



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 060**

51 Int. Cl.:

**A61Q 17/04** (2006.01)

**C07D 209/16** (2006.01)

**A61K 31/404** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 209/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03022092 .5**

96 Fecha de presentación : **02.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1408032**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

54

Título: **Producto de acoplamiento entre la triptamina y un alfa-amino-ácido, y su aplicación en el campo de la neurocosmética.**

30

Prioridad: **04.10.2002 MC 2488**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.06.2011**

73

Titular/es: **EXSYMOL S.A.M.**  
**4 avenue Prince Hereditaire Albert**  
**98000 Monte Carlo, MC**

72

Inventor/es: **Seguin, Marie-Christine**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 060 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

Producto de acoplamiento entre la triptamina y un alfa-amino-ácido, y su aplicación en el campo de la neurocosmética.

5 La invención presente trata de una familia de pseudodipéptidos, productos del acoplamiento entre la triptamina, que es una amina primaria del índole y una selección de alfa-amino-ácidos.

10 El objeto de la invención también concierne el proceso de preparación de los productos así como sus aplicaciones como sustancias activas en el sistema nervioso cutáneo.

15 Las interacciones entre el sistema nervioso y las células cutáneas, tanto en los aspectos anatómicos que funcionales, son numerosas y ahora bien establecidas. Además, esta reciente comprensión ha abierto las puertas a nuevos campos de actividad, particularmente en cosmética, llamada "neurocosmética" este describe cualquier acción que apunta a actuar en tales interacciones, y por consiguiente, apunta para remediar cualquiera alteración o desorden cosmético cutáneo inherente.

20 La piel es de hecho un órgano particularmente innervado. La innervación es densa y fina en las capas dérmicas, pero también hasta las capas más superficiales localizadas en la epidermis, salvo en el estrato córneo. Nuestro sistema sensorial como tacto, dolor, comezón, temperatura, presión, etc es notablemente basada en esta innervación.

25 Las conexiones entre nervios y piel son así muy ligadas, se caracterizan, además de los contactos físicos, por un intercambio permanente de información entre las células nerviosas y las células cutáneas. Los mecanismos que inducen esta comunicación llamada "neurogénica" son ahora conocidos.

30 Estos intercambios son en primer lugar el resultado de sustancias biológicamente activas llamadas neuromediadores (Lotti T. y col., J. Am. Acad. Dermatol. (1995), vol.33, pp.482-496). La mayoría de estos vectores químicos de la información nerviosa encontrados dentro de la dermis y la epidermis es de origen peptídico: sustancia P, neuropéptido Y, calcitonina gen relacionado péptido o CGRP, etc.... Pero otros pertenecen al grupo de catecolaminas con sobre todo la adrenalina y la acetilcolina.

35 Además, estos intercambios también son el resultado de la existencia de receptores específicos de neuromediadores en la superficie de las células de la piel, nerviosas o no. Cuando estos receptores son activados por los neuromediadores, van a modular las propiedades de las células cutáneas, tanto las epidérmicas (queratinocitos, melanocitos, las células de Langerhans) y que las dérmicas (fibroblastos, células endoteliales).

40 Generalmente hablando, es ahora claramente aceptado una fuerte implicación del sistema nervioso en los metabolismos cutáneos.

45 Todas las funciones principales de la piel, como la inmunidad, la defensa del organismo contra los efectos perjudiciales del medio externo, la diferenciación y proliferación celular, la pigmentación, pueden actualmente modularse e igualmente ser controladas por el sistema nervioso (L. Misery, International Journal of Cosmetic Sciences (2002), vol.24, pp.111-116).

50 Al nivel de la piel y de su papel dentro de los mecanismos inmune, por ejemplo, una alteración del sistema nervioso cutáneo, después de una agresión localizada con un cuerpo extraño se produce una reacción inflamatoria anormal. De hecho, neuropéptidos cutáneos secretados por las terminaciones nerviosas participan a los mecanismos de esta reacción inflamatoria actuando sobre los receptores localizados en las membranas de las células inmune (linfocitos, macrófagos) y/o en las células cutáneas (queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células de Langerhans) para liberar citoquinas, sustancias necesarias, según su tipo, a la inducción, el mantenimiento o la reducción del estado inflamatorio. El neuropéptido 'sustancia P' es descrito así como un activador de la síntesis de citoquinas (IL-1 o TNF-alfa) (Ansel J.C y col., Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceeding (1997), vol.2, pp.23-26).

