ((S)-1-[3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona; (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona; (S)-4-isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona; (S)-1-[2,3-dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona; (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona; (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona; y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona.

Entre estos compuestos se incluyen:

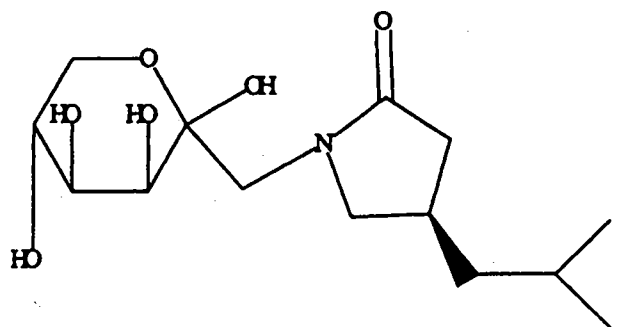
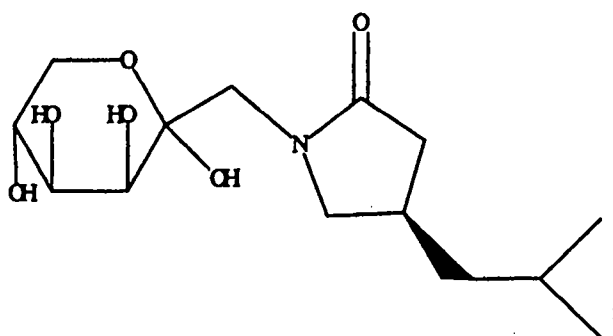
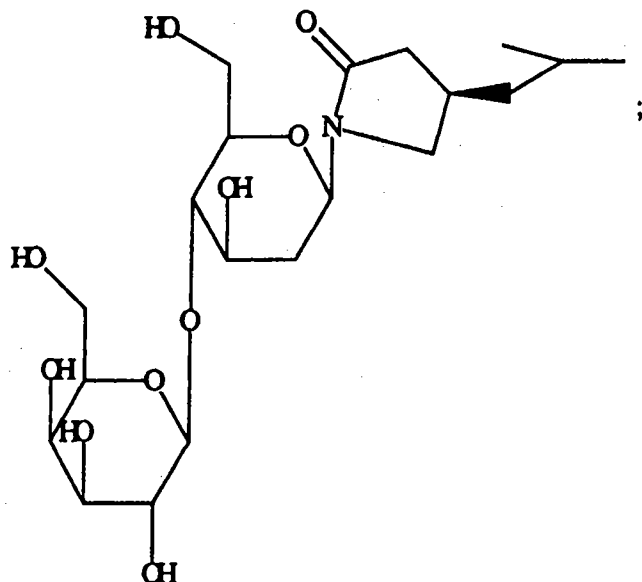
- (S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;
(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona;
(S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;

- 5 -

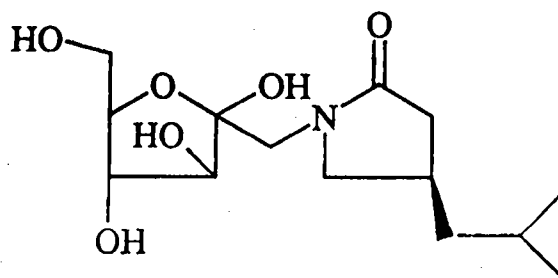
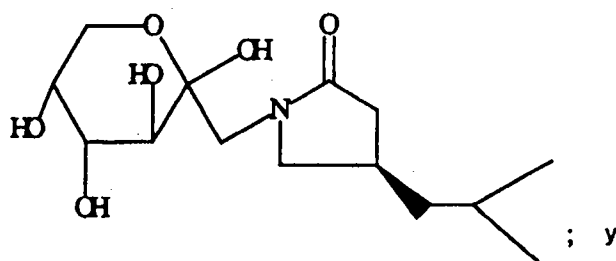
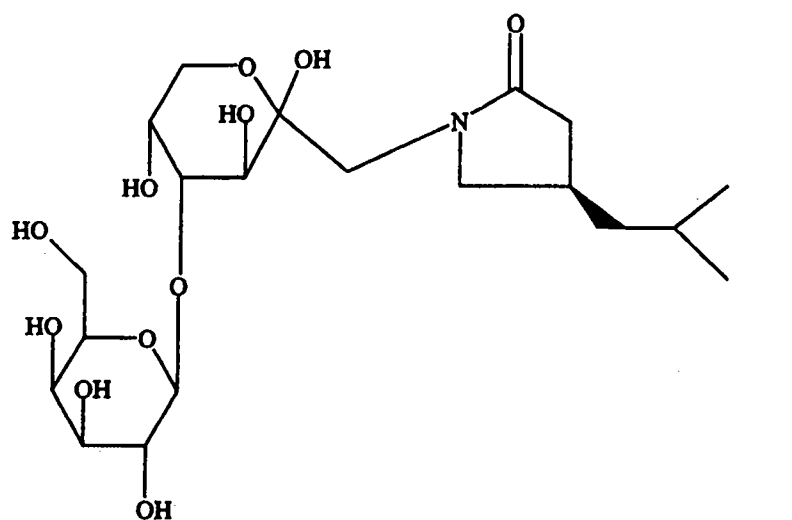
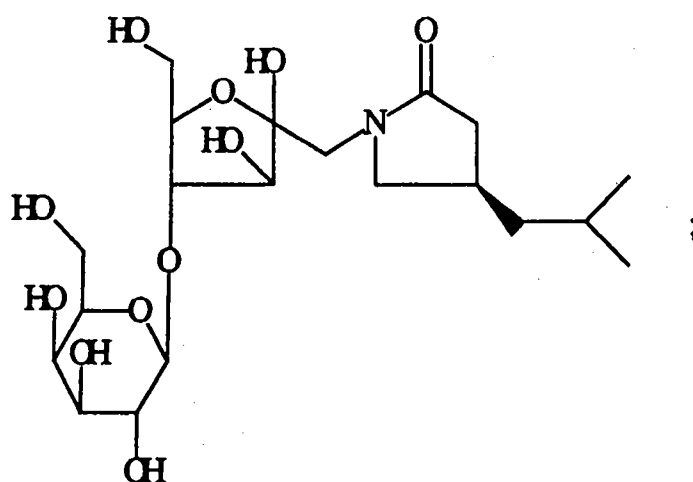
(S)-4-isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona; y

(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona.

