

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102022000026703
Data Deposito	23/12/2022
Data Pubblicazione	23/06/2024

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D	209	32

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	17	06

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	19	02

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	P	25	02

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	31	404

Titolo

Composti triptamminici non allucinogeni, preparazione, composizioni farmaceutiche e relativi usi
--

DESCRIZIONE

Annessa a domanda di brevetto per INVENZIONE INDUSTRIALE avente per titolo

**“Composti triptamminici non allucinogeni, preparazione,
composizioni farmaceutiche e usi relativi”**

A nome di: SINTALICA S.R.L.
VIA MARTIRI DI CIVITELLA 7
52100 AREZZO AR

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a composti triptamminici non allucinogeni, alla preparazione, alle composizioni farmaceutiche e agli usi relativi.

5 TECNICA NOTA

È noto che la psilocibina, un alcaloide triptamminico isolato da vari generi di funghi includendo il genere *Psilocybe*, e il suo metabolita attivo Psilocina, si legano al recettore della 5-idrossi triptamina (serotonina) 5-HT_{2A} nel sistema nervoso centrale (Central Nervous System, CNS) determinando
10 attività allucinogene, ansiolitiche e psicoattive. Benché la psilocibina e i suoi derivati siano attualmente oggetto di indagini tra gli altri per il trattamento della depressione grave, ansia, alcolismo e dipendenza da nicotina, l'attività psichedelica di queste molecole rappresenta un effetto collaterale grave per lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici. Di recente è stato proposto che gli
15 psichedelici possano essere utili nel trattamento di neuroinfiammazione e del dolore cronico, fornendo sollievo laddove gli analgesici convenzionali non riescono (“The psychedelic remedy for chronic pain”, Clare Watson, *Nature* (2022) vol. 609, S100-S102 (DOI: 10.1038/d41586-022-02878-3); “From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for
20 neurodegenerative disorders”, Urszula Kozłowska, Charles Nichols, Kalina Wiatr e Maciej Figiel, *Journal of Neurochemistry* (2022), vol. 162, p. 89–108 (DOI: 10.1111/jnc.15509).

Oltre al CNS, livelli elevati di espressione del recettore della 5-HT_{2A} in altre parti del corpo quali l'intestino, le piastrine e le cellule endoteliali suggeriscono che il recettore della 5-HT_{2A} ricopre ruoli fondamentali in altri aspetti della fisiologia. Ciò rende i recettori della 5-HT_{2A} periferici bersagli
5 promettenti per lo sviluppo di nuove molecole con potenti proprietà anti-infiammatorie.

Scoperte recenti hanno dimostrato che un'attivazione dei recettori della 5-HT_{2A} ha determinato una risposta anti-infiammatoria in un modello di ratto di asma ("Structure–Activity Relationship Analysis of Psychedelics in a Rat
10 Model of Asthma Reveals the Anti-Inflammatory Pharmacophore", Thomas W. Flanagan, Gerald B. Billac, Alexis N. Landry, Melaine N. Sebastian, Stephania A. Cormier e Charles D. Nichols *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* (2021), vol. 4, p. 488–502 (DOI: 10.1021/acsptsci.0c00063) e infiammazione mediata da fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α)
15 (Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Activation Blocks TNF- α Mediated Inflammation In Vivo, Felix Nau Jr, Bangning Yu, David Martin, Charles D. Nichols, *PLoS ONE* (2013), vol. 8(10): e75426 <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075426>)
. Inoltre, è stato trovato che l'attivazione dei recettori della 5-HT_{2A} riduce il
20 dolore neuropatico in seguito a una lesione del midollo spinale (Activation of 5-HT_{2A} Receptors Restores KCC2 Function and Reduces Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury, Irene Sánchez-Brualla, Pascale Boulenguez, Cécile Brocard, Sylvie Liabeuf, Annelise Viallat-Lieutaud, Xavier Navarro, Esther Udina, Frédéric Brocard, *Neuroscience* (2018), vol. 387, p. 48–57,
25 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452217305997>).

Sono stati compiuti alcuni tentativi al fine di ridurre il tasso di trasporto di piccole molecole attraverso la BBB (WO2005058367, che descrive l'attacco covalente di un polimero idrosolubile a farmaci a base di piccole molecole; WO2003032990, che divulga coniugati polimerici di antagonisti degli
30 oppioidi con un polimero, quale poli(etilen glicole).