55 Un otro neuropéptido, el CGRP o 'calcitonina gen-relacionado péptido', es considerado más como un estimulante de la proliferación de queratinocitos (Takahashi K. y col., J. Invest. Dermatol. (1993), vol.101, pp.646-651).

60 Por consiguiente, se percibe hoy todo el interés de intervenir sobre las células nerviosas en biología cutánea. Las aplicaciones potenciales de esta implicación son por consiguiente numerosas en cosmetología. Se proponen nuevas perspectivas particularmente en el tratamiento de ciertas alteraciones de la piel, como la neurodegeneración cutánea, los fenómenos inflamatorios y de irritación, problemas de desquamación, el envejecimiento y la resequedad cutánea, la cicatrización, dermatosis de la cara, sudor excesivo etc (L. Misery, International Journal of Cosmetic Sciences de (2002), vol.24, pp.111-116, y referencias citadas).

65 El solicitante ha considerado un enfoque que apunta para actuar en algunas funciones biológicas de la piel que involucran el sistema nervioso, pero de manera local exclusivamente, por consiguiente, solo las terminaciones nerviosas de la piel, y no, como numerosas aplicaciones terapéuticas sobre el sistema nervioso central. Tampoco es considerado en absoluto una acción a nivel cerebral acompañada de una repercusión cutáneo.

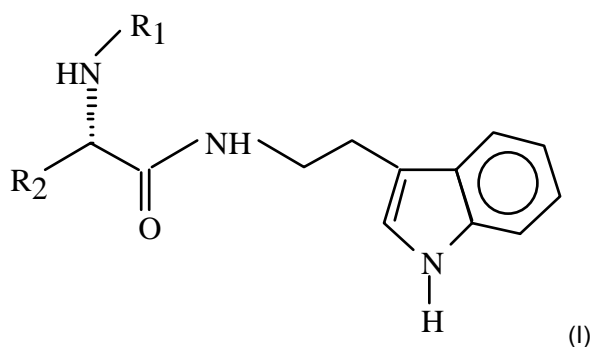
70 Para ese propósito, el solicitante se decidió por el uso de un tipo de ingrediente activo, conveniente en cosmética, con una estructura cercana de las sustancias neurogénicas naturales identificadas por gobernar las interacciones entre las terminaciones nerviosas y las células cutáneas, y capaz de interferir sobre estas comunicaciones nerviosas cutáneas.

El solicitante también ha considerado un desorden cosmético inducido por una situación de estrés o de privación del factor de crecimiento, expuesto y detallado de ahora en adelante en la descripción de la invención.

Así, por analogía con neuromediadores encontrados en la piel, y más específicamente con neuropéptidos, el solicitante escogió una estructura de naturaleza peptídica o similar. Para esto, escogió un panel de alfa-aminoácidos naturales propicios para constituir un neuropéptido. Entre este panel, el solicitante seleccionó un tipo de aminoácidos con cadena lateral polar o apolar, con comportamiento quelante de metales y con actividad antioxidante (Ahmad M. M. y col., JAOCS (1993), vol. 80, pp.837-840), (Gopala Krishna A. G. y col., JAOCS (1994), vol.71, pp.645-647), (Popov I. y col., Luminescence (1999), vol.14, pp.169-174), debido a la naturaleza oxidativa de numerosos estrés que son responsables de alteraciones cutáneas y de los resultados obtenidos por el solicitante con ciertos aminoácidos de esta selección en la puesta en evidencia de propiedades neurocosméticas.

Al final, con el fin de dirigir el activo hacia la célula nerviosa, el solicitante también ha seleccionado subsecuentemente la presencia de un grupo índole ya que hay en la superficie de las células nerviosas, algunos receptores de la membrana que son hoy conocidos que presentan una afinidad para este tipo de grupo molecular.

El propósito de la invención es por consiguiente una familia de pseudodipéptidos que son el resultado del acoplamiento entre la triptamina, que es una amina primaria con un núcleo índole, y una selección de alfa-aminoácidos, estos pseudodipéptidos tienen la fórmula general siguiente (I) :



en la cual:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un radical acilo o alquiloxicarbonilo, R2 representa la cadena lateral de un alfa-aminoácido escogido entre el ácido L-glutámico, L-arginina, L-metionina, L-histidina, L-triptofano, L-tirosina.