5 Los compuestos tienen las estructuras:



- 6 -



- 7 -

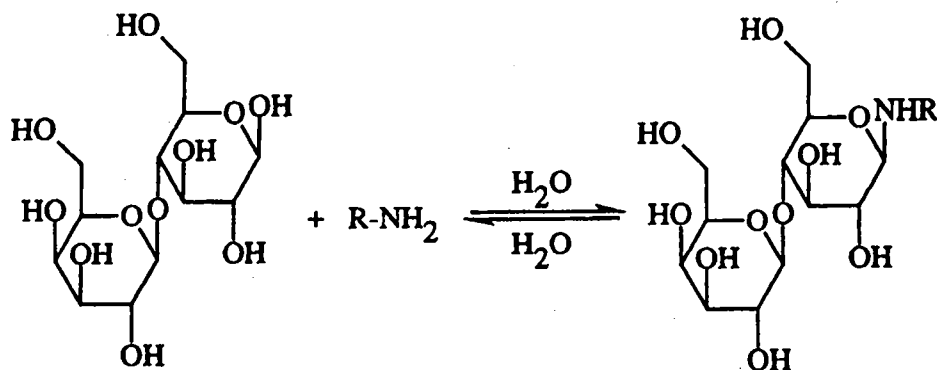
Síntesis general:

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar aplicando metodología sintética conocida en la técnica y metodología sintética resumida en los Esquemas 1 a 3 presentados a continuación.

5

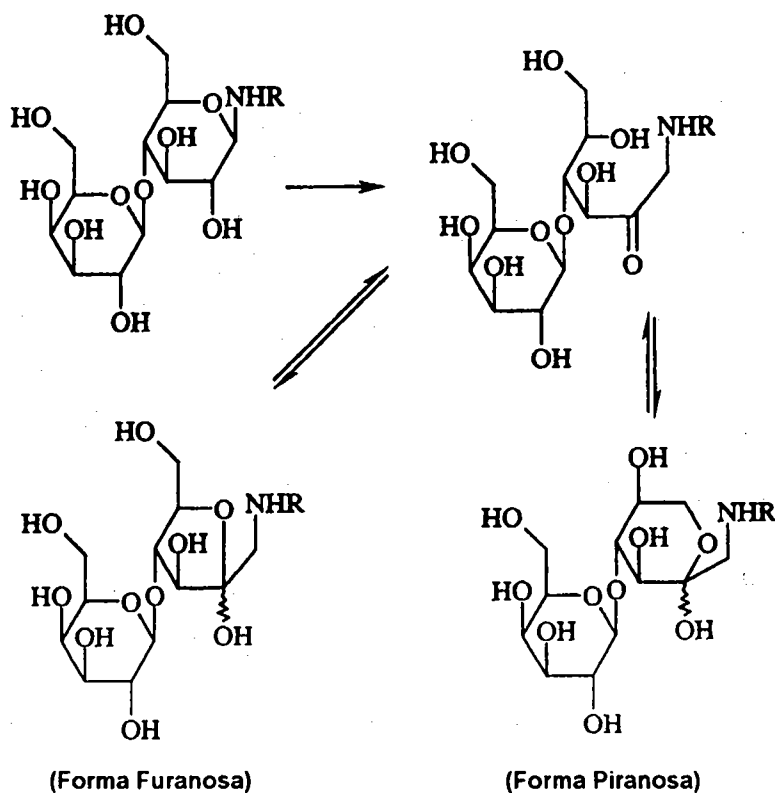
Esquema 1

Reacción de Maillard de la β -lactosa con una amina primaria



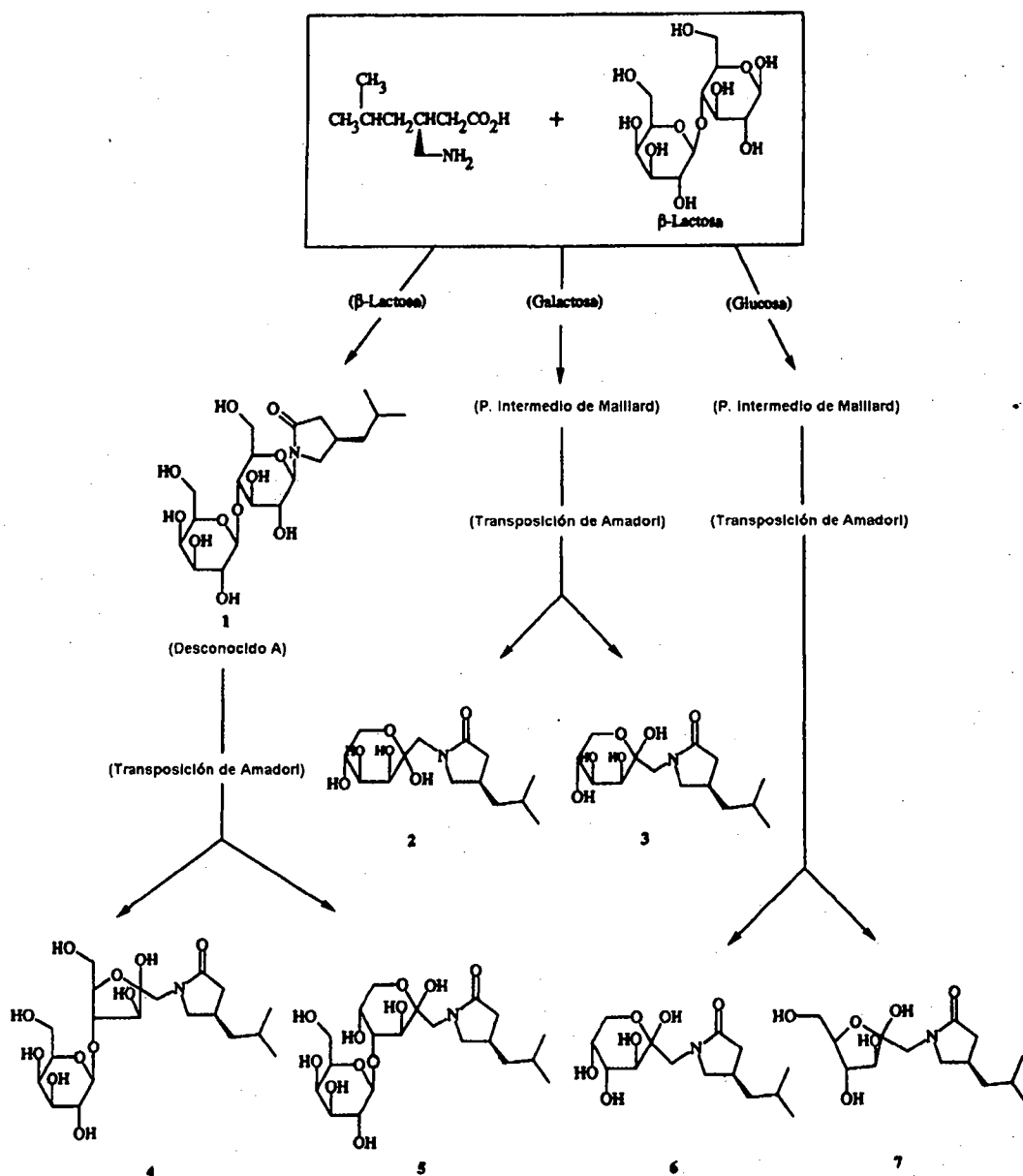
Esquema 2

Transposición de Amadori



Esquema 3

Conjugados de lactosa de pregabalina



Los conjugados de pregabalina-lactosa son agentes útiles para tratar trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo crisis convulsivas, dolor, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos consuntivos, psicosis, discinesia tardía, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Parkinson.