In questo contesto, sono necessari derivati triptamminici che non sono in

grado di attraversare la BBB al fine di modulare l'attività di recettori della 5-HT_{2A} periferici, che rappresentano molecole ideali per lo sviluppo di farmaci anti-infiammatori non allucinogeni.

DEFINIZIONI

- 5 Se non definito altrimenti, tutti i termini dell'arte, le notazioni e altri termini scientifici usati nella presente sono intesi avere i significati comunemente compresi dai tecnici del ramo a cui appartiene questa descrizione. In alcuni casi, termini con significati comunemente compresi sono qui definiti per chiarezza e/o per rapido riferimento; di conseguenza, l'inclusione di queste
- 10 definizioni in questa descrizione non deve essere interpretata come rappresentante una differenza sostanziale rispetto a ciò che è generalmente compreso nell'arte.

- I termini "comprendere", "avere", "includere", "contenere", "comprendente/i", "avente/i", "includente/i" e "contenente/i" sono da intendersi come termini
- 15 aperti (ossia, il significato "comprendente/i, in via non limitativa") e sono da considerarsi come supporto anche per espressioni come "sono costituiti essenzialmente da", "costituiti essenzialmente da", "sono costituiti da" o "costituiti da".

- Per tutti gli intervalli indicati nel testo e nelle rivendicazioni della presente
- 20 domanda di brevetto, resta inteso che sono inclusi gli estremi di questi intervalli.

- I precursori triptamminici usati come punti di partenza nella presente invenzione possono essere ottenuti in modo sintetico e sono analoghi alle triptammine presenti naturalmente in funghi contenenti psilocibina,
- 25 preferibilmente in funghi contenenti psilocibina psichedelici appartenenti al genere *Psilocybe*.

- I funghi contenenti psilocibina psichedelici includono un gruppo informale polifiletico di funghi che contengono psilocibina, psilocina, o entrambe all'interno della loro biomassa, tipicamente all'interno dei loro corpi fruttiferi,
- 30 il che determina la loro attivazione di una reazione psichedelica in un soggetto.

Triptammine preferite presenti naturalmente in funghi contenenti psilocibina che possono essere usate nella presente sono triptammine non fosforilate, come psilocina, norpsilocina, 4-idrossitriptamina e/o 4-idrossi-N,N,N-trimetiltriptamina, e combinazioni relative.

- 5 I sali, derivati, idrato o solvato farmaceuticamente accettabili delle triptammine sopra citate presenti naturalmente in funghi contenenti psilocibina sono compresi anch'essi nella definizione.

L'espressione "genere *Psilocybe*" può riferirsi ai seguenti esempi non limitativi di funghi adatti contenenti composti psichedelici simili a psilocibina:

- 10 *Psilocybe atlantis*, *Psilocybe azurens*, *Psilocybe bohemica*, *Psilocybe baeocystis*, *Psilocybe cyanescens*, *Psilocybe cubensis*, *Psilocybe tampanensis*, *Psilocybe hoogshagenii*, *Psilocybe mexicana*, *Psilocybe ovoideocystidiata*, *Psilocybe semilanceata*, *Psilocybe weraroa*, *Psilocybe stuntzii*, *Psilocybe cyanofibrillosa*, *Psilocybe zapotacorum*, *Psilocybe yungensis*, *Psilocybe liniformans*, *Psilocybe xalapensis*, *Psilocybe venenata*, *Psilocybe subtropicalis*, *Psilocybe singeri*, *Psilocybe schultesii*, *Psilocybe rostrata*, *Psilocybe quebecensis*, *Psilocybe pintonii*, *Psilocybe puberula*, *Psilocybe mairei*, *Psilocybe laurae*, *Psilocybe kumaenorum*, *Psilocybe beheimii*, *Psilocybe begalindoi*, *Psilocybe fmetaria*, *Psilocybe beegonii*,
20 *Psilocybe dumontii*, *Psilocybe carbonaria*, *Psilocybe cordispora*, *Psilocybe bisporea*, *Psilocybe aucklandii*, e combinazioni relative.

