

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 397**

51 Int. Cl.:
C07D 489/02 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07711544 .2**
96 Fecha de presentación: **15.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1989208**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **Nuevos compuestos de morfina para composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:
02.03.2006 EP 06004218

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2012

73 Titular/es:
**UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
HUGSTETTER STRASSE 49
79106 FREIBURG, DE**

72 Inventor/es:
TRITTLER, Rainer

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 397 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de morfina para composiciones farmacéuticas.

5 La invención se refiere a nuevos compuestos de morfina de fórmula I que pueden prepararse a partir de mezclas de reacción que contienen derivados de morfina y derivados de pirazol, tales como por ejemplo metamizol. Además la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula I.

El metamizol como derivado de pirazol pertenece al grupo de las fenazonas y representa un analgésico de acción antipirética. El efecto analgésico tiene lugar mediante una reducción de la percepción de dolor central a consecuencia de una activación de neuronas en el sistema de inhibición del dolor. Asimismo los derivados de morfina se utilizan como analgésicos opioides en la terapia del dolor.

10 La estabilidad del metamizol, el ácido N-metil-N-(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirazolin-4-il)aminometanosulfónico, o sus sales farmacéuticamente inocuas es dependiente del pH. En el medio neutro y básico, el metamizol o sus sales farmacéuticamente inocuas son estables. No obstante, en el medio ácido tiene lugar muy rápidamente una hidrólisis, que se muestra por una coloración amarilla.

15 El documento EP 1 150 660 da a conocer la producción de comprimidos efervescentes con metamizol, en la que a pesar del valor de pH ácido de la formulación efervescente se consigue una estabilidad aceptable del principio activo.

20 Un problema de los derivados de morfina en la terapia del dolor es el potencial riesgo de adicción de algunos compuestos. Precisamente, el paso rápido de la barrera hematoencefálica puede llevar a la dependencia del paciente de estas sustancias. En cuanto al efecto secundario de la morfina, el documento US 5.521.178 describe el uso de flupirtina como agente calmante sin capacidad de adicción. El uso de profármacos, que pueden producir lentamente un derivado de morfina, podría contribuir asimismo a reducir la capacidad de adicción.

Los alcaloides de morfina pueden usarse también como compuestos de nitrógeno cuaternario. La preparación de estos compuestos se describe por ejemplo en el documento WO 2004/043964.

25 Una administración simultánea de metamizol y morfina muestra un efecto sinérgico (G. P. Hernández-Delgado y col., European Journal of Pharmacology 2002, 441, 177-183).

La producción de fármacos con el principio activo metamizol en combinación con otros principios activos o sustancias contenidas está limitada por el problema de la estabilidad del metamizol. Hasta ahora no existe una composición farmacéutica que contenga por ejemplo metamizol y morfina.

30 En el documento WO 02/098427 se describen compuestos en los que dos principios activos analgésicos se unen covalentemente entre sí a través de un ligador fisiológicamente lábil.

Mediante ensayos pudo mostrarse que los derivados de morfina producen reacciones con derivados de pirazol, especialmente metamizol, en condiciones adecuadas, tales como por ejemplo una temperatura de reacción y un valor de pH adecuado, y así generan compuestos de morfina. Los productos de estas reacciones son objeto de la presente invención.

35 En las condiciones correspondientes no tiene lugar ninguna reacción. De este modo, en una mezcla de morfina y metamizol con un almacenamiento de 2 semanas a temperatura ambiente, no pudo detectarse ningún compuesto de morfina nuevo.

40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar estos nuevos compuestos para composiciones farmacéuticas. Los compuestos de fórmula I pueden usarse por ejemplo como profármaco por ejemplo en la terapia del dolor. Una ventaja puede basarse en que puede proporcionarse una composición farmacéutica, que contiene derivados de morfina junto con derivados de pirazol como principios activos en forma de un profármaco, permaneciendo estable esta composición farmacéutica también con un almacenamiento más largo y una relación de cantidades constante de los principios activos.

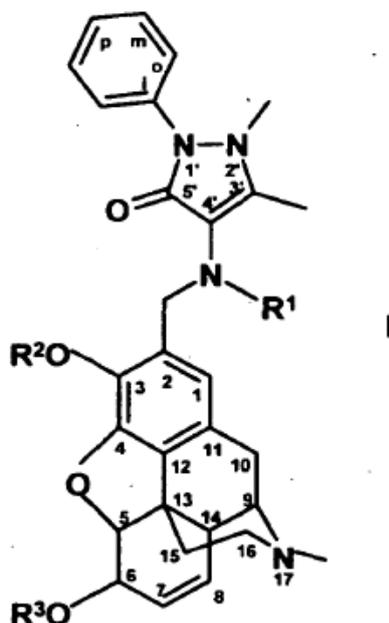
45 Una ventaja adicional de los nuevos compuestos de morfina puede basarse también en un efecto de retardo, ya sea debido a efectos farmacocinéticos o farmacodinámicos.