Se puede administrar un compuesto conjugado de pregabalina-lactosa a un paciente (por ejemplo, un ser humano) solo o junto con (antes, a la vez, o después de) uno o más compuestos derivados de pregabalina-lactosa distintos u otro agente que se administre.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar por una amplia variedad de vías de administración tales como vía parenteral, oral, tópica, rectal, inhalación, y similares. Las formulaciones variarán de acuerdo con la vía de administración seleccionada. Son ejemplos
5 las formas de dosificación oral y parenteral. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inyección, es decir, vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal. También, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, vía intranasal. Adicionalmente, los
10 compuestos de la invención se pueden administrar vía transdérmica. Las formas de dosificación descritas a continuación pueden comprender como componente activo, un compuesto seleccionado de:

(S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-tetrahidro-
piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;
15 (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-
2-ona;

(S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-
tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;
(S)-4-isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-
20 tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona; y
(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-
pirrolidin-2-ona;

o una sal correspondiente farmacéuticamente aceptable de:

(S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-tetrahidro-
25 piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;
(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-
2-ona;

(S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-
tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;
30 (S)-4-isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-
tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona; y
(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-
pirrolidin-2-ona.

El símbolo "-" significa un enlace.

El término "sujeto" significa todos los animales incluyendo seres humanos. Entre los ejemplos de pacientes se incluyen seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas y cerdos.

5 El compuesto de la presente invención puede existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas, y se pretende que estén englobadas en el alcance de la presente invención.

10 Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales, y cada centro puede existir con la configuración R(D) o S(L). La presente invención incluye todas las formas enantiómeras y epímeras así como sus mezclas adecuadas.

Los compuestos de la presente invención pueden formar adicionalmente análogos farmacéuticamente aceptables que comprenden sales, ésteres, 15 amidas, y profármacos. Tal como se usa aquí, la expresión "sales, ésteres, amidas y profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres, amidas y profármacos de los compuestos de la presente invención que están dentro del alcance de la opinión médica competente, adecuados para usar en contacto con los tejidos 20 de los pacientes sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para el uso pretendido, así como a formas de ion híbrido, cuando sean posibles, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a sales de adición de ácido inorgánico u orgánico, relativamente no tóxicas de los compuestos de la 25 presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos, o haciendo reaccionar separadamente los compuestos purificados en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada, e incluyendo, pero sin limitar, sales de adición de ácido y/o base, y N-óxidos de 30 un compuesto conjugado de pregabalina-lactosa. Esta invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto conjugado de pregabalina-lactosa junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Todas estas formas están dentro de la presente invención.

35 Entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos conjugados de pregabalina-lactosa se incluyen sales

derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxi-alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Por lo tanto, dichas sales incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebazato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galacturonato, y similares; véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *J. of Pharmaceutical Science*, 1977; 66:1-19.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de una forma convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de una forma convencional. Las formas de base libre difieren algo de sus respectivas formas de sales en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a su base libre respectiva para los propósitos de la presente invención.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, y procaina (véase por ejemplo, Berge et al., véase antes, 1977).

Las sales de adición de base de compuestos ácidos, se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de forma convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una forma convencional. Las formas de ácido libre

difieren algo de sus respectivas formas de sales en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a su respectivo ácido libre para los propósitos de la presente invención.

- 5 Entre los ejemplos de ésteres no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención, se incluyen ésteres de alquilo(C₁-C₆), en los que el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Entre los ésteres aceptables también se incluyen ésteres de cicloalquilo (C₅-C₇), así como ésteres de arilalquilo tales como, pero sin limitar, bencilo. Se prefieren los
10 ésteres de alquilo(C₁-C₄). Los ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales.

- Entre los ejemplos de amidas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención, se incluyen amidas derivadas de amoniaco, alquil(C₁-C₆)-aminas primarias, y dialquil(C₁-C₆)-aminas
15 secundarias, en las que los grupos alquilo son de cadena lineal o ramificada. En el caso de aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoniaco, alquil(C₁-C₃)-aminas primarias, y dialquil(C₁-C₂)-aminas secundarias. Las amidas de los compuestos de la
20 invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales.

- El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente in vivo, para dar el compuesto relacionado de las Fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión minuciosa en T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery
25 Systems", Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y ambos se incorporan aquí como antecedente. En general, un profármaco es un fármaco que se ha modificado químicamente y puede ser biológicamente inactivo en su sitio de acción, pero que puede ser
30 degradado o modificado por uno o más procesos enzimáticos in vivo, a la forma bioactiva relacionada.

 Una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de un compuesto conjugado de pregabalina-lactosa, que cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad.

- 35 El compuesto conjugado de pregabalina-lactosa o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores, se puede

administrar de acuerdo con el método de la presente invención por cualquier vía adecuada. Entre las vías de administración adecuadas se incluye la vía sistémica, tal como oral o por inyección, y tópica.

- 5 Un experto en la técnica entenderá que hay disponibles métodos adecuados para administrar un conjugado de pregabalina-lactosa, que es útil en el método de la presente invención. Aunque se puede usar más de una vía para administrar un compuesto conjugado de pregabalina-lactosa particular, una vía particular puede proporcionar una reacción más inmediata o más eficaz que otra vía. De acuerdo con esto, las vías de administración descritas
- 10 son simplemente ejemplos, y no son limitantes de ninguna forma.

- Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre las preparaciones de forma sólida se incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables.
- 15 Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes de sabor, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración de comprimidos, o un material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente dividido.

- 20 En los comprimidos, el componente activo se puede mezclar con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias, en proporciones adecuadas, y compactar en la forma y tamaño deseados.

- Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen de 5% o 10% a aproximadamente 70% del compuesto activo. Son vehículos adecuados
- 25 carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboximetil-celulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo que proporciona una
- 30 cápsula en la que el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado de un vehículo, de forma que está asociado con él. Igualmente, se incluyen sellos y pastillas. Se pueden usar comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral.

- 35 Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de

cacao, y el componente activo se puede dispersar homogéneamente en él por agitación. Después, la mezcla homogénea fundida se puede verter en moldes de tamaño conveniente, dejar enfriar, y así solidificar.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o agua-propilenglicol. Para inyección parenteral se pueden formular preparaciones líquidas en solución en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como solución acuosa en polietilenglicol.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, agentes de sabor, estabilizantes y agentes espesantes adecuados, según sea necesario.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua u otro vehículo adecuado con material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetil-celulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos.