- Nella presente l'espressione "sali o derivati farmaceuticamente accettabili" si riferisce a quei sali o derivati che possiedono l'efficacia e le proprietà biologiche del composto salificato o derivatizzato e che non producono
25 reazioni avverse quando somministrati a un mammifero, preferibilmente un essere umano. I sali farmaceuticamente accettabili possono essere sali inorganici od organici; esempi di sali farmaceuticamente accettabili includono, in via non limitativa: carbonato, cloridrato, bromidrato, solfato, idrogenosolfato, citrato, maleato, fumarato, trifluoroacetato, 2-naftalensolfonato e para-toluensolfonato. Ulteriori informazioni su sali
30 farmaceuticamente accettabili possono essere trovate in Handbook of

pharmaceutical salts, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, (2008), incorporato nella presente per riferimento. I derivati farmaceuticamente accettabili includono gli esteri, gli eteri e gli N-ossidi.

“Psilocibina” è il nome comune di 4-fosforilossi-N,N-dimetiltriptamina.

5 “Psilocina” è il nome comune di 4-idrossi-N,N-dimetiltriptamina.

“Norpsilocina” è il nome comune di 4-idrossi-N-metiltriptamina.

Il termine “MAOI” indica inibitori delle monoammino ossidasi. I MAOI usati nella presente invenzione appartengono alla classe β -carbolinica di inibitori e sono selezionati tra norarmano, perlolirina, armolo, cordisinine
10 tetraidroarmina, 6-metossiarmalano, armalano, armalina, armalolo, diidro- β -carboline (DH β C), tetraidro- β -carbolina (TH β C), metil-tetraidro- β -carbolina MTH β C, pinolina, 1-triclorometil-1,2,3,4-tetraidro- β -carbolina (TaClo), 6-metossitetraidroarmalano, etil β -carbolin-3-carbossilato (β CCE), β -carbolin-3-carbossilato (β CCM), manzamina A, manzamina X, 6-
15 deossimanzamina X, manzamina Y, 8-idrossimanzamina A, 8-metossimanzamina A, 6-idrossimanzamina A, 3,4-diidromanzamina A, ent-8-idrossimanzamina A, ent-manzamina F, neo-kauluamina, xestomanzamina B, irtioerectine A, gesashidina A, plakortamine A, plakortamine B, lucartamidi D, plakortamine C, eudistomidine,
20 trectandramina, fascaplisina e/o sali, derivati, idrato o solvato e/o combinazioni relative.

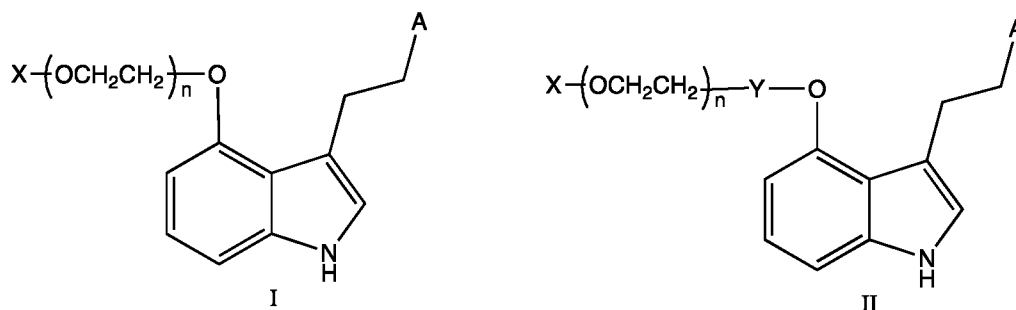
I “carotenoidi”, chiamati anche “tetraterpenoidi”, sono pigmenti organici gialli, arancioni e rossi che vengono prodotti da piante e alghe, nonché diversi batteri e funghi. I carotenoidi possono essere inoltre categorizzati in
25 due classi, xantofille (che contengono ossigeno) e caroteni (che sono semplicemente idrocarburi e non contengono ossigeno). Esempi di caroteni sono α -carotene, β -carotene, licopene, astaxantina e zeaxantina. Tutti i carotenoidi sono derivati di tetraterpeni, il che significa che vengono prodotti da 8 molecole di isoprene e contengono 40 atomi di carbonio. In generale,
30 i carotenoidi assorbono lunghezze d’onda che vanno da 400 a 550 nanometri (luce da violetta a verde).

Carotenoidi che contengono anelli di beta-ionone non sostituiti (inclusi β -carotene, α -carotene, β -criptoxantina e γ -carotene) hanno attività di vitamina A (il che significa che possono essere convertiti in retinolo).