Hay que mencionar que cuando R1 representa un radical acilo o aciloxi que son sustituyentes biodegradables que pueden ser hidrolizados *in vivo*, los derivados correspondientes constituyen formas precursoras de los pseudodipéptidos deseados, con un carácter lipofílico propio para facilitar su penetración cutánea, y así para mejorar su bio-disponibilidad después de la aplicación tópica de dicho pseudopéptido.

De manera ventajosa, citaremos los pseudodipéptidos alfa-L-glutamiltriptamina, L-metioniltriptamina y L-triptofaniltriptamina, siendo el ejemplo preferido el alfa-L-glutamiltriptamina.

En el caso del pseudodipéptido alfa-L-glutamiltriptamina, la invención también concierne un análogo que tiene las mismas propiedades de este último, y resulta de la conversión del radical glutámico en radical piroglutámico por medio de una ciclización intramolecular muy conocida del estado de la técnica (Burstein Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1976), vol.73, pp.2604-2608) y del profesional experimentado, como medicamento destinado a reducir el proceso de neurodegeneración cutánea por tratamiento local.

Otra realización preferida de la invención es el pseudodipéptido que tiene la fórmula general (I) en la cual R1 representa un radical acetilo o ter-butiloicarbonilo, y R2 representa la cadena lateral de un alfa-aminoácido escogido entre el ácido L-glutámico, la L-metionina y el L-triptofano.

Hasta hoy día, y del conocimiento del solicitante, las estructuras pedidas por el solicitante son nuevas ya que no han sido nunca descritas. El estado anterior de la técnica revela cierto algunas estructuras similares, particularmente en las solicitudes EP-A-1020179 y WO 94/19325, pero nunca con los propósitos mencionados anteriormente ni del enfoque considerado.

La literatura divulga un cierto número de derivados aminoacilo de una amina llamada "biogénica", ya que es sintetizada en el organismo, con un carácter indólico: la serotonina o 5-hidroxitriptamina. Esta amina primaria que proviene de la hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial triptofano es a la vez un mediador químico en el sistema nervioso central y una neurohormona secretada en la circulación sanguínea y urinaria (Vigy M., Conc. Med. (1969), vol.14, pp.2865-2868). Esta amina está envuelta en varios campos (Hindle A.T., Br. J. Anaesth. (1994), vol.73, pp.395-407) y más específicamente en el mecanismo de varios problemas psiquiátricos (depresión nerviosa,

esquizofrenia, ansiedad, etc) así como en algunas patologías neurológicas como la enfermedad de Alzheimer o la migraña.

Para disminuir el neurotoxicidad asociada a su uso farmacológico pero también a la multiplicidad de sus efectos, algunos residuos aminoácidos se han conjugado a la serotonina o a su análogo metoxilado. Se han descrito la síntesis de L-Gly-5-hidroxitriptamina, beta-L-Ala-5-hidroxitriptamina, gamma-L-aminobutiril-5-hidroxitriptamina, L-Met-5-hidroxitriptamina, alpha-L-Glu-5-hidroxitriptamina, L-Cyst-5-hidroxitriptamina (Suvorov N.N. y col., Bioorg. Khim. (1976), vol.2, pp.729-736), de L-Gly-5-metoxitriptamina, alpha-L-Ala-5-metoxitriptamina, beta-L-Ala-5-metoxitriptamina, gamma-L-Glu-5-metoxitriptamina, L-Arg-5-metoxitriptamina, L-Val-5-metoxitriptamina, L-Met-5-metoxitriptamina, L-Trp-5-metoxitriptamina, L-Cyst-5-metoxitriptamina (Popova G. V. y col., Tr. Mosk. Khim. Tekhnol. Inst. im D I Mendeleeva (1977), vol.94, pp.84-98), la síntesis del alpha-L-Glu-5-metoxitriptamina (Popova G.V. y col., Zh. Obshch. Khim. (1979), vol.49, pp.1418-1424). En los compuestos anteriores, y en los siguientes, los residuos aminoácidos involucrados en el enlace con la amina primaria son representados por su código de tres letras, según la nomenclatura siguiente :

Glyglicina  
Alaalanina  
Metmetionina  
Gluácido glutámico  
Argarginina  
Valvalina  
Trriptophano  
Cystcisteína

La patente SU 296409 concierne la preparación de derivados peptídicos de la serotonina y del 5-metoxitriptamina. El documento describe las propiedades radioprotectoras para todas esas estructuras.