También se incluyen preparaciones de forma sólida que se pretende que se conviertan, justo antes de usar, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Entre dichas formas líquidas se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, agentes de sabor, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

La preparación farmacéutica preferiblemente está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos y cápsulas empaquetados, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser la propia cápsula, comprimido, sello o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma empaquetada.

La dosis administrada a un animal, particularmente a un ser humano, de acuerdo con la presente invención, debe ser suficiente para producir la respuesta deseada en el animal en un intervalo de tiempo razonable. Un experto en la técnica reconocerá que la dosificación dependerá de una

ch

variedad de factores, incluyendo la concentración del compuesto conjugado de pregabalina-lactosa particular usado, la edad, especie, estado o estado de la enfermedad, y el peso corporal del animal, así como de la cantidad de la retina que se va a afectar o realmente afectada por retinopatía. El tamaño de la dosis también se determinará por la vía, ritmo, y frecuencia de administración, así como la existencia, naturaleza y extensión de cualesquiera efectos secundarios adversos que pueden acompañar a la administración de un compuesto conjugado de pregabalina-lactosa particular, y el efecto fisiológico deseado. Un experto en la técnica entenderá que diferentes estados o el estado de la enfermedad en particular, estados crónicos o estados de la enfermedad, pueden requerir tratamiento prolongado que implica múltiples administraciones.

En uso terapéutico como agentes para tratar trastornos del sistema nervioso central y enfermedades del sistema nervioso central tales como ansiedad y dolor, los compuestos usados en los métodos farmacéuticos de esta invención se pueden administrar con una dosificación inicial de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 200 mg/kg diarios. Se prefiere un intervalo de dosis diario de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg/kg. Sin embargo, las dosificaciones se pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad del estado que se trata, y el compuesto que se usa. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular depende del experto en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en cada circunstancia. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los métodos preferidos para preparar los compuestos de la invención.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Se usó la pregabalina recibida de Pfizer Global Research Development (Ann Arbor, MI). Todos los demás reactivos y disolventes eran de calidad analítica o para HPLC. Los productos químicos sólidos se adquirieron en E. Merck (Darmstadt, Germany) y los disolventes en Mallinckrodt (Paris, Kentucky).

Aparatos

Los espectros de masas se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Micromass Quattro II (Manchester, England) usando ionización por electroatomización. Los experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN) se llevaron a cabo a temperatura ambiente en un Varian INOVA 400 (Palo Alto, California) que funciona a 400 MHz para ^1H -RMN y a 100 MHz para ^{13}C -RMN. La cromatografía a escala analítica se llevó a cabo usando una bomba Series 200 LC, autoinyector Series 200, y detector de fila de diodos LC-235 Perkin-Elmer (Norwalk, Connecticut). Las separaciones analíticas se llevaron a cabo en una columna YMC ODS-AQ, 100 x 2,1 mm, tamaño de partícula 5- μm , a 30°C. La fase móvil constaba de 15 partes de acetonitrilo, 10 partes de metanol, y 75 partes de ácido fórmico al 0,1%, que se administró a una velocidad de 0,25 ml/min. La cromatografía a escala preparativa se llevó a cabo usando un sistema de administración de disolvente Varian Dynamax SD-1, bomba de introducción de muestra SD-300, detector UV-1, y un colector de fracciones Isco (Lincoln, Nebraska) Foxy 200. La fase móvil se administró a 25 ml/min por una columna Dynamax C-18 250 x 41 mm, 8- μm , a temperatura ambiente.

Síntesis de Conjugados de pregabalina-lactosa brutos

Se disolvieron pregabalina (0,8 g) y lactosa (3,8 g) en 5 ml de agua con agitación y calor. Después la solución se calentó a 90°C en un vaso de precipitados abierto Pyrex® usando un bloque térmico, toda la noche. Después el sólido resultante se volvió a disolver en aproximadamente 20 ml de alcohol isopropílico por tratamiento con ultrasonidos y calentamiento. Se añadieron cuarenta mililitros de acetonitrilo a esta solución. El sólido resultante se sometió a cromatografía de fase inversa a escala preparativa.

Purificación de los conjugados de pregabalina-lactosa

El material sólido obtenido antes se sometió a cromatografía preparativa de fase inversa, inyectando 20 ml de una solución saturada en la fase móvil en el sistema preparativo descrito en la Tabla 1. Se recogieron fracciones de cincuenta mililitros empezando a los 150 ml de retención. Las fracciones se analizaron por HPLC y se agruparon las correspondientes a los picos que interesaban. Las fracciones agrupadas se concentraron en un rotavapor para separar el acetonitrilo y metanol antes de liofilizar.

Experimentos LC/MS

La introducción de la muestra e ionización eran por ionización por electroatomización (ESI) en el modo de detección de ion positivo. Los parámetros de ionización eran fuente de tensión de cono 20 V, tensión capilar 3,5 kV, y una fuente de temperatura de 90°C con dispositivo de secado de gas de 450 L/hora y dispositivo de nebulización de gas de 35 L/hora. La velocidad de barrido inicial era 2,0 segundos/década en un intervalo de masa de 50 a 1250 uma. Los datos del barrido se obtuvieron usando un sistema operativo multitarea MassLynx, Versión 3.2. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en modo MS/MS usando argón como gas de colisión a una presión de gas de celda indicada de 0,20 Pa y una energía de colisión de 25 eV. Las soluciones de muestra se controlaron en modos de barrido, de barrido completo, producto, precursor y pérdida neutra.

Experimentos de RMN

Se llevaron a cabo experimentos de RMN a temperatura ambiente en un Varian INOVA 400 (Palo Alto, California) que funcionaba a 400 MHz para ^1H -RMN y a 100 MHz para ^{13}C -RMN. Todas las muestras se usaron en D_2O . El tamaño de muestra típico era de 10 a 15 mg. Todos los espectros tenían como referencia HDO a 4,63 ppm. Típicamente se obtuvieron datos de RMN de ^1H , ^{13}C , APT (Ensayo de protón unido), gCOSY, gHMQC, gHMBC, y TOCSY, para cada conjugado.

EJEMPLO 1

(S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona

La (S)-1-[3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona aislada, Lote P, era 79% pura, por normalización del área de HPLC. El factor de respuesta relativo determinado para la (S)-1-[3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona frente a la pregabalina en el método de cápsula es 15,9. El factor de respuesta relativo, mostrado en la Tabla 2, es la relación de los factores de respuesta determinados para la pregabalina y para el conjugado en el mismo sistema de HPLC. El factor de respuesta para cada componentes es el área de la respuesta dividido por la concentración de analito. El factor de respuesta relativo se determina con la siguiente ecuación:

$$\text{Factor de Respuesta Relativo (FRR)} = \frac{\text{FR}_{\text{conjugado}}}{\text{FR}_{\text{pregabalina}}}$$

donde: $\text{FR}_{\text{conjugado}}$ = Área de la respuesta del conjugado dividido entre la concentración de conjugado

5 $\text{FR}_{\text{pregabalina}}$ = Área de la respuesta de la pregabalina dividido entre la concentración de pregabalina.