Preferibilmente, i carotenoidi usati nella presente invenzione sono ottenuti
5 mediante estrazione vegetale e/o fermentazione microbica.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a nuovi composti triptamminici non allucinogeni di formula I e/o formula II:



10

L'invenzione si riferisce anche a un processo per la preparazione di composti di formula I o II comprendente una fase di coniugazione di una porzione chimica non idrolizzabile con precursori triptamminici, che possono essere ottenuti in modo sintetico, e che sono analoghi a
15 triptammine presenti naturalmente in funghi contenenti psilocibina, preferibilmente in funghi contenenti psilocibina appartenenti al genere Psilocybe.

Inoltre, l'invenzione si riferisce a una composizione comprendente almeno uno di detti composti triptamminici non allucinogeni di formula I e/o formula
20 II, opzionalmente in combinazione con almeno un composto di inibitori delle monoammino ossidasi (MAOI) e/o con almeno un antiossidante selezionato tra carotenoidi.

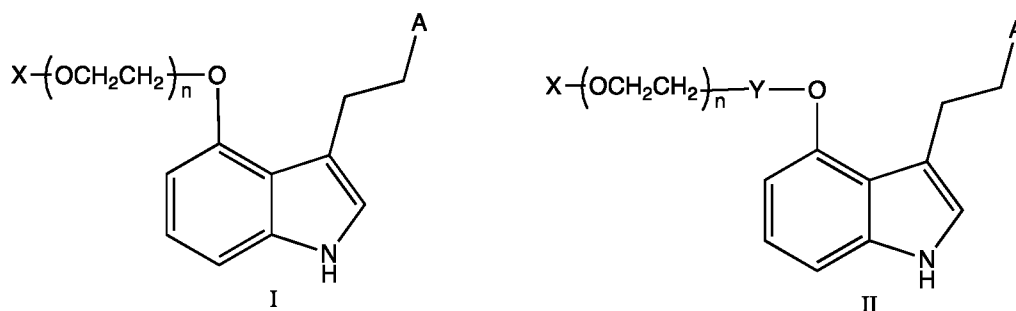
Un ulteriore scopo dell'invenzione sono i composti di formula I e/o formula II secondo la rivendicazione 1 per uso come medicinale.

Infine, l'invenzione si riferisce ai composti secondo la formula I e/o II e alla composizione che li contiene, per uso nel trattamento di fibromialgia, dolore neuropatico cronico indotto da lesione del midollo spinale, dolore neuropatico associato a neuropatia periferica diabetica, nevralgia post-
 5 erpetica, dolore muscoloscheletrico cronico e/o una malattia infiammatoria indotta da $\text{TNF-}\alpha$.

Secondo una forma di realizzazione preferita, la malattia infiammatoria indotta da $\text{TNF-}\alpha$ è selezionata tra artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, morbo di Crohn.

10 DESCRIZIONE DETTAGLIATA

La presente invenzione si riferisce a nuovi composti triptamminici non allucinogeni di formula I e/o formula II:



15 in cui:

- A è $-\text{NR}_1\text{R}_2$ o $-\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3$;

- R_1 , R_2 e R_3 sono ciascuno indipendentemente selezionati dal gruppo consistente di H, CH_3 o un gruppo alchile, preferibilmente selezionati tra C_2H_5 , C_3H_7 e $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$;

20 - il gruppo $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ è oligo- o polietilen glicole, in cui preferibilmente n è selezionato tra 50 e 1, più preferibilmente n è selezionato tra 11 e 3;

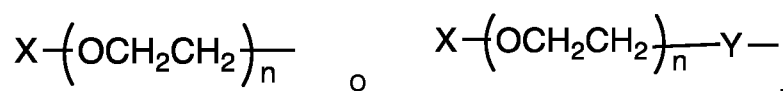
- X è selezionato dal gruppo consistente di H, Me, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, alogeno o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$, con la condizione che X non può essere H nella struttura I;

25 - Y è un distanziatore C_1 - C_{10} alchilico, preferibilmente un distanziatore C_1 -

C₄ alchilico, opzionalmente contenente ossigeno, azoto, zolfo, 1,2,3-triazolo e/o un'ulteriore catena di oligo- o polietilen glicole;

e/o sali, derivati, idrato o solvato farmaceuticamente accettabili e/o combinazioni relative.