Asimismo, una reducción de los efectos secundarios con respecto a los principios activos morfina y metamizol podría ser una propiedad ventajosa de los nuevos compuestos, dado que, por ejemplo la distribución de los principios activos sobre los compartimentos del cuerpo humano será diferente.

50 Además los compuestos según la invención podrían presentar un nuevo efecto farmacodinámico en el receptor de morfina.

Una composición farmacéutica puede contener asimismo sales, por ejemplo en forma de derivados de N cuaternario, de compuestos de fórmula I.

La presente invención se refiere por lo tanto a compuestos de fórmula I



5 en la que R^1 representa un resto alquilo C_{1-6} , tal como por ejemplo el resto metilo, etilo, propilo o butilo, y los restos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo.

Se prefieren compuestos de fórmula I en la que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo.

10 Se prefieren especialmente compuestos de fórmula I en la que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 representan los mismos restos y se seleccionan del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo.

Además la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 representan átomos de hidrógeno.

15 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos de fórmula I o sales de estos compuestos, en la que pueden estar contenidos adicionalmente otros aditivos y/o principios activos. Como sales se tienen en cuenta compuestos habituales, farmacéuticamente aceptables.

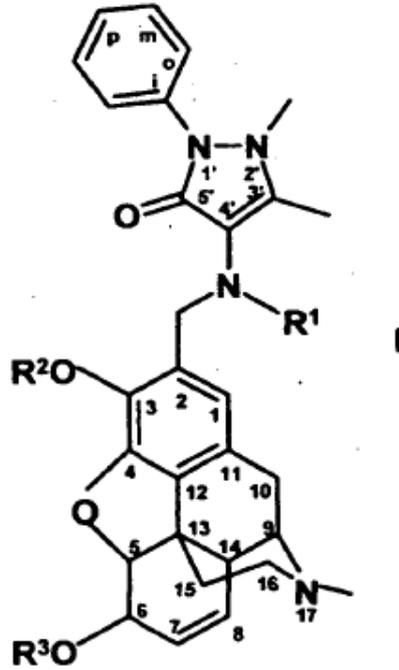
Se prefiere una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal de este compuesto, en el que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 representan átomos de hidrógeno.

20 Se prefieren adicionalmente composiciones farmacéuticas, en las que el compuesto de fórmula I está contenido en una cantidad de sustancia de al menos el 20 % en peso preferentemente al menos el 50 % en peso y de manera muy especialmente preferente al menos el 90 % en peso con respecto a la composición total.

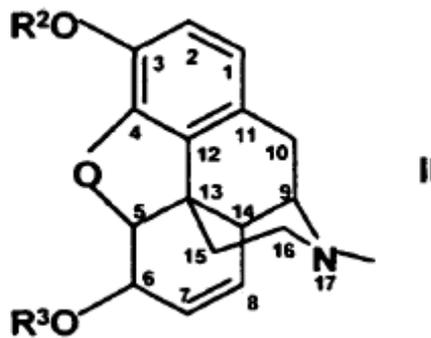
La invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de una disolución para infusión, en el que los restos R^1 , R^2 y R^3 se definen tal como en lo que antecede.

Se prefiere especialmente el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, en la que los restos R^1 , R^2 y R^3 se definen tal como anteriormente.

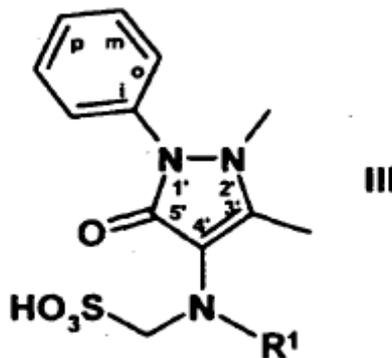
25 La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I:



en el que se hacen reaccionar un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo



y un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo



5

y en las que R^1 representa un resto alquilo C_{1-6} y los restos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo.

Se prefiere el procedimiento en el que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 representan átomos de hidrógeno.

5 Para la síntesis de los compuestos de fórmula I se usan preferentemente compuestos de fórmula II y III como materiales de partida. Los compuestos de fórmula II se denominan como derivados de morfina. El compuesto de fórmula II se denomina como morfina, en caso de que los dos restos R^2 y R^3 sean átomos de hidrógeno, o como codeína en caso de que el resto R^2 sea un átomo de hidrógeno y R^3 un grupo metilo, o como heroína, en caso de que R^2 y R^3 sean grupos acetilo. Un compuesto preferido de fórmula II es la morfina.

Los compuestos de fórmula III son derivados de pirazol o derivados del ácido N-metil-N-(2-metil-5-oxo)-1-fenil-3-pirazolin-4-il)aminometanosulfónico en los que en la posición 3 del anillo de pirazolino (resto R^1) se encuentra un resto alquilo C_{1-6} que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere especialmente un grupo metilo en la posición 3 (R^1 = metilo), el compuesto correspondiente se denomina como metamizol.

