



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Int. Cl.³: C 07 D 209/16

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein



FASCICOLO DEL BREVETTO A5

625 218

②① Numero della domanda: 16499/74

②② Data di deposito: 11.12.1974

③③ Priorità: 31.12.1973 IT 40115 /73

②④ Brevetto rilasciato il: 15.09.1981

④⑤ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.09.1981

⑦③ Titolare/Titolari:
Luigi Di Bella, Modena (IT)
Vittorio Di Bella, Milano (IT)

⑦② Inventore/Inventori:
Luigi Di Bella, Modena (IT)
Vittorio Di Bella, Milano (IT)

⑦④ Mandatario:
Fritz Isler, Patentanwaltsbureau, Zürich

⑤④ Procedimento per la preparazione della N-acetil-5-metossi triptamina.

⑤⑦ La N-acetil-5-metossi-triptamina si ottiene partendo dall'indigo colle reazione seguente:

(a) la distillazione secca dell'indigo, miscelato con polvere di zinco, per ottenere indolo;

(b) la trasformazione dell'indolo in 5-idrossi-indolo per trattamento del primo con metanolo in acqua ed in presenza di cloruro ferrico;

(c) la trasformazione del 5-idrossi-indolo in 3-(2-amino-etil)-5-idrossi-indolo per trattamento del primo con 2-amino-etil-1-cloro, in presenza di etil-acetato e limatura di ferro;

(d) il trattamento del prodotto ottenuto al punto (c) con dimetil-solfato, a temperatura non superiore a 25°C;

e
(e) il trattamento del (2-amino-etil)-5-ossimetil-indolo, ottenuto al punto (d), con cloruro di acetile a temperatura non superiore a 10°C.

Il nuovo composto ottenuto è efficace nella cura della leucosi nelle sue diverse forme. La sua azione può essere esaltata quando viene usato in combinazione con un suo derivato come 5-metossi-triptamina, 3-(2-amino-etil)-5-metossindolo e 5-ossi-acetil-triptamina.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione della N-acetil-5-metossi triptamina, caratterizzato dal fatto di comprendere:
 - (a) la distillazione secca dell'indigo, miscelato con polvere di zinco, per ottenere indolo;
 - (b) la trasformazione dell'indolo in 5-idrossi-indolo per trattamento del primo con metanolo in acqua ed in presenza di cloruro ferrico;
 - (c) la trasformazione del 5-idrossi-indolo in 3-(2-aminoetil)-5-idrossi-indolo per trattamento del primo con 2-aminoetil-1-cloro, in presenza di etil-acetato e limatura di ferro;
 - (d) il trattamento del prodotto ottenuto al punto (c) con dimetil-solfato, a temperatura non superiore a 25°C; e
 - (e) il trattamento del (2-aminoetil)-5-ossimetil-indolo, ottenuto al punto (d), con cloruro di acetile, a temperatura non superiore a 10°C.
2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che l'indigo è quello naturale.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che l'indigo è sintetico.
4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che la trasformazione dell'indigo ad indolo viene fatta essiccando sotto vuoto il miscuglio indigo, polvere di zinco ed acqua ad una temperatura pari a 50°C o inferiore.
5. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che i trattamenti (d) ed (e) sono effettuati in sospensione di toluene.
6. N-acil-5-metossi-triptamina preparata secondo il procedimento della rivendicazione 1.

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento per la preparazione della N-acetil-5-metossi triptamina, un nuovo composto particolarmente adatto ad essere impiegato per la cura delle leucosi e di sindromi nevrotiche.

Come è noto, la leucosi nelle sue diverse forme e le sindromi nevrotiche sono delle malattie gravissime e con esito quasi sempre a prognosi infausta.

I vari sforzi fino ad oggi fatti per scoprire un farmaco che permetta di curare efficacemente tali malattie hanno avuto tutti esito negativo.