- 5 I composti di formula I o formula II possono essere ottenuti usando un processo comprendente una fase di coniugazione di una porzione chimica non idrolizzabile con precursori triptamminici, che possono essere ottenuti in modo sintetico, e che sono analoghi a triptammine presenti naturalmente in funghi contenenti psilocibina, preferibilmente in funghi contenenti
10 psilocibina appartenenti al genere *Psilocybe*. La porzione chimica non idrolizzabile viene selezionata tra:



in cui:

- il gruppo (OCH₂CH₂)_n è oligo- o polietilen glicole, in cui preferibilmente n è
15 selezionato tra 50 e 1, più preferibilmente n è selezionato tra 11 e 3;
- X è selezionato dal gruppo consistente di H, Me, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂SH, CH₂CH₂COOH, alogeno o CH₂CH₂PO(OH)₂, con la condizione che X non può essere H nella struttura I; e
- Y è un distanziatore C₁-C₁₀ alchilico, preferibilmente un distanziatore C₁-
20 C₄ alchilico, opzionalmente contenente ossigeno, azoto, zolfo, 1,2,3-triazolo e/o un'ulteriore catena di oligo- o polietilen glicole.

Secondo una forma di realizzazione preferita, funghi contenenti psilocibina appartenenti al genere *Psilocybe* comprendono *Psilocybe atlantis*, *Psilocybe azurens*, *Psilocybe bohémica*, *Psilocybe baeocystis*,
25 *Psilocybe cyanescens*, *Psilocybe cubensis*, *Psilocybe tampanensis*, *Psilocybe hoogshagenii*, *Psilocybe mexicana*, *Psilocybe ovoideocystidiata*, *Psilocybe semilanceata*, *Psilocybe weraroa*, *Psilocybe stuntzii*, *Psilocybe cyanofibrillosa*, *Psilocybe zapotacorum*, *Psilocybe yungensis*, *Psilocybe liniformans*, *Psilocybe xalapensis*, *Psilocybe venenata*, *Psilocybe subtropicalis*, *Psilocybe singer*, *Psilocybe schultesii*, *Psilocybe rostrata*,

Psilocybe quebecensis, *Psilocybe pintonii*, *Psilocybe puberula*, *Psilocybe mairei*, *Psilocybe laurae*, *Psilocybe kumaenorum*, *Psilocybe beheimii*, *Psilocybe begalindoi*, *Psilocybe fmetaria*, *Psilocybe beegonii*, *Psilocybe dumontii*, *Psilocybe carbonaria*, *Psilocybe cordispora*, *Psilocybe bispora*, *Psilocybe aucklandii*, e combinazioni relative.

La porzione chimica non idrolizzabile descritta in precedenza, nello specifico oligo- o polietilen glicole opzionalmente funzionalizzato e opzionalmente contenente un distanziatore, rende i composti triptamminici di formula I e/o II incapaci di attraversare la barriera emato-encefalica (BBB). Pertanto, l'attività farmacologica di composti triptamminici di formula I e/o II si verifica soltanto a livello periferico, nello specifico su recettori della 5-HT_{2A} periferici, evitando in questo modo un effetto secondario indesiderato su sistemi nervosi centrali, come allucinazioni.

In considerazione di quanto sopra, i composti di formula I e/o formula II secondo la rivendicazione 1 possono essere usati come medicinale, in particolare sono farmaci anti-infiammatori non allucinogeni, utili nel trattamento di fibromialgia, dolore neuropatico cronico indotto da lesione del midollo spinale, dolore neuropatico associato a neuropatia periferica diabetica, nevralgia post-erpetica, dolore muscoloscheletrico cronico e/o una malattia infiammatoria indotta da TNF- α .

Secondo una forma di realizzazione preferita, la malattia infiammatoria indotta da TNF- α è selezionata tra artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, morbo di Crohn.

Uno scopo della presente invenzione è anche una composizione comprendente almeno un composto triptamminico non allucinogeno di formula I e/o formula II descritto in precedenza.

Secondo una forma di realizzazione preferita, la composizione secondo l'invenzione comprende inoltre almeno un composto MAOI, per inibire la degradazione metabolica e la clearance dei composti triptamminici non allucinogeni di formula I e/o formula II.