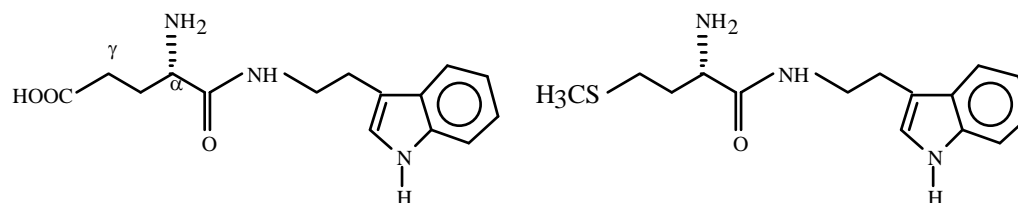
El alfa-metilriptamina también es un otro análogo de la serotonina conocido desde hace mucho tiempo. Médicamente estudiado como un anti-depresor potencial (Mashkovskii M.D. y col., Psikiatr. (1963), n°1, pp.72. Fué comercializado en los años sesenta en URSS bajo el nombre de Indopan y demandaban, además de una actividad anti-depresiva, una acción estimulante en el sistema nervioso central con especialmente una estimulación de la actividad de motor así como la excitabilidad de los reflejos. Pero siempre con el objetivo de modular las propiedades indeseables del alfa-metilriptamina, se ha introducido un residuo aminoácido sobre la cadena lateral de la amina, específicamente el ácido glutámico (Vigdorichik M. M. y col., Pharm. Chem. J. (1977), vol.11, pp.305-309). Las propiedades farmacológicas del alfa-L-glutamil-DL-alfa-metilriptamina resultante fueron comparadas entonces con el Indopan®.

El homólogo glutámico alfa-etilado fué también sintetizado (Bulatova N.N. y col., Khim. Granja. Zh. (1968), vol.2, pp.6-9), y su acción en el sistema nervioso central se comparó a la del alfa-L-glutamil-DL-alfa-metilriptamina.

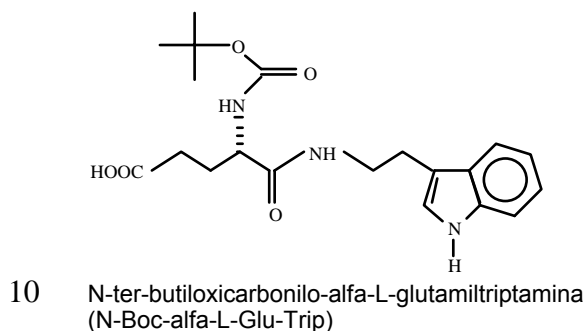
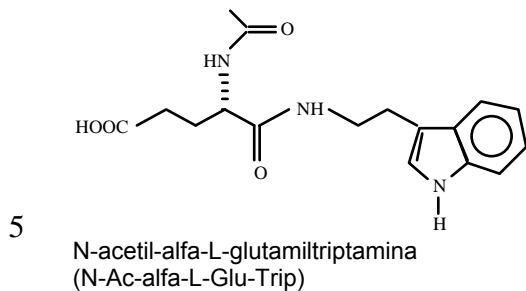
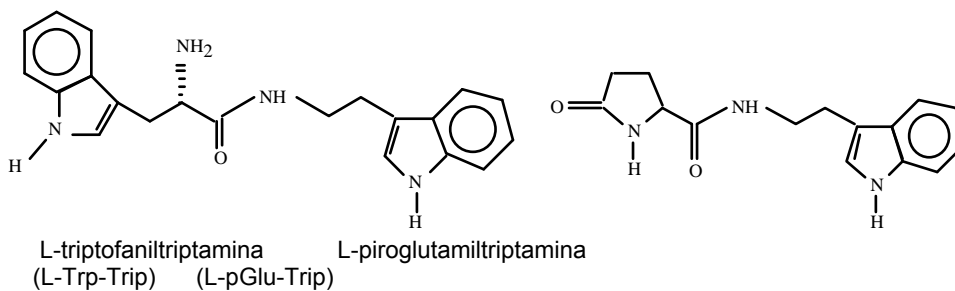
El solicitante no se sitúa de ninguna manera en el contexto del arte anterior, a saber una acción directa sobre el sistema nervioso central, ni en la situación de una mejora de las propiedades farmacológicas de las indolaminas de la serotonina o alfa-metilriptamina por una tolerancia mejor y un efecto más largo. Con un enfoque totalmente diferente, el solicitante consideró la síntesis de una sustancia activa capaz, de acuerdo a su analogía estructural con neuromediadores cutáneos, de desplegar una afinidad por los receptores de las células nerviosas y cutáneas para inducir ciertas propiedades neurocosméticas, descritas más adelante con la presentación de los ejemplos.