Dopo accurati e lunghi studi è stato trovato che la N-acetil-5-metossitriptamina, detta anche melatonina, è un farmaco che permette di curare e guarire le suddette malattie.

È stato inoltre trovato che l'azione terapeutica di tale composto chimico è esaltata quando esso viene usato in combinazione con una o più molecole di suoi derivati, quali la 5-metossi-triptamina, il 3-(2-aminoetil)-5-metossindolo, e la 5-ossiacetiltriptamina.

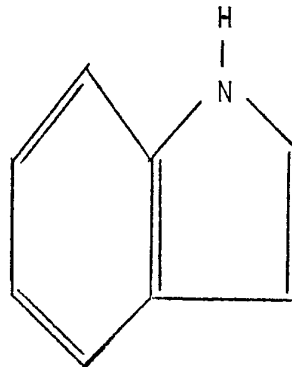
È opportuno sottolineare che tale preparato, a base di melatonina combinato eventualmente alla 5-metossitriptamina e/o 5-ossiacetiltriptamina, può essere efficacemente utilizzato anche per la cura delle seguenti malattie: anemie arigenerative, alcune fasi della mielosclerosi, trombocitopenie idiopatiche, coagulopatie da insufficiente liberazione dei fattori piastrinici, angiopsatrosi e labilità capillare, soppressione della violenza istintiva, sindromi da ipergonadismo, affezioni sistemiche soprattutto del sistema extrapiramidale, alcune mielosi funicolari, affezioni a focolaio come la sclerosi a placche e la sclerosi laterale amiotrofica.

Il metodo di sintesi della melatonina (N-acetil-5-metossitriptamina) secondo l'invenzione è specificato nella rivendicazione 1.

L'indigo può essere quello naturale, cioè quello proveniente dalla pianta del genere indigofera, oppure quello ottenuto

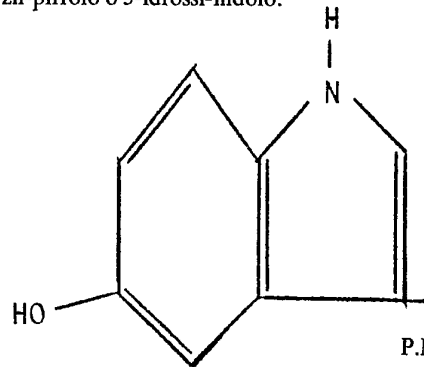
per sintesi; quest'ultimo può essere fabbricato a partire dalla fenilglicocolla (condensazione della anilina con acido monocloroacetico) oppure ancora a partire dall'acido antranilico.

Mediante distillazione secca dell'indigo, in presenza di polvere di zinco, si ottiene il benzo-pirrolo, o indolo:



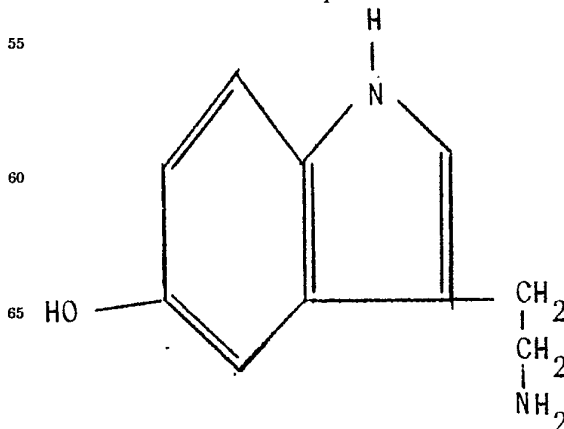
La miglior resa dell'indolo si ottiene impastando intimamente l'indigo con polvere di zinco (20% in peso) e con acqua, ed essiccando sotto vuoto il miscuglio ad una temperatura uguale o inferiore a 50°C.