Le monoammino ossidasi (MAO) sono enzimi metabolici attaccati al lato citosolico della membrana esterna dei mitocondri delle cellule neuronali, gliali e di vario tipo. In particolare, catalizzano la deaminazione ossidativa di composti biogenici neuroattivi e vasoattivi (incluse serotonina e triptammine) e ammine xenobiotiche nelle corrispondenti aldeide e ammoniaca, sia nel sistema nervoso centrale sia nei tessuti periferici. Diversi inibitori delle monoammino ossidasi (MAOI) sono stati ampiamente impiegati come antidepressivi e agenti neuroprotettivi nel morbo di Parkinson, nonché nel trattamento dell'ansia. Esistono due isoforme principali, MAO-A e MAO-B. La monoammino ossidasi A è principalmente responsabile del metabolismo della psilocina (Reniers et al., "Synthesis and evaluation of β -carboline derivatives as potential monoamine oxidase inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.* (2011) v. 19(1), pagg. 134-44).

Secondo una forma di realizzazione preferita, l'almeno un composto MAOI che può essere opzionalmente addizionato alla composizione secondo l'invenzione è selezionato dal gruppo consistente di norarmano, perlolirina, armolo, cordisinine tetraidroarmina, 6-metossiarmalano, armalano, armalina, armalolo, diidro- β -carboline (DH β C), tetraidro- β -carbolina (TH β C), metil-tetraidro- β -carbolina MTH β C, pinolina, 1-triclorometil-1,2,3,4-tetraidro- β -carbolina (TaClo), 6-metossitetraidroarmalano, etil β -carbolin-3-carbossilato (β CCE), β -carbolin-3-carbossilato (β CCM), manzamina A, manzamina X, 6-deossimanzamina X, manzamina Y, 8-idrossimanzamina A, 8-metossimanzamina A, 6-idrossimanzamina A, 3,4-diidromanzamina A, ent-8-idrossimanzamina A, ent-manzamina F, neo-kauluamina, xestomanzamina B, irtioerectine A, gesashidina A, plakortamine A, plakortamine B, lucartamidi D, plakortamine C, eudistomidine, trectandramina o fascaplisina e/o sali, derivati, idrato o solvato e/o combinazioni relative.

Secondo un'ulteriore forma di realizzazione preferita, l'almeno un MAOI è selezionato tra norarmano, perlolirina, armolo, cordisinine tetraidroarmina e/o sali, derivati, idrato, o solvato e/o combinazioni relative.

Inoltre, la composizione dell'invenzione può anche comprendere almeno un antiossidante selezionato tra carotenoidi, preferibilmente selezionato tra carotenoidi ottenuti mediante estrazione vegetale e/o fermentazione microbica.

- 5 Secondo un'ulteriore forma di realizzazione preferita, l'almeno un antiossidante selezionato tra carotenoidi è α -carotene, β -carotene, licopene, astaxantina e/o zeaxantina.

Il rapporto molare tra l'almeno un composto triptamminico non allucinogeno di formula I e/o formula II secondo l'invenzione e l'almeno un composto

- 10 MAOI, preferibilmente selezionato tra norarmano, perlolirina, armolo, cordisinine tetraidroarmina, 6-metossiarmalano, amalano, armalina, armalolo, diidro- β -carbolina (DH β C), tetraidro- β -carbolina (TH β C), metil-tetraidro- β -carbolina MTH β C, pinolina, 1-triclorometil-1,2,3,4-tetraidro-b-carbolina (TaClo), 6-metossitetraidroarmalano, etil β -carbolin-3-carbossilato (β CCE), β -carbolin-3-carbossilato (β CCM), manzamina A, manzamina X, 6-deossimanzamina X, manzamina Y, 8-idrossimanzamina A, 8-metossimanzamina A, 6-idrossimanzamina A, 3,4-diidromanzamina A, ent-8-idrossimanzamina A, ent-manzamina F, neo-kauluamina, xestomanzamina B, irtioerectine A, gesashidina A, plakortamine A, 15 plakortamine B, lucartamidi D, plakortamine C, eudistomidine, trectandramina, fascaplisina e/o sali, derivati, idrato o solvato e/o combinazioni relative è compreso tra circa 10 : 1 e circa 1 : 10, preferibilmente compreso tra circa 100 : 1 e circa 1 : 100, più preferibilmente compreso tra circa 1.000 : 1 e circa 1 : 1.000 e inoltre più preferibilmente 25 compreso tra 10.000 : 1 e circa 1 : 10.000.