En el espectro de protón se observan los protones anómeros de los restos galactosa (4,28 ppm) y glucosa (4,87 ppm) de la lactosa. Los carbonos anómeros de los restos galactosa (102,9 ppm) y glucosa (80,3 ppm) también se observan con sus multiplicidades esperadas. El perfil de señales de carbonos en el resto glucosa (80,3, 69,5, 75,3, 77,6, 76,9, y 59,9 ppm para C1-C6, respectivamente) está de acuerdo con el anómero β (Breitmaier E., Voelter W., *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 1990:379). Los desplazamientos químicos que proceden del resto pregabalina en los espectros de protón (0,7-3,6 ppm) y carbono (20-50 ppm, alifáticos) están de acuerdo con la forma de lactama (anillo cerrado) de la molécula. El ion a m/z 466 en el espectro de masas (ESI+) de la (S)-1-[3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona procede de la molécula protonada. La masa de m/z 465 está de acuerdo con la fórmula para la (S)-1-[3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona, $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_{11}$. El espectro del ion del producto está de acuerdo con la estructura propuesta. La (S)-1-[3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona es la forma de lactama de la glicosilamina formada por reacción de Maillard de pregabalina y lactosa (anómero β). Puesto que la reacción de Maillard sólo se produce con hidratos de carbono reductores y aminas (primarias o secundarias) (Maillard L.R., Véase antes, 1912; Colaco C., Collett M., Roser B., Véase antes, 1996; Wirth D., Baertschi S., Johnson R. et al., Véase antes, 1998), se supone que a la reacción de Maillard inicial le sigue la formación de lactama en los conjugados de pregabalina.

EJEMPLO 2

(S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona y (S)-4-isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-

tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona en una "mezcla" 3:1.

Estos compuestos se aislaron en una mezcla 3:1. Esta mezcla de isómeros (furanosa, piranosa), como una mezcla 3:1, es idéntica al pico denominado desconocido B en el método para cápsulas de pregabalina. El factor de respuesta relativo para la mezcla frente a la pregabalina es 20,2. Los protones anómeros del galactosilo para la (S)-1-[2,3-dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona y (S)-4-isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona se observan a 4,3 y 4,4 ppm en el espectro de protón. No se observan otros protones anoméros. En el espectro de carbono, se observan carbonos que no llevan protones a 98,6 y 102,4 ppm, además de los carbonos anómeros de la galactosa a 100,9 y 103,4 ppm (1 protón unido). El perfil de señales de carbonos en el resto arabinosilo de la (S)-1-[2,3-dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona (102,4, 76,5, 84,3, 80,0, y 62,7 ppm para C₁-C₅, respectivamente) está de acuerdo con la forma de β-furanosa. El perfil para el resto arabinosilo de la (S)-4-isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona (98,6, 67,7, 77,3, 66,7 y 63,1 ppm para C₁-C₅ respectivamente) está de acuerdo con la forma de β-piranosa (Breitmaier E., Voelter W., Véase ates, 1990). Los desplazamientos químicos que proceden del resto pregabalina en los espectros de protón (0,7-3,6 ppm) y carbono (20-60 ppm, alifáticos) están de acuerdo con la forma de lactama (anillo cerrado) de la molécula. El ion a m/z 466 en el espectro de masas (ESI+) de la mezcla procede de la molécula protonada. La masa de m/z 465 está de acuerdo con la fórmula para la mezcla, C₂₀H₃₅NO₁₁. El espectro del ion del producto está de acuerdo con la estructura propuesta.

EJEMPLO 3

(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona

La (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona aislada, Lote P era 70% pura por normalización del área de HPLC. El factor de respuesta relativo determinado para la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona frente a la

pregabalina en el método es 28,1. Ambos protones anómeros están ausentes en el espectro de protón, y se observa un carbono que no lleva protones a 98,6 ppm, en el espectro de ^{13}C . En el espectro de carbono, el perfil de señales en el resto lixosa (98,6, 70,6, 70,7, 66,2, y 62,4 ppm para $\text{C}_1\text{-C}_5$,
5 respectivamente) está de acuerdo con el anómero α (forma de piranosa) (Breitmaier E., Voelter W., Véase antes, 1990). Los desplazamientos químicos que proceden del resto pregabalina en los espectros de protón (0,7-3,6 ppm) y carbono (20-60 ppm, alifáticos) están de acuerdo con la forma de lactama (anillo cerrado) de la molécula. El ion m/z 304 en el espectro de masas (ESI+)
10 de la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona, procede de la molécula protonada. La masa de m/z 303 está de acuerdo con la fórmula para la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. El espectro del ion del producto está de acuerdo con la estructura propuesta.

15

EJEMPLO 4

(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona

La (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona aislada, Lote P era 76% pura por normalización del área de
20 HPLC. El factor de respuesta relativo determinado para la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona frente a la pregabalina en el método es 30,6. Ambos protones anómeros están ausentes del espectro de protón, y se observa un carbono que no lleva protones a 98,3 ppm en el espectro de ^{13}C . En el espectro de carbono, el perfil de señales en el
25 resto lixosa (98,3, 72,1, 73,6, 69,5, y 61,9 para $\text{C}_1\text{-C}_5$, respectivamente) está de acuerdo con el anómero β (forma de piranosa) (Breitmaier E., Voelter W., Véase antes, 1990). Los desplazamientos químicos que proceden del resto pregabalina en los espectros de protón (0,7-3,6 ppm) y carbono (20-60 ppm, alifáticos) están de acuerdo con la forma de lactama (anillo cerrado) de la
30 molécula. El ion a m/z 304 en el espectro de masas (ESI+) de la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona procede de la molécula protonada. La masa de m/z 303 está de acuerdo con la fórmula para la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. El espectro del ion del producto está de acuerdo con la
35 estructura propuesta.