Di preferenza previa purificazione e cristallizzazione da metanolo, il benzopirrolo viene trasformato in 5-idrossi-benzil-pirrolo o 5-idrossi-indolo:



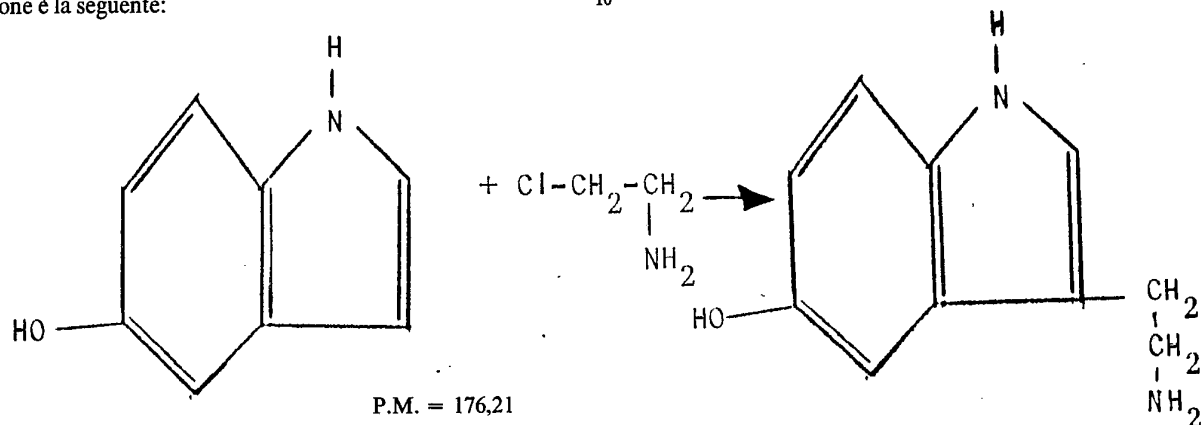
Tale trasformazione può vantaggiosamente essere fatta in questo modo: in un pallone a tre colli da ml 5000, munito di agitatore, termometro e refrigeratore a ricadere, si caricano nell'ordine 118 grammi di benzopirrolo, 2000 cc di metanolo, 500 cc di acqua, ed infine 130 grammi di cloruro ferrico. Si scalda lentamente ed a bagno-maria ad acqua alla ebollizione per 12 ore. Si raffredda e si filtra. Il filtrato viene concentrato e seccato sotto vuoto; si riprende il residuo con 500 cc di metanolo, e si cristallizza per due, tre volte, sempre da metanolo. Dopo l'essiccamento si ottengono circa 76 grammi di 5-idrossi-benzil-pirrolo o 5-idrossi-indolo.

Per preparare il 3-(2-aminoetil)-5-idrossi-benzil-pirrolo, o 5-idrossi-indolo, o 5-idrossitriptamina:



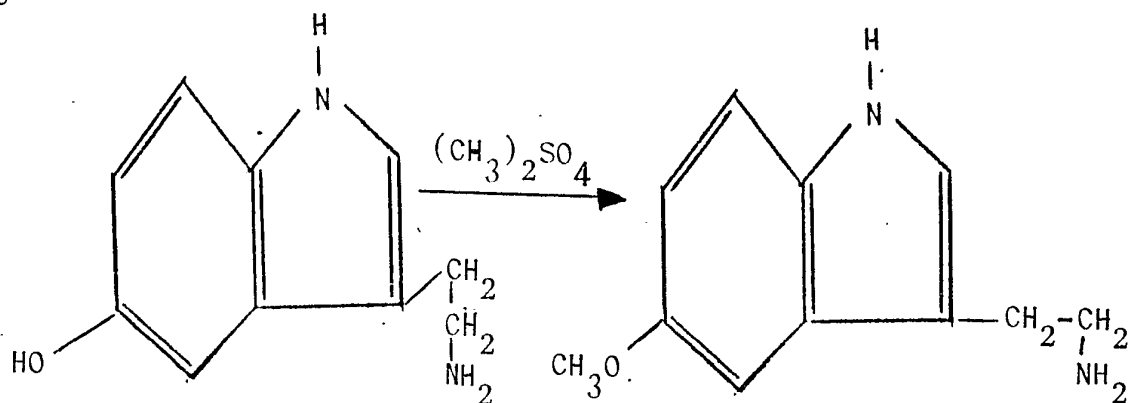
si può procedere nel modo seguente.