Secondo un'ulteriore forma di realizzazione preferita, la composizione dell'invenzione comprende anche almeno un antiossidante selezionato tra carotenoidi, preferibilmente selezionato tra carotenoidi ottenuti mediante estrazione vegetale e/o fermentazione microbica. Più preferibilmente, 30 l'almeno un antiossidante selezionato tra carotenoidi è α -carotene, β -carotene, licopene, astaxantina e/o zeaxantina.

La composizione dell'invenzione può essere usata nel trattamento di fibromialgia, dolore neuropatico cronico indotto da lesione del midollo spinale, dolore neuropatico associato a neuropatia periferica diabetica, nevralgia post-erpetica, dolore muscoloscheletrico cronico e/o una malattia infiammatoria indotta da TNF- α . Secondo una forma di realizzazione preferita, la malattia infiammatoria indotta da TNF- α è selezionata tra artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, morbo di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi a placche, idrosadenite suppurativa e/o uveite.

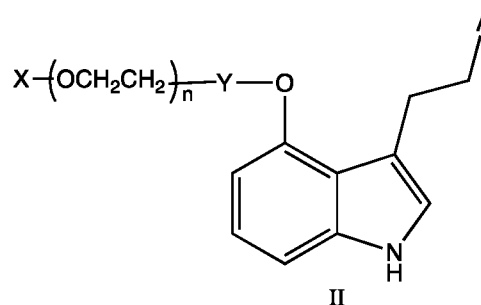
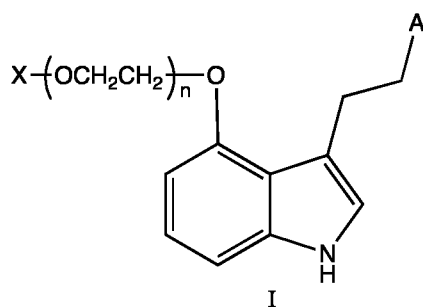
10

IL MANDATARIO

Dr.ssa Claudia Finetti
(Albo iscr. n. 1211 B)

RIVENDICAZIONI

1. Composto della formula I o II:



5

in cui:

- A è -NR₁R₂ o -N⁺R₁R₂R₃;

- R₁, R₂ e R₃ sono ciascuno indipendentemente selezionati dal gruppo consistente di H, CH₃ o un gruppo alchile, preferibilmente selezionati tra C₂H₅, C₃H₇ e (CH₃)₂CH;

10

- il gruppo (OCH₂CH₂)_n è oligo- o polietilen glicole, in cui preferibilmente n è selezionato tra 50 e 1, più preferibilmente n è selezionato tra 11 e 3;

- X è selezionato dal gruppo consistente di H, Me, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂SH, CH₂CH₂COOH, alogeno o CH₂CH₂PO(OH)₂, con la condizione che X non può essere H nella struttura I;

15

- Y è un distanziatore C₁-C₁₀ alchilico, preferibilmente un distanziatore C₁-C₄ alchilico, opzionalmente contenente ossigeno, azoto, zolfo, 1,2,3-triazolo e/o un'ulteriore catena di oligo- o polietilen glicole;

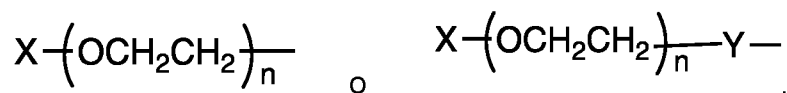
e/o sali, derivati, idrato o solvato farmaceuticamente accettabili e/o combinazioni relative.

20

2. Processo per la preparazione di composti di formula I o II secondo la rivendicazione 1, comprendente una fase di coniugazione di precursori triptamminici, che sono analoghi a triptammine presenti naturalmente in funghi contenenti psilocibina, preferibilmente in funghi contenenti

25

psilocibina appartenenti al genere Psilocybe, con una porzione chimica non idrolizzabile selezionata tra:



in cui:

- 5 - il gruppo $(OCH_2CH_2)_n$ è oligo- o polietilen glicole, in cui preferibilmente n è selezionato tra 50 e 1, più preferibilmente n è selezionato tra 11 e 3;
- X è selezionato dal gruppo consistente di H, Me, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2SH , CH_2CH_2COOH , alogeno o $CH_2CH_2PO(OH)_2$, con la condizione che X non può essere H nella struttura I; e
- 10 - Y è un distanziatore C_1 - C_{10} alchilico, preferibilmente un distanziatore C_1 - C_4 alchilico, opzionalmente contenente ossigeno, azoto, zolfo, 1,2,3-triazolo e/o un'ulteriore catena di oligo- o polietilen glicole.