EJEMPLO 5

(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona (Conjugado X) y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona

Se aislaron la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona en una mezcla 3:1 usando un método de HPLC modificado (véase Figura 3 para las condiciones). En el método para las cápsulas de pregabalina, los dos componentes coeluyen junto con (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona. El factor de respuesta relativo para la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona y la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona (mezcla 3:1) frente a la pregabalina en este método es 30,2. No se observan protones anómeros en el espectro de protón, y se observan carbonos que no llevan protones a 98,6 y 101,5 ppm en el espectro de ^{13}C . El perfil de señales de carbonos en el resto arabinosilo de la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona (98,6, 69,1, 69,5 69,0, y 63,5 para C_1 - C_5 respectivamente) está de acuerdo con la forma de β -furanosa. El perfil para el resto arabinosilo de la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona (101,5, 77,0, 74,3, 80,5 y 62,4 ppm para C_1 - C_5 respectivamente) está de acuerdo con la forma de β -piranosa (Breitmaier E., Voelter W., Véase antes, 1990). Los desplazamientos químicos que proceden del resto pregabalina en los espectros de protón (0,7-3,6 ppm) y carbono (20-60 ppm, alifáticos) están de acuerdo con la forma de lactama (anillo cerrado) de la molécula. El ion en m/z 304 en el espectro de masas (ESI+) de la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona y la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona procede de la molécula protonada. La masa de m/z 303 está de acuerdo con la fórmula tanto de la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona como de la (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. El espectro del ion del producto está de acuerdo con las estructuras propuestas.

La pregabalina sufre una reacción de Maillard para formar conjugados con lactosa en el producto formulado. Siete de estos conjugados, que existen en forma de lactama del resto pregabalina, se generaron en cantidades de miligramos a gramos por calentamiento de la pregabalina en presencia de

lactosa. Después los compuestos se aislaron por cromatografía líquida preparativa. Las estructuras asignadas de los conjugados de lactosa-lactama aislados estaban de acuerdo con los datos de RMN y espectrometría de masas. De los siete compuestos identificados, un compuesto ((S)-1-[3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona) es el producto de reacción de Maillard de pregabalina y lactosa. La lactosa usada en la reacción era originalmente α -lactosa. Sin embargo, después de disolverla en las condiciones de reacción anteriores, la lactosa se equilibra rápidamente entre las formas α y β . El conjugado (S)-1-[3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona es el anómero β . Dos de los compuestos ((S)-4-isobutil-1-(2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona y (S)-1-[2,3-dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona) resultan de la transposición de Amadori de la (S)-1-[3,4-dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona. Un producto es la forma β -furanosa ((S)-1-[2,3-dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona), y el otro es la forma β -piranosa ((S)-4-isobutil-1-(2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona). Los cuatro conjugados restantes son monosacáridos, que resultan de la reacción de Maillard/transposición de Amadori de la pregabalina con el resto galactosa ((S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona) o glucosa ((S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona) de la lactosa. En experimentos separados, se hizo reaccionar la pregabalina (300 mg) en 5 ml de H₂O (ajustada a pH 11 con KOH) a 80°C con glucosa (600 mg) y galactosa (600 mg). La reacción de la glucosa dio como resultado una mezcla 3:1 de (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona y (S)-4-isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona. La reacción de la galactosa dio como resultado una mezcla 5:1 de (S)-4-isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona y (S)-4-

isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona. Estos resultados experimentales apoyan las asignaciones estructurales de los conjugados de monosacáridos.

EJEMPLO 6

5 Formulación de comprimido

Ingrediente	Cantidad (mg)
Compuesto del Ejemplo 1	25
Lactosa	50
Almidón de maíz (para mezcla)	10
Almidón de maíz (pasta)	10
Estearato magnésico (1%)	5
Total	100

Se mezclan el compuesto de Ejemplo 1, lactosa y almidón de maíz (para mezcla) hasta uniformidad. Se suspende el almidón de maíz (para pasta) en 200 ml de agua y se calienta agitando para formar una pasta. La pasta se usa para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se pasan por un tamiz manual nº 8 y se secan a 80°C. Los gránulos secos se lubrican con el estearato magnésico al 1% y se prensan en un comprimido.

EJEMPLO 7

Comprimidos revestidos

15 Los comprimidos del Ejemplo 6 se revisten de la forma usual con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

EJEMPLO 8

Viales para inyección

20 Se ajusta el pH de una solución de 500 mg del compuesto del Ejemplo 1 y 5 g de hidrógeno-fosfato disódico a pH 6,5 en 3 litros de agua bidestilada, usando ácido clorhídrico 2 M. La solución se filtra de forma estéril, y el filtrado se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles, y se cierra herméticamente de forma aséptica. Cada vial para inyección contiene 25 mg del compuesto del Ejemplo 1.

25 EJEMPLO 9

Supositorios

Se funde una mezcla de 25 g del compuesto del Ejemplo 1, 100 g de lecitina de soja, y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes, y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 25 mg del compuesto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 10

Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g del compuesto del Ejemplo 1, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, y 0,2 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH de la solución se ajusta a pH 6,8 usando ácido clorhídrico 2 M. La solución se diluye a 1,0 litro con agua bidestilada, y se esteriliza por irradiación. Un volumen de 25 ml de la solución contiene 25 mg del compuesto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 11

10 Pomada

Se mezclan 500 mg del compuesto del Ejemplo 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas. Una porción de 5 g de la pomada contiene 25 mg del compuesto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 12

15 Cápsulas

Se introducen 2 kg del compuesto del Ejemplo 1, en cápsulas de gelatina dura de la forma usual, de manera que cada cápsula contiene 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 13

20 Ampollas

Una solución de 2,5 kg del compuesto del Ejemplo 1 se disuelve en 60 litros de agua bidestilada. La solución se filtra de forma estéril, y el filtrado se introduce en ampollas. Las ampollas se liofilizan en condiciones estériles y se cierran herméticamente de forma aséptica. Cada ampolla contiene 25 mg del compuesto del Ejemplo 1.

Aunque las formas de la invención ejemplificadas aquí, tales como por ejemplo, las especies nombradas o el recitado del tratamiento de dolor o enfermedad de Parkinson, constituyen realizaciones preferidas de la invención, son posibles muchas otras realizaciones preferidas. No se pretende que las realizaciones preferidas de los compuestos o los métodos preferidos de uso de dichos compuestos, antes recitados, limiten o restrinjan, de ninguna forma, la invención del alcance completo aquí reivindicado.

TABLA 1. Condiciones de HPLC preparativo

Parámetro de funcionamiento	Descripción
Columna	Dynamax, C ₁₈ , 8 µm, 100 mm seguridad + 250 x 41 mm
Fase móvil	Acetonitrilo:Metanol:ácido fórmico al 0,1% 15:10:75 (aislamiento de (S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona; (S)-4-Isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona, y (S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahydro-piran-2-iloxi)-tetrahydro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona) H₂O:MeOH:CH₃CN:tampón pH 7, 550:350:100:1 ((S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona y (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona CONJUGADO C) H₂O:CH₃CN:tampón pH 7, 850:150:1 ((S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahydro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona CONJUGADO X y (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona CONJUGADO Y)
Temperatura de la columna	Ambiente
Longitud de onda del detector	No se usó
Volumen de inyección	20 µl
Caudal	25 ml/min
Tiempo del experimento	60 min

TABLA 2. Factor de respuesta relativo de los Conjugados frente a la Pregabalina

Conjugado (del Esquema 3)	Factor de respuesta relativo ^a
1	15,9 ✓
5 ^b	20,2 ✓
4 ^b	20,2 ✓
2	28,1 ✓
3 ^b	30,6 ✓
6 ^b	30,2
7	30,2

^a Usando el Método de Ensayo y de la Memoria Descriptiva (RTD-1008-CH1-3)

^b Isómeros determinados como una mezcla 3:1

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de pregabalina-lactosa, o una de sus sales, ésteres, amidas y profármacos farmacéuticamente aceptables.