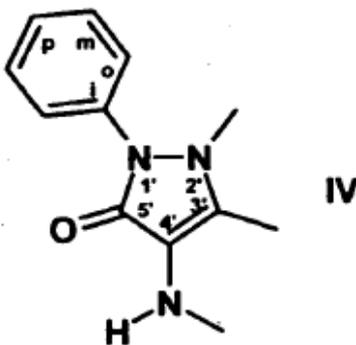
10 La preparación de los compuestos de fórmula I tiene lugar mediante el mezclado de los compuestos de fórmula II y III o sus sales y posterior almacenamiento a una temperatura que es superior a 37 °C (sin protección frente a la luz, con un tiempo de reacción de aproximadamente 6 semanas), preferentemente se encuentra a 45 °C, más preferentemente a 65 °C y de la manera más preferente a 80 °C.

15 En este caso R^1 representa un resto alquilo C_{1-6} y los restos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo. Un disolvente adecuado para la reacción puede ser por ejemplo una disolución acuosa. El valor de pH de la mezcla de reacción, al inicio de la reacción, puede ser inferior a 6,0, preferentemente el valor de pH es inferior o igual a 5,7 y de la manera más preferente es inferior a 5,0. El ajuste del valor de pH puede tener lugar según los métodos que son conocidos para el experto para ello. El final de reacción puede determinarse por ejemplo mediante cromatografía líquida acoplada con espectroscopía de masas (CL-EM, *Liquid Chromatography with Mass Spectroscopy*) y se alcanza entonces cuando se determina la conversión deseada. El tratamiento de la mezcla de reacción puede tener lugar mediante procedimientos habituales. La purificación posterior de la mezcla de reacción y el aislamiento de los nuevos compuestos de morfina puede tener lugar mediante métodos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), o también mediante cromatografía en columna. La identificación y el aislamiento de los productos puede tener lugar además mediante espectroscopía de masas (CL-EM) así como espectroscopía de RMN.

25 En un procedimiento de producción adicional de los compuestos de fórmula I se realiza la síntesis en agua o un disolvente orgánico. En este caso R^1 representa un resto alquilo C_{1-6} y los restos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo. El valor de pH de la mezcla de reacción, al inicio de la reacción, debe ser inferior a 6,0, preferentemente el valor de pH es inferior o igual a 5,7 y de la manera más preferente es inferior a 5,0. El ajuste del valor de pH puede realizarse según los métodos que son conocidos para el experto para ello. La temperatura de reacción es superior a 37 °C, preferentemente se encuentra en 45 °C, más preferentemente en 65 °C y de la manera más preferente en 80 °C. El final de la reacción puede determinarse por ejemplo mediante espectroscopía de masas (CL-EM) y se alcanza entonces cuando se determina la conversión deseada. El procesamiento de la mezcla de reacción puede realizarse mediante procedimientos habituales. La separación posterior de la mezcla de reacción y el aislamiento de los nuevos compuestos de morfina puede realizarse mediante métodos de HPLC, o también mediante cromatografía en columna. La identificación y el aislamiento de los productos puede realizarse además mediante CL-EM y espectroscopía de RMN (resonancia magnética nuclear).

30 Un tercer procedimiento de producción usa como compuestos de partida derivados de morfina de fórmula II, formaldehído y compuestos de fórmula IV. Las condiciones de reacción, el tratamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los productos pueden sacarse de los otros dos procedimientos.

35 La generación de los compuestos de fórmula I puede explicarse químicamente tal como sigue: en condiciones ácidas los compuestos de fórmula III pueden descomponerse con generación de formaldehído. Por ejemplo el metamizol (R^1 es un grupo metilo) se descompone dando 4-metilaminofenazona (fórmula IV).