In un pallone di vetro a quattro colli da 5000 cc, munito di agitatore, termometro, refrigerante a ricadere ed imbuto a rubinetto, montato su bagno-maria ad acqua, si caricano nell'ordine: 135 grammi di 5-idrossi-benzil-pirrolo, 1000 cc di etil-
acetato puro e 120 grammi di limatura di ferro. Si scalda a
60°C circa, e dall'imbuto a rubinetto si aggiungono lentamente 1000 cc di una soluzione al 25% di 2-amino-etil-1-cloro. Si
scalda per circa 24 ore sotto agitazione e si raffredda. La reazione è la seguente:



Dalla massa di reazione si distillano 1000 cc di acetato di etile, ed il residuo si porta alla temperatura di -10°C e si filtra per vuoto. Il pannello viene seccato e cristallizzato sei volte da
etanolo. Si ottengono così circa 90 grammi di 5-idrossitriptamina pura, il cui cloridrato fonde a 167/168°C.

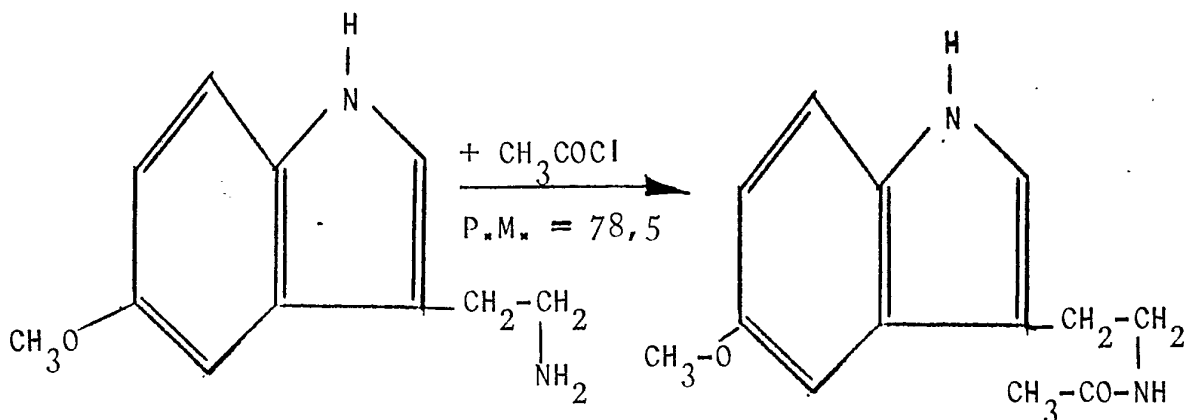
Qualora si voglia, invece, ottenere la preparazione del 3-(2-aminoetil)-5-ossimetilindolo, si procede secondo il seguente schema:



operando in un apparecchio di vetro, secondo le modalità descritte in precedenza.

In particolare, si sospendono circa 180 grammi (una mole calcolata 100%) di 3-(2-aminoetil)-5-idrossi-indolo in 2000 cc di toluene puro. Alla sospensione così ottenuta si aggiungono
lentamente, raffreddando all'esterno allo scopo di mantenere la temperatura di reazione non superiore a 20/25°C, 280
grammi di dimetilsolfato. Si continua ad agitare per circa 12 ore, dopo che è cessata la alimentazione del dimetilsolfato, e si
scalda per 12 ore ancora a 60°C. Si raffredda la massa, che viene versata in una miscela di ghiaccio trito e di cloruro di sodio, e la sospensione così ottenuta viene filtrata per vuoto. Il
pannello residuo si cristallizza 4/5 volte da una miscela di acetato di etile/alcool etilico in volumi uguali. Si ottengono così
circa 120 grammi di (2-aminoetil)-5-ossimetilindolo.