5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

(S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;

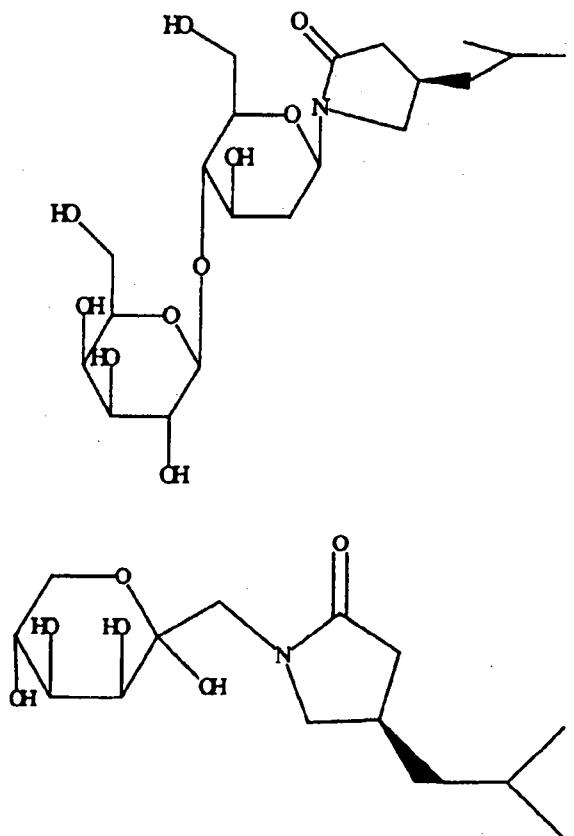
10 (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona;

(S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;

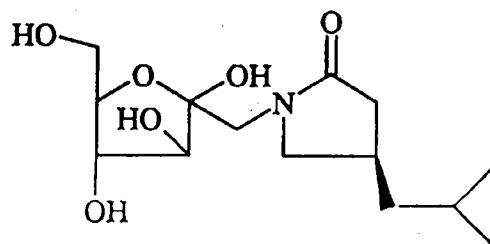
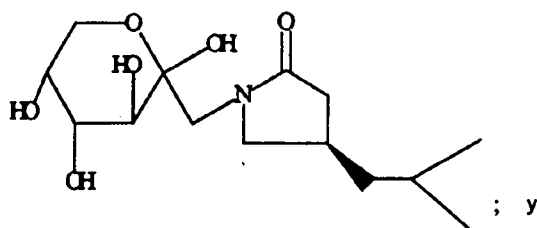
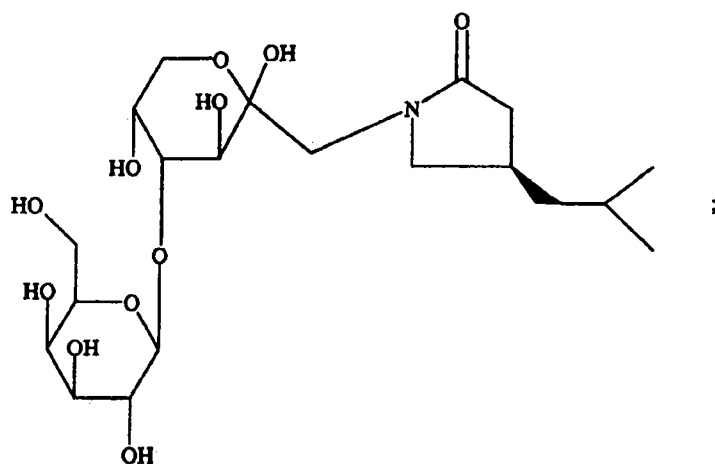
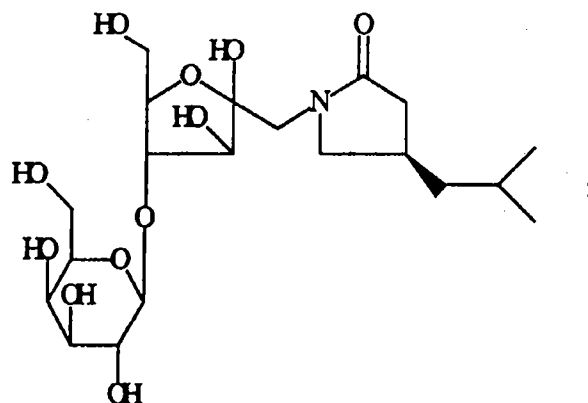
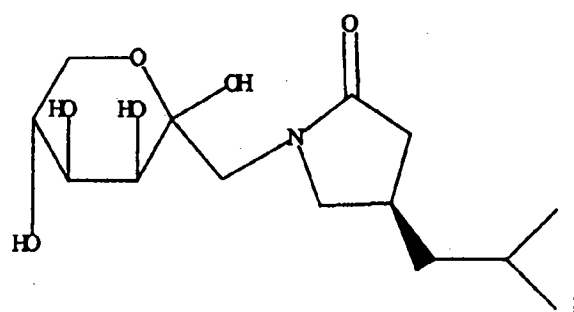
(S)-4-Isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona; y

15 (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado de:



- 28 -



- 29 -

4. Una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1, y su vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 5. Un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno o enfermedad del sistema nervioso central, administrando al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

10 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el trastorno o enfermedad del sistema nervioso central es depresión, crisis convulsivas, ansiedad, dolor, trastornos del sueño, trastornos consuntivos, psicosis, discinesia, enfermedad de Huntington, o enfermedad de Parkinson,.

15 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto se selecciona de:

(S)-1-[3,4-Dihidroxi-6-hidroximetil-5-(3,4,5-trihidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-il]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;

(S)-4-Isobutil-1-(2,3,4,5-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona;

20 (S)-1-[2,3-Dihidroxi-5-hidroximetil-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-furan-2-ilmetil]-4-isobutil-pirrolidin-2-ona;

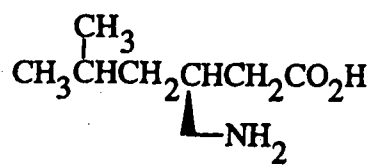
(S)-4-Isobutil-1-[2,3,5-trihidroxi-4-(3,4,5-trihidroxi-6-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-tetrahidro-piran-2-ilmetil]-pirrolidin-2-ona; y

25 (S)-4-Isobutil-1-(2,3,4-trihidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-ilmetil)-pirrolidin-2-ona.