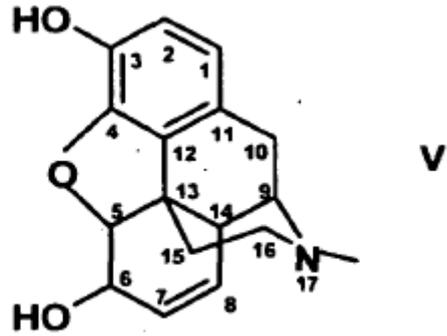


45

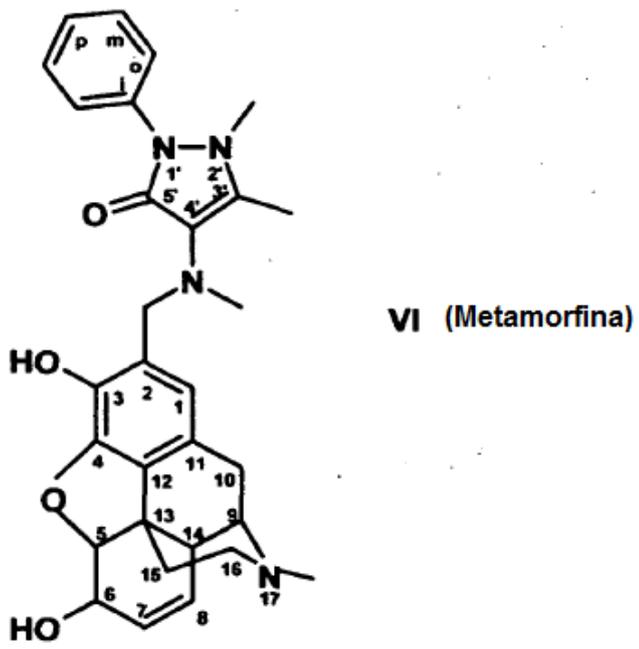
5 A continuación de esto tiene lugar una reacción de Mannich de los derivados de morfina (fórmula II) como componente con CH ácido con formaldehído y los compuestos de fórmula IV. La reacción de Mannich de morfina como componente con CH ácido con formaldehído y otras aminas (por ejemplo dietilamina) se describió ya por Görlitzer y Weltrowski (Beiträge zur Chemie und Analytik von Morphin, Sonderdruck aus Abhandlungen der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft, J. Cramer Verlag Braunschweig 2002). Este mecanismo de reacción encuentra otro apoyo por la incompatibilidad de productos farmacéuticos descubierta por Eger, Troschütz y Roth de metenammina y fenazona, desarrollándose en este caso asimismo una reacción de Mannich en condiciones suaves (Eger K, Troschütz R, Roth H: Arzneistoffanalyse, 4ª edición, página 293, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart 1999).

10 En el caso de la aplicación de una mezcla recién preparada de derivados de morfina con por ejemplo metamizol no ha de esperarse ninguna reacción en el cuerpo humano frente a los compuestos de fórmula I en cantidades relevantes. Por un lado se metaboliza muy rápidamente por el cuerpo humano el formaldehído necesario para ello y deja de estar disponible para la reacción de Mannich. Por otro lado el tiempo de permanencia de las sustancias en organismo es demasiado corto, en comparación con un tiempo de reacción de varias semanas, de modo que no puede generarse ninguna cantidad relevante del compuesto de fórmula I.

15 En una forma de realización especialmente preferida de la invención se usan metamizol (fórmula IV) y morfina (fórmula V) como compuestos de partida.



20 Durante la reacción de una mezcla de metamizol con morfina, a un valor de pH ligeramente ácido, se genera el compuesto de fórmula VI (R¹ es un grupo metilo, los restos R² y R³ son átomos de hidrógeno), que se denomina a continuación como "metamorfina".



Una forma de realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica, que contiene uno o varios compuestos de fórmula I en la que R¹ representa un resto alquilo C₁₋₆ y los restos R² y R³ se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo. La preparación del compuesto de fórmula I se realiza según uno de los procedimientos descritos anteriormente, sin embargo no se limita a estos procedimientos. La composición farmacéutica puede ser también una mezcla de un compuesto de fórmula I o su sal con compuestos de fórmula II y III (o sus sales) o sus productos de degradación/hidrólisis, que pueden usarse para la síntesis del compuesto de fórmula I. Preferentemente estas composiciones farmacéuticas contienen los compuestos de fórmula I en una cantidad de sustancia de al menos el 20 % de los principios activos, de manera especialmente preferente contienen al menos el 40 %, más preferentemente contienen al menos el 50%, de la manera más preferente al menos el 80 % en peso con respecto al peso total de la composición. La composición farmacéutica según la invención puede contener otros principios activos o preferentemente sólo principios activos de fórmula I. La composición farmacéutica puede administrarse en forma de una disolución para infusión o para inyección por vía intravenosa o por vía subcutánea, pero también en cualquier otra forma farmacéutica tal como por ejemplo comprimidos, supositorios o gotas, por vía oral o por vía rectal.

Otra forma de realización contiene el compuesto metamorfina con la fórmula VI (R¹ es un grupo metilo, los restos R² y R³ son átomos de hidrógeno) en la composición farmacéutica. La preparación del compuesto de fórmula VI se realiza preferentemente según uno de los procedimientos descritos anteriormente, sin embargo no se limita a estos procedimientos. Una composición de este tipo puede contener otros principios activos y sustancias contenidas. Preferentemente estas composiciones farmacéuticas contienen el compuesto de fórmula VI en una cantidad de sustancia de al menos el 20 % de los principios activos, de manera preferente contienen al menos el 40 %, más preferentemente contienen al menos el 50%, de la manera más preferente al menos el 80% con respecto al peso total de la composición. La composición farmacéutica puede administrarse en forma de una disolución para infusión o para inyección por vía intravenosa o por vía subcutánea, pero también en cualquier otra forma farmacéutica tal como por ejemplo comprimidos, supositorios o gotas, por vía oral o por vía rectal.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención.