Per preparare la N-acetil-5-metossitriptamina, o melatonina, si procede in base alla seguente reazione:



In un pallone del tipo sopra descritto si caricano 95 grammi (0,5 mole) di (2-aminoetil)-5-ossimetilindolo, che vengono sospesi in 3000 cc di toluene puro. Raffreddando dall'esterno, si alimentano lentamente 190 grammi di cloruro di acetile, curando che la temperatura non superi i 10°C. Una volta ultimata la alimentazione, si lascia il tutto in agitazione per circa 6 ore, operando sempre alla stessa temperatura; si scalda successivamente a 60°C per 12 ore, e si raffredda. La massa si versa in un miscuglio di ghiaccio trito e di cloruro di sodio. Si lascia a contatto per 12 ore e si filtra per vuoto.

Il pannello viene cristallizzato da etanolo per 3/4 volte. Si otterranno circa 65 grammi di melatonina avente le seguenti caratteristiche:

P.F. = 116-118°

Ass. max 223 nm ($\epsilon = 27\,550$) 278 nm ($\epsilon = 6300$).

Come si è già precisato, si è constatato che la melatonina presenta una notevole efficacia per la cura delle varie malattie in precedenza elencate.

Tuttavia, effetti terapeutici uguali, ed in alcuni casi migliori, vengono ottenuti attraverso l'azione combinata della melatonina e della 5-metossitriptamina, cioè del 3-(2-aminoetil)-5-metossindolo ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$) e/o della 5-ossiacetiltriptamina. Tali composti possono essere associati in qualsiasi rapporto, mantenendo però, nel farmaco finito, preferibilmente la melatonina in un quantitativo superiore al 50% in peso e gli altri componenti in un quantitativo inferiore al 50%.

Il farmaco così ottenuto può essere somministrato per via orale e per via parenterale, e, precisamente, per via sottocuta-

nea, intramuscolare ed endovenosa lenta. Essendo inoltre questi composti poco solubili in acqua, la loro somministrazione viene fatta sotto forma di sospensione o emulsione acquosa o soluzione idroalcolica. È desiderabile la presenza di un sistema tampone, in quanto è necessario che il pH delle soluzioni e sospensioni acquose sia molto vicino alla neutralità (7). È inoltre desiderabile che le soluzioni e sospensioni vengano mantenute al riparo della luce e che la loro sterilizzazione, specialmente quando sono destinate alla somministrazione orale e parenterale, venga effettuata per tindalizzazione oppure ancora procedendo, come di norma, in asepsi.

La somministrazione per via orale e per via parenterale può essere altresì effettuata a partire dalle soluzioni liofilizzate.

Come sostanza vincolante solida può essere aggiunta la glicina o acido aminoacetico.

Si è accertato che la posologia ottima, per via orale, è di mg 0,1 per kg di peso corporeo, per dose. Ciascuna dose deve essere somministrata nelle 24 ore, lontano dai pasti, per 3/6 mesi. La somministrazione per via sottocutanea ed intramuscolare è corrispondente, per ogni kg di peso corporeo e pro die, a 1 cc di una soluzione acquosa avente la concentrazione di 2 mg/100 cc. La quantità, quindi, somministrata giornalmente corrisponde a mg 0,02 per kg di peso corporeo. Per via endovenosa, è consigliabile effettuare la somministrazione iniettando molto lentamente e facendo particolare attenzione alle reazioni cardiocircolatorie e respiratorie. Le quantità somministrabili vanno da 0,5 a 2 cc di una soluzione acquosa, tamponata e sterilizzata, alla concentrazione di 2 mg/100 cc.