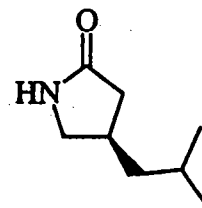
RESUMEN

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos conjugados de pregabalina-lactosa.

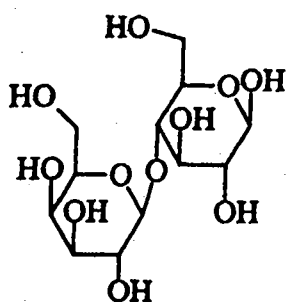
- 5 También se proporciona como parte de la presente invención un nuevo método para tratar en un sujeto trastornos o enfermedades del sistema nervioso central, que incluyen trastornos de crisis convulsivas, dolor, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos consuntivos, psicosis, discinesia tardía, enfermedades de Huntington o Parkinson, administrando al
- 10 sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un conjugado de pregabalina-lactosa.



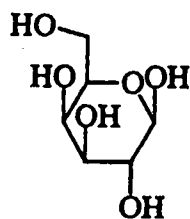
Pregabalina



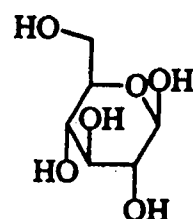
Lactama Pregabalina



b-D-Lactosa



b-Galactosa



b-Glucosa

Figura 1

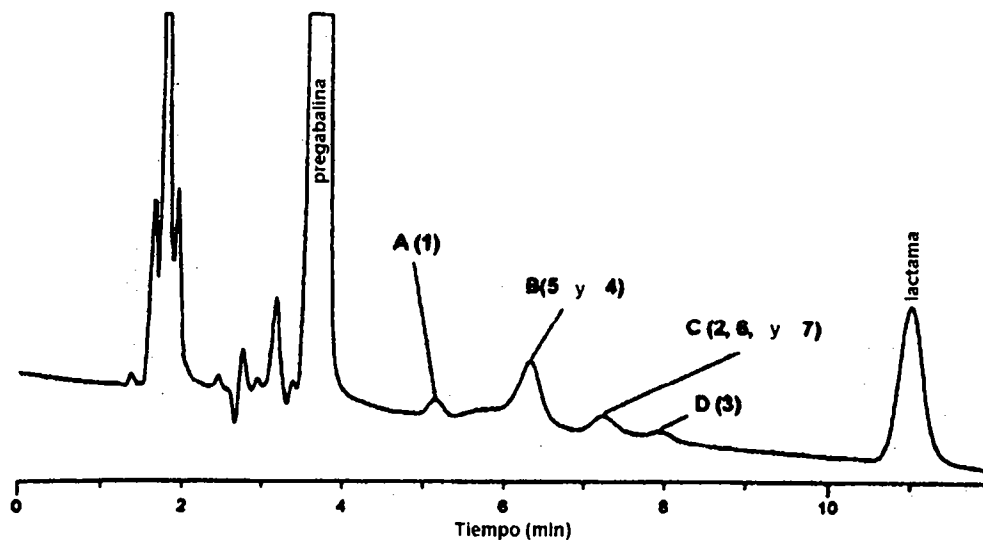
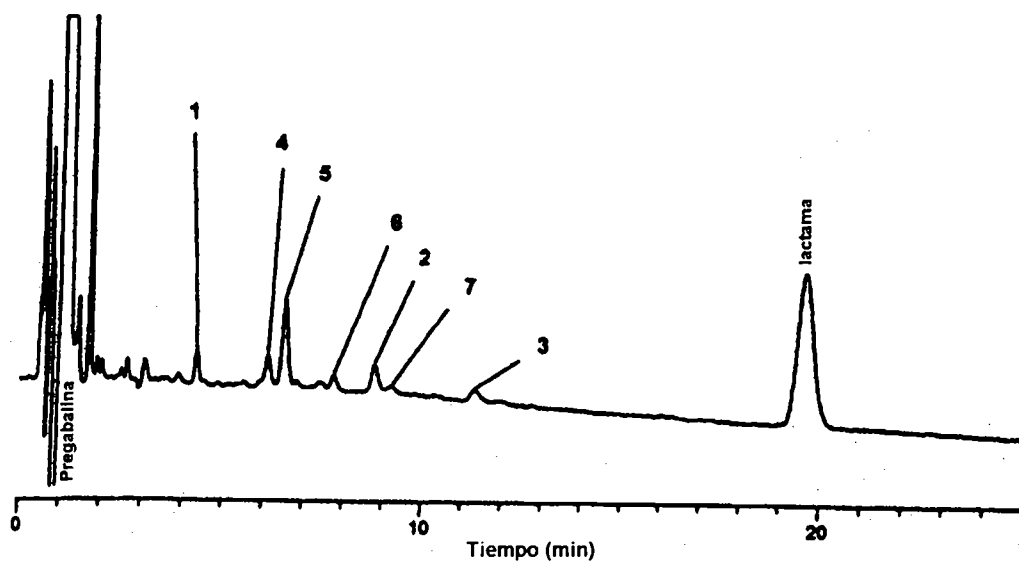


Figura 2. Cromatograma de HPLC de cápsula de 25 mg de pregabalina almacenada a 40°C/75% HR durante 6 meses (Método original).
Condiciones de HPLC: Columna: Waters μ -Bondapak 10 μ C18, 300 x 3,9 mm DI; Fase móvil: H₂O:MeOH:CH₂ON:tampón fosfato de pH 7,0, 550:350:100:1; Caudal: 1,0 ml/min; Detección: 210 nm; Temperatura: ambiente; Compuestos: definidos en el Esquema 3



5 Figura 3. Cromatograma de HPLC de cápsulas de 25 mg de pregabalina almacenadas a 40°C/75% HR durante 6 meses (Método modificado). Condiciones de HPLC: Columna: Phenomenex Luna C18 (2), 100 x 4,6 mm DI, 3 μ ; Fase móvil: Ácido fórmico al 0,05%:CH₃CN, 85:15; Caudal: 1,5 ml/min; Detección: 210 nm; Temperatura: ambiente; Compuestos: definidos en el Esquema 3

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION X MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

DISEÑO INDUSTRIAL ()

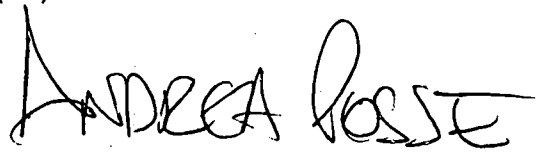
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

Firma Responsable: 

Fecha:

Folio 66

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R OLARTE
Apoderado(a)
WARNER LAMBERT COMPANY LLC

REFERENCIA:	Radicación No.	03-079612
	Solicitud Internacional	PCT/IB2002/00647
	Fecha inicio fase nacional	30/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1303
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 OCT. 2003

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202055