Ejemplo 1:

a) Síntesis

Se llenó una bolsa de infusión con una mezcla 18,4 mg/ml de sulfato de morfina (de MSI® 200) y 40 mg/ml de metamizol (de Novalgin® Ampollas) en NaCl al 0,9 % y a continuación se almacenó a 37 °C en la incubadora (sin protección frente a la luz). Tras 6 semanas se formó la nueva sustancia "metamorfina" con un rendimiento de aproximadamente el 50% (con respecto al contenido de partida de la morfina). En relación a esto véase también el cromatograma reproducido en la figura 1.

b) Análisis con HPLC

Se extrajeron muestras de la bolsa de infusión inmediatamente tras la preparación así como tras 3 y 6 semanas y en cada caso se congelaron inmediatamente después a -30 °C. Para el análisis se descongelaron las muestras y después se separaron de inmediato por medio de HPLC con el método descrito a continuación. Con este método se separan completamente todos los materiales de partida así como también la nueva sustancia "metamorfina". La figura 1 muestra cromatogramas de la mezcla almacenada a 37 °C 18,4 mg/ml de sulfato de morfina (de MSI® 200) y 40 mg/ml de metamizol (de Novalgin® Ampollas) en NaCl al 0,9% en función de la duración de reacción.

Aparatos:

Bomba de HPLC K-1001 (Knauer), Inyector automático SL 10AD VP (Shimadzu), Horno de columnas CTO-10AS VP (Shimadzu), Detector de red de diodos K-2700 (Knauer)

Columna:

Merck Purospher STAR, RP 18e, 125x 4mm

Gradiente:

0 min	95 % de tampón fosfato pH 5	5 % de acetonitrilo
1 min	70 % de tampón fosfato pH 5	30 % de acetonitrilo
10,01 min	95 % de tampón fosfato pH 5	5 % de acetonitrilo
Flujo: 1 ml/min		

c) Análisis con CL-EM

ES 2 379 397 T3

El método de HPLC se aplicó al CL-EM (esquire 3000, Bruker Daltronics) y se determinó la masa del nuevo compuesto.

Columna:

Merck Purospher STAR, RP 18e, 125x4 mm

5 Gradiente:

0 min	95 % de tampón formiato de amonio pH 5	5 % de acetonitrilo
20 min	70 % de tampón formiato de amonio pH 5	30 % de acetonitrilo
20,01 min	95 % de tampón formiato de amonio pH 5	5 % de acetonitrilo

Flujo: 0,5 ml/min, final tras 30 min

10

Condiciones de EM:

Se trabajó con ESI (ionización por impacto electrónico) en el modo positivo (Trap Drive 36.2, Octopol RF Amplitud 149.8 Vpp, Lente 2 -60 voltios, Salida capilar 112,4 voltios, Temp. de secado 250 °C. Nebulizador 30,0 psi, Gas de secado 12,00 l/min, HV Capilar 4000 V, HV Desplazamiento placa final - 500 V). Los ajustes en la trampa iónica fueron: Rolling on, Rolling Averages 2cts, Inicio del barrido 50 m/z, Final del barrido 1000 m/z, Promedios 5 espectros, Tiempo max. prec. 200000 μ s, ICC Target 40000, Control de carga encendido. La figura 2 muestra los cromatogramas iónicos extraídos de los productos de partida así como de la nueva sustancia. Para una mejor capacidad de comparación se representa también el cromatograma UV.

15

Dado que se midió en el modo positivo, la masa de la nueva sustancia es un protón más ligera, es decir 514 m/z. El espectro de masas de la sustancia concuerda adecuadamente con un espectro de masas simulado de un compuesto con la fórmula elemental $C_{30}H_{34}N_4O_4$, véase la figura 3.

20

d) Aislamiento del producto

El aislamiento se realizó en un equipo de CL-EM Agilent con un detector de masas modelo SL G1946G con fraccionador G1968D y un colector de fracciones G1364A. La inyección de muestras tuvo lugar por medio de un automuestreador Agilent G1313A (volumen de inyección 1800 μ l).

25

Columna:

Zorbax SB-C18, 9,4 x 150 mm, 5 μ m

Gradiente:

0 min	95 % de tampón formiato de amonio pH 5	5 % de acetonitrilo
15 min	70 % de tampón formiato de amonio pH 5	30 % de acetonitrilo
20 min	70 % de tampón formiato de amonio pH 5	30 % de acetonitrilo
20,01 min	5 % de tampón formiato de amonio pH 5	95 % de acetonitrilo
23 min	5 % de tampón formiato de amonio pH 5	95 % de acetonitrilo
23,01 min	95 % de tampón formiato de amonio pH 5	5 % de acetonitrilo

35

Flujo: 3,5 ml/min, final tras 29 min

Condiciones de EM:

Se trabajó con ESI en el modo positivo y se realizó una recogida basada en la masa (masa 514, es decir m/z = 515) con ayuda del fraccionador (relación de fraccionamiento 2900:1). (Temp. de secado 300 °C, Nebulizador 35,0 psi, Gas de secado 12,00 l/min, HV Capilar 3000 V, Tensión del fragmentador 100 V).