En el estado de la técnica, hay que notar igualmente la identificación de glutamilaminas, incluso la glutamilriptamina que ha sido nombrada en el molusco marino *Aplysia californica*. En todos los casos, se han sólo aislado y luego químicamente reproducido que derivados glutámico conjugados en posición gamma con las aminas triptamina, hidroxitriptamina, dopamina, octopamina, tiramina y fenyletilamina (Mc Caman M.W. y col., J. Neurochem. (1985), vol.45, 1828-1835). La etapa de gamma-glutamilación de las dichas aminas se supone que inactivan estas últimas.

Entre los productos que tienen la fórmula general (I), los ejemplos siguientes constituyen una lista no-restrictiva de los pseudodipéptidos según la invención:



alfa-L-glutamiltriptamina L-metioniltriptamina  
(alfa-L-Glu-Trip) (L-Met-Trip)



15 La presente invención también concierne además un proceso químico desarrollado para la preparación de los pseudodipéptidos objetos de la invención. Tiene consecutivamente las etapas siguientes :

La primera etapa consiste en proteger la función alfa-amino del L-aminoácido con un radical acilo o aciloxi, preferentemente con los radicales acetilo o ter-butiloxicarbonilo.

20 En el caso del ácido glutámico, la etapa de protección de la función alfa-amino es seguida inmediatamente por una etapa de esterificación de la función gamma-carboxílica con un radical alquilo, preferentemente con el radical ter-butilo.

25 La segunda etapa del proceso consiste a acoplar el L-aminoácido N-prottegido y, en el caso del ácido de L-glutámico, gamma-O-esterificado, a la triptamina. Este acoplamiento se efectúa ya sea directamente con cualquier agente de acoplamiento clásico, preferentemente el N, N'-diciclohexilcarbodiimida, o vía la activación antes o *in situ* de la función alfa-carboxílica del aminoácido N-prottegido por acción de un activador clásico, preferentemente el hidroxibenzotriazol. La expresión "Clásico" significa un agente muy conocido de la persona experimentada en el arte.

30 Optativamente, en una tercera etapa, según el pseudodipéptido buscado, el grupo N-protector del pseudodipéptido resultante de la etapa mencionada anteriormente es eliminado, ventajosamente por acidólisis y preferentemente con una solución acuosa de ácido clorhídrico.

35 La invención también tiene como propósito, las composiciones neurocosméticas que contienen, como sustancia activa, un pseudodipéptido que tiene la fórmula general (I) en combinación con uno o algunos excipientes cosméticamente apropiados.

Un último propósito de la invención, busca el uso neurocosmético de los pseudodipéptidos según la invención. Esto resulta de las propiedades presentadas más abajo que demuestran la capacidad de los dichos pseudodipéptidos a interactuar con células nerviosas cutáneas.

40 El solicitante ha así demostrado el uso de los pseudodipéptidos según la invención sucesivamente como agentes neurocosméticos que presentan un efecto citoprotector, alternativamente designado como neuroprotector, hacia las células nerviosas cutáneas que son sometidas a una radiación ultra-violeta, como agente neurocosmético destinado a retardar los procesos de neurodegeneración, como agente neurocosmético destinado para luchar contra la inflamación neurogénica, y como agente neurocosmético capaz de estimular las células inmunes cutáneas.