3. Composti di formula I e/o formula II secondo la rivendicazione 1, per uso
15 come medicinale.

4. Composti di formula I e/o formula II secondo la rivendicazione 1, per uso nel trattamento di fibromialgia, dolore neuropatico cronico indotto da lesione del midollo spinale, dolore neuropatico associato a neuropatia periferica
20 diabetica, nevralgia post-erpetica, dolore muscoloscheletrico cronico e/o una malattia infiammatoria indotta da $TNF-\alpha$.

5. Composti secondo la rivendicazione 4, in cui la malattia infiammatoria indotta da $TNF-\alpha$ è selezionata tra artrite reumatoide, artrite idiopatica
25 giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, morbo di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi a placche, idrosadenite suppurativa e/o uveite.

6. Composizione comprendente almeno un composto triptamminico non allucinogeno di formula I e/o formula II secondo la rivendicazione 1.

7. Composizione secondo la rivendicazione 6, comprendente inoltre almeno un composto MAOI, preferibilmente selezionato dal gruppo consistente di norarmano, perlolirina, armolo, cordisinine tetraidroarmina, 6-metossiarmalano, armalano, armalina, armalolo, diidro- β -carboline (DH β C),
5 tetraidro- β -carbolina (TH β C), metil-tetraidro- β -carbolina MTH β C, pinolina, 1-triclorometil-1,2,3,4-tetraidro-b-carbolina (TaClo), 6-metossitetraidroarmalano, etil β -carbolin-3-carbossilato (β CCE), β -carbolin-3-carbossilato (β CCM), manzamina A, manzamina X, 6-deossimanzamina X, manzamina Y, 8-idrossimanzamina A, 8-metossimanzamina A, 6-
10 idrossimanzamina A, 3,4-diidromanzamina A, ent-8-idrossimanzamina A, ent-manzamina F, neo-kauluamina, xestomanzamina B, irtioerectine A, gesashidina A, plakortamine A, plakortamine B, lucartamidi D, plakortamine C, eudistomidine, trectandramina o fascaplisina e/o sali, derivati, idrato o solvato e/o combinazioni relative.
- 15 8. Composizione secondo la rivendicazione 7, in cui l' almeno un MAOI è selezionato tra norarmano, perlolirina, armolo, cordisinine tetraidroarmina e/o sali, derivati, idrato, o solvato e/o combinazioni relative.
- 20 9. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 7 a 8, in cui il rapporto molare tra l' almeno un composto triptamminico non allucinogeno di formula I e/o formula II secondo la rivendicazione 1 e l' almeno un composto MAOI, è compreso tra circa 10 : 1 e circa 1 : 10, preferibilmente compreso tra circa 100 : 1 e circa 1 : 100, più preferibilmente compreso tra
25 circa 1.000 : 1 e circa 1 : 1.000 e inoltre più preferibilmente compreso tra 10.000 : 1 e circa 1 : 10.000.
- 30 10. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 6 a 9, comprendente inoltre almeno un antiossidante selezionato tra carotenoidi, preferibilmente selezionato tra carotenoidi ottenuti mediante estrazione vegetale e/o fermentazione microbica.

11. Composizione secondo la rivendicazione 10, in cui l'almeno un antiossidante selezionato tra carotenoidi è α -carotene, β -carotene, licopene, astaxantina e/o zeaxantina.

5

12. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 6 a 11, per uso nel trattamento di fibromialgia, dolore neuropatico cronico indotto da lesione del midollo spinale, dolore neuropatico associato a neuropatia periferica diabetica, nevralgia post-erpetica, dolore muscoloscheletrico cronico e/o una malattia infiammatoria indotta da TNF- α .

10

13. Composizione secondo la rivendicazione 12, in cui la malattia infiammatoria indotta da TNF- α è selezionata tra artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, morbo di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi a placche, idrosadenite suppurativa e/o uveite.

15

IL MANDATARIOD.ssa Claudia Finetti
(Albo iscr. n. 1211 B)