40

La fracción recogida se secó a vacío por medio de un evaporador rotatorio y se suspendió en metanol. La fase de metanol se evaporó una vez más entonces en un nuevo matraz redondo. Con ello pudieron aislarse aproximadamente 300 mg de la nueva sustancia.

e) Caracterización del producto mediante experimentos de RMN

La tabla 1 muestra los resultados de la RMN de ^{13}C así como de la RMN de ^1H , el esquema de numeración del compuesto puede extraerse de la fórmula VI.

Además se midieron señales de NOE (*Nuclear-Overhauser-Enhancement*, "efecto Overhauser nuclear"), especialmente entre: H-1 y 2-CH₂, H-10 (2,81), 4'-NMe (débil); 4'-NMe y 2-CH₂, 3'-Me; 3'-Me y 2'-Me así como 2'-Me y o.

5

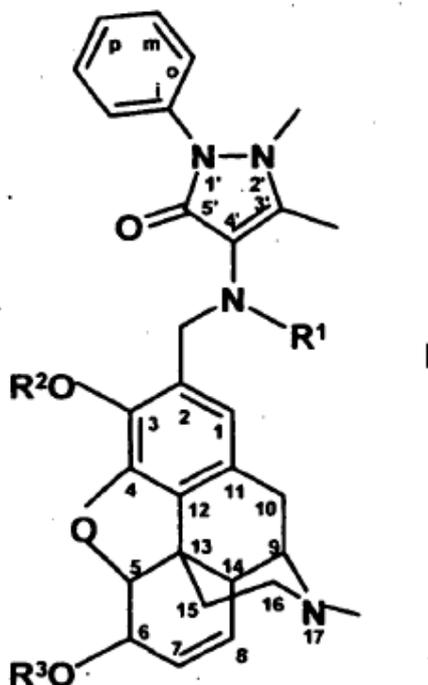
Tabla 1

Número del átomo de carbono	RMN de ^{13}C (δ , ppm)	RMN de ^1H (δ , ppm)
1	122,3	6,47 (s)
2	127,8	
3	140,4	
4	147,8	
5	92,4	4,90 (m)
6	67,6	4,25 (m)
7	135,5	5,70 (d, 9,8 Hz)
8	126,7	5,32 (d, 9,8 Hz)
9	61,8	4,05 (m)
10	23,2	2,81 (m) 3,20 (m)
11	123,1	
12	130,1	
13	43,3	
14	39,1	3,01 (m)
15	33,7	2,00 (m) 2,35 (m)
16	47,9	3,01 (m) 3,24 (m)
17-Me	41,5*	2,91 (s)
2-CH ₂	57,6	4,12 (s)
4'-NMe	41,6*	2,75 (s)
4'	121,0	
3'	152,0	
3'-Me	10,6	2,03 (s)
2'-Me	35,8	3,01 (s)
i	135,6	
o	126,5	7,35 (d, 7,4 Hz)
m	130,5	7,50 (t, 7,9 Hz)
p	128,9	7,39 (t, 7,5 Hz)

* o a la inversa.

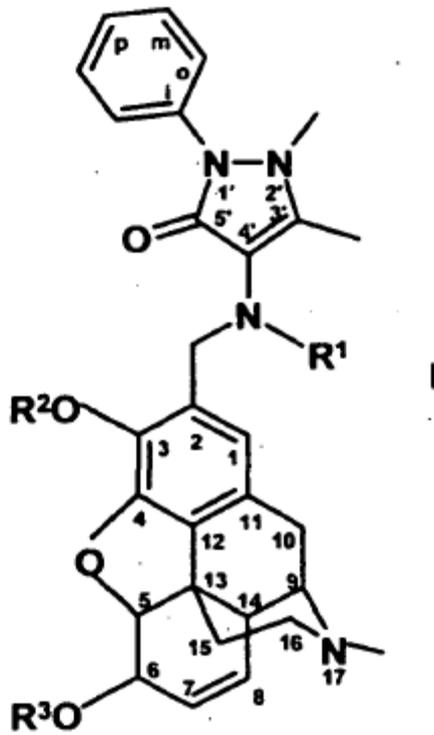
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:

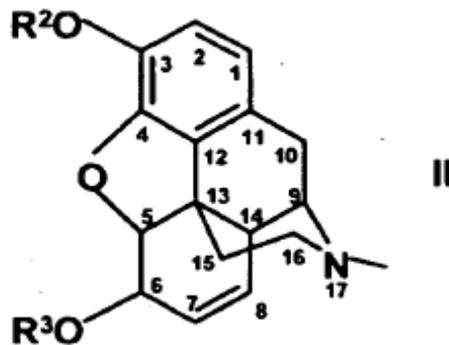


I

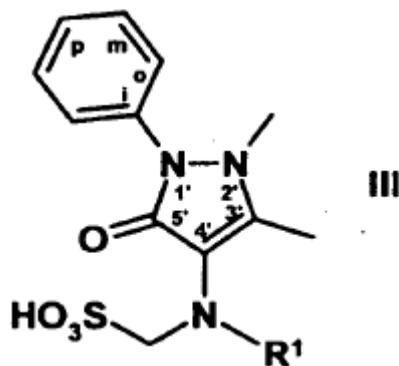
- 5 en la que R^1 representa un resto alquilo C_{1-6} y los restos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 representan los mismos restos y se seleccionan del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo.
- 10 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 representan átomos de hidrógeno.
5. Composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos de fórmula I o sales de estos compuestos, en la que pueden estar contenidos adicionalmente aditivos y/u otros principios activos.
- 15 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, que comprende un compuesto de fórmula I o una sal de este compuesto, en el que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 representan átomos de hidrógeno.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó 6, en la que el compuesto de fórmula I está contenido en una cantidad de sustancia de al menos el 20 % de los principios activos.
8. Uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de una disolución para infusión, en el que los restos R^1 , R^2 y R^3 se definen tal como en la reivindicación 1.
- 20 9. Uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, en el que los restos R^1 , R^2 y R^3 se definen tal como en la reivindicación 1.
10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I:



en el que se utilizan un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo



y un compuesto de fórmula III, o una sal del mismo,

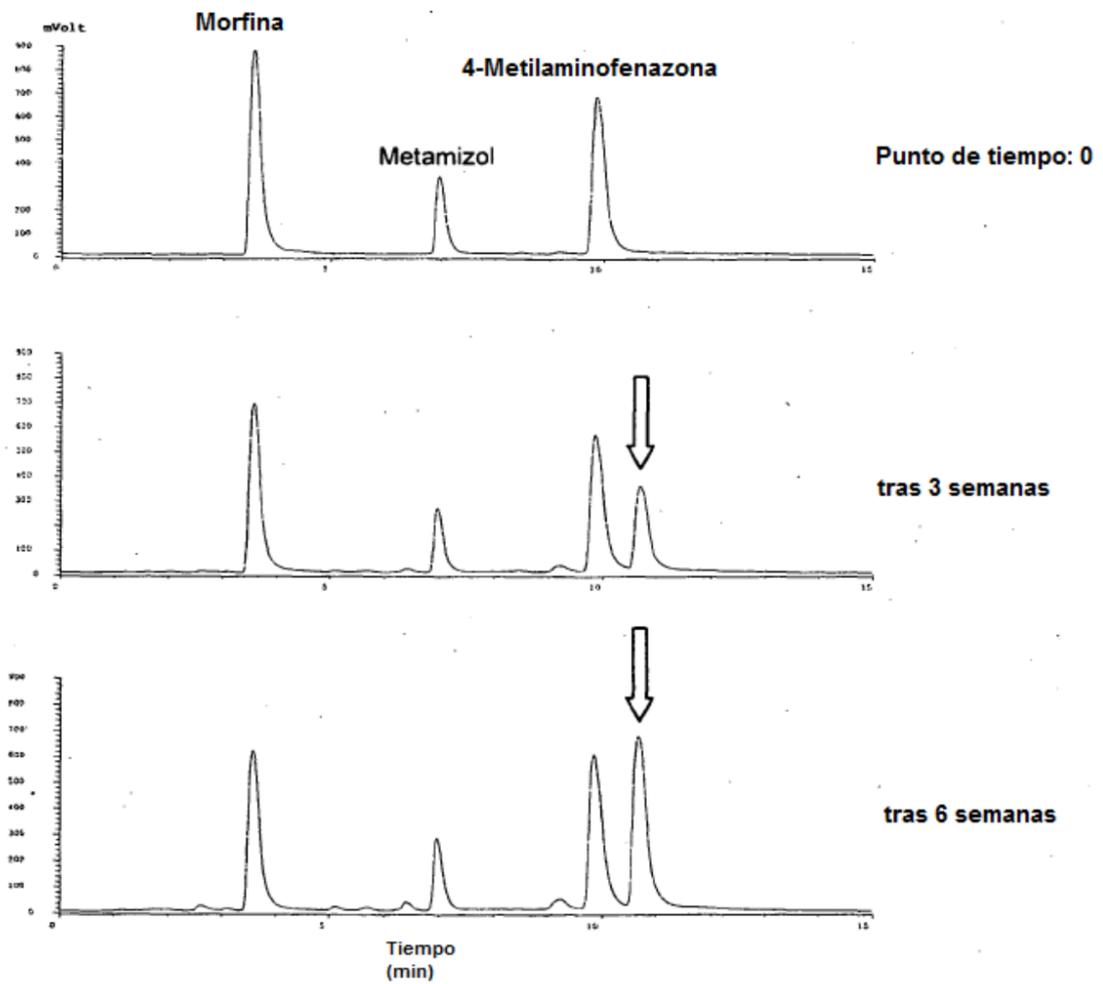


5

y en las que R^1 representa un resto alquilo C_{1-6} y los restos R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por átomos de hidrógeno, grupos metilo y grupos acetilo.