45

El modelo celular escogido por el solicitante en todas sus experimentaciones *in vitro* ha sido una línea celular de « pheochromocytomal » de origen murina, llamada "PC 12", y normalmente aceptada para los estudios neurobiológicos y neuroquímicos en células nerviosas (Greene L.A. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1976), vol.73, pp.2424-2428), y en particular sobre las neuronas periféricas que inervan la piel (Keilbaugh S.A., Biochem. Pharm. (1997), vol.53, pp.1485-1492).

La línea PC 12 se usó después de su diferenciación según un método descrito en la literatura (Greene L.A. y col. en 'Culturing Nerve Cells' (1991), MIT Press, Cambridge, MA, pp.207-225).

Las experiencias siguientes ilustran las propiedades o efectos antedichos.

Prueba 1 : Efecto citoprotector del alfa-L-glutamitriptamina, del L-metionitriptamina y del L-triptofanitriptamina en células PC 12 sometidas a un estrés UV-B. Comparación con un antioxidante de la referencia.

Un estrés UV-B citotóxico es aplicado en el modelo de células nerviosas (285 nm ± 5; 500 mJ/cm<sup>2</sup>), en ausencia y después en la presencia del ingrediente activo, sucesivamente el alfa-L-glutamitriptamina (Glu-Trip), L-metionitriptamina (Met-Trip) y L-triptofanitriptamina (Trp-Trip).

La muerte celular es evaluada después por la medida de la actividad láctico-deshidrogenasa (LDH) en el medio de cultivo. Esta actividad es proporcional a la lisis celular que sigue la muerte celular.

Los resultados se expresan en % de protección y es dado por la proporción de la actividad de la LDH según la ecuación siguiente :

$$\text{protección \%} = \frac{\text{LDH}_{\text{células tratadas}} - \text{LDH}_{\text{células de referencia no tratadas}}}{\text{LDH}_{\text{células de referencia no tratadas}}} * 100$$

Los resultados se comparan a los obtenidos con un antioxidante de referencia, la vitamina E (vit. E).

La validez de la prueba es verificada por la medida de la actividad de la LDH en el medio de cultivo de células no estresadas (control negativo). Los valores que figuran en las tablas de abajo son valores medios obtenidos de seis medidas.

RESULTADOS :

	Glu-Trip (1.72 mM)	Glu-Trip (0.86 mM)	Glu-Trip (0.43 mM)	Glu-Trip (0.1 mM)	Glu-Trip (0.05 mM)	Vit. E (2 mM)
% de protección	69	61	48	39	26	34

	Met-Trip (1.91 mM)	Met-Trip (0.85 mM)	Met-Trip (0.48 mM)	Met-Trip (0.1 mM)	Met-Trip (0.05 mM)	Vit. E (2 mM)
% de protección	65	53	42	32	20	34

	Trp-Trip (1.80 mM)	Trp-Trip (0.85 mM)	Trp-Trip (0.45 mM)	Trp-Trip (0.1 mM)	Trp-Trip (0.05 mM)	Vit. E (2 mM)
% de protección	66	58	45	35	22	34

Prueba 2 : efecto anti-envejecimiento del alfa-L-glutamitriptamina, del L-metionitriptamina y del L-triptofanitriptamina sobre el retardamiento del proceso de neurodegenerescencia de las células PC 12 sometidas a una privación de suero.

Una privación de suero se aplica a las células PC 12 con el fin de reproducir los efectos del envejecimiento. El proceso de neurodegenerescencia se sigue, en la ausencia y luego en la presencia del ingrediente activo, sucesivamente alfa-L-glutamitriptamina (Glu-Trip), L-metionitriptamina (Met-Trip) y L-triptofanitriptamina (Trp-Trip), por una medida cinética de la liberación en el medio de cultivo de la enzima láctico-deshidrogenasa (LDH).

Los resultados se expresan en proporción de supervivencia relativa, dada por la relación de las actividades LDH según la ecuación siguiente :

$$\% \text{ supervivencia} = \frac{\text{LDH}_{\text{células envejecidas tratadas}} - \text{LDH}_{\text{células de ref. no tratadas}}}{\text{LDH}_{\text{células de referencia no tratadas}}} * 100$$

Los valores que figuran en la tabla siguiente son valores medios obtenidos de seis medidas después de una suspensión del suero de nueve días.