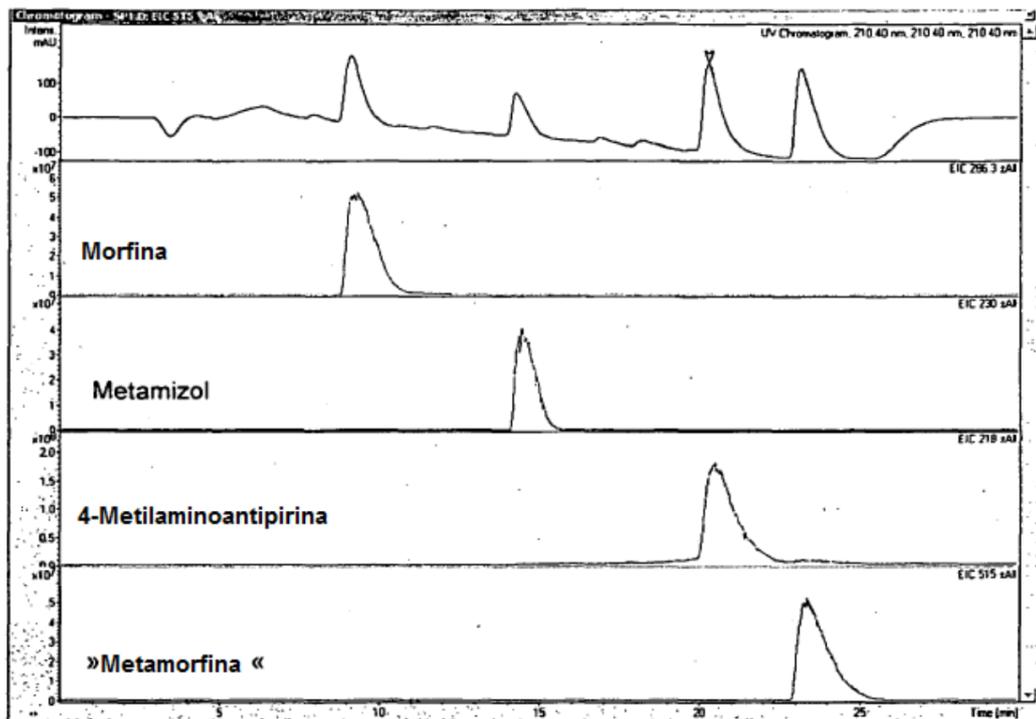
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que R^1 representa un grupo metilo y los restos R^2 y R^3 representan átomos de hidrógeno.

Figura 1



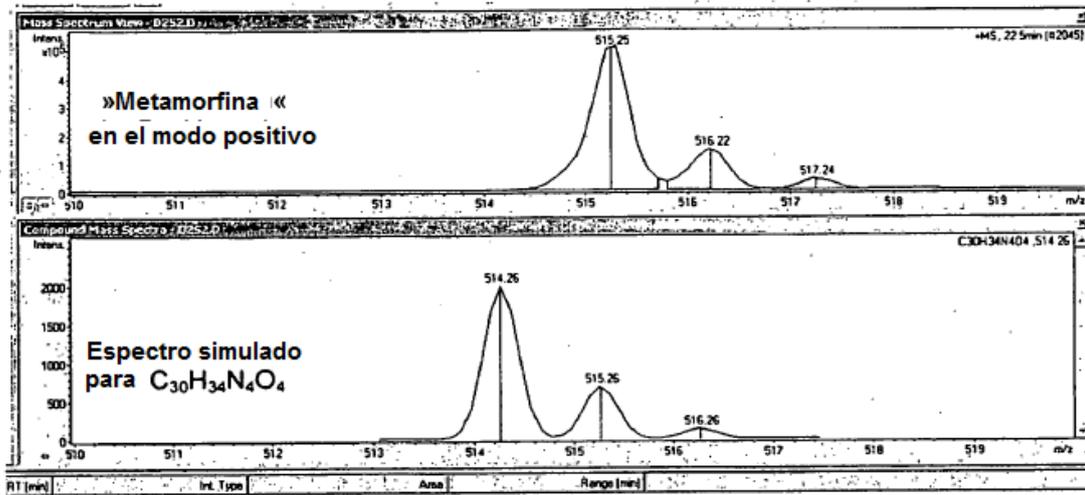
Cromatogramas de la mezcla de sulfato de 18,4 mg/ml de morfina (de MSI® 200) y de 40 mg/ml de metamizol (de Novalgín® Ampollas) en NaCl al 0.9 % (almacenamiento a 37°C)

Figura 2



Cromatogramas iónicos extraídos de los productos de partida así como de la nueva sustancia (EIC 515) a partir del análisis de CL-EM de la mezcla de sulfato de 18,4 mg/ml de morfina (de MSI® 200) y de 40 mg/ml de metamizol (de Novalgín® Ampollas) tras 6 semanas de almacenamiento a 37°C

Figura 3



Espectro de masas para el compuesto metamorfina (fórmula VI) en comparación con un espectro simulado para C₃₀H₃₄N₄O₄