RESULTADOS :

5

	Glu-Trip (0.86 mM)	Glu-Trip (0.43 mM)	Glu-Trip (0.1 mM)
mejora del tiempo de supervivencia(%)	+33	+19	+19

	Met-Trip (0.85 mM)	Met-Trip (0.48 mM)	Met-Trip (0.1 mM)
mejora del tiempo de supervivencia(%)	+28	+15	+12

	Trp-Trip (0.85 mM)	Trp-Trip (0.45 mM)	Trp-Trip (0.1 mM)
mejora del tiempo de supervivencia(%)	+30	+20	+17

10 Prueba 3 : efecto anti-inflamatorio del alfa-L-glutamitriptamina, del L-metionitriptamina y del L-triptofanitriptamina en células PC 12 sometidas a un estrés pro-inflamatorio. Comparación con dos referencias (PC 12): la primera no estresada, y la segunda estresada pero no tratada.

15 Un estrés UV-B pro-inflamatorio es aplicado sobre las células PC 12 (285 nm ± 5; 150 mJ/cm<sup>2</sup>), en ausencia y luego en la presencia del ingrediente activo, sucesivamente alfa-L-glutamitriptamina (Glu-Trip), L-metionitriptamina (Met-Trip) y L-triptofanitriptamina (Trp-Trip).

La repuesta inflamatoria neurogénica es evaluada por la medida de la concentración de interleuquina-6 pro-inflamatoria (IL-6) que es producida por las células PC 12.

20 RESULTADOS :

	referencia irradiada	no tratada	Glu-Trip (0.86 mM)	Glu-Trip (0.43 mM)	Glu-Trip (0.1 mM)	referencia irradiada	no tratada
tasa de IL-6 producida (pg/ml)	0		70	180	240	400	

	referencia irradiada	no tratada	Met-Trip (0.85 mM)	Met-Trip (0.48 mM)	Met-Trip (0.1 mM)	referencia irradiada	no tratada
tasa de IL-6 producida (pg/ml)	0		85	210	290	400	

	referencia irradiada	no tratada	Trp-Trip (0,85 mM)	Trp-Trip (0,45 mM)	Trp-Trip (0,1 mM)	referencia irradiada	no tratada
tasa de IL-6 producida (pg/ml)	0		100	210	305	400	

25 Prueba 4 : Estimulación del sistema neuro inmuno-cutáneo con alfa-L-glutamitriptamina, L-metionitriptamina o L-triptofanitriptamina. Comparación con dos referencias.

30 Las células PC 12, diferenciadas según un protocolo especial para evitar artefactos, quiere decir, después de una privación breve de factores de crecimiento y diferenciación, son puestas en presencia de concentraciones variables de pseudopéptido, sucesivamente alfa-L-glutamitriptamina (Glu-Trip), L-metionitriptamina (Met-Trip) y L-triptofanitriptamina (Trp-Trip).

35 Después de cinco días de incubación, los sobrenadantes celulares que contienen los neuromediadores y otras secreciones, son recogidos e introducidos en el cultivo de células inmunes (monocitos), línea THP-1.

El efecto sobre el sistema neuro inmuno-cutáneo es observado midiendo la proporción de interleuquina IL-1β producida por los monocitos en repuesta a la adición de los sobrenadantes celulares que vienen del cultivo de las células PC 12.

40 Los resultados son comparados a dos las referencias: la primera con células inmunes sin el sobrenadante, la segunda con células inmunes con sobrenadante pero no tratadas.

RESULTADOS :

	THP-1 sin sobrena.	THP-1 + sobren. + Glu- Trip (0,43 mM)	THP-1 + sobren. + Glu- Trip (0,1 mM)	THP-1 + sobren. + Glu- Trip (0,05 mM)	THP-1 + sobren. no tratado
tasa de IL-1□ producida (pg/ml)	0	90	63	45	40

	THP-1 sin sobrena.	THP-1 + sobren. + Met- Trip (0,48 mM)	THP-1 + sobren. + Met- Trip (0,1 mM)	THP-1 + sobren. + Met- Trip (0,05 mM)	THP-1 + sobren. no tratado
tasa de IL-1□ producida (pg/ml)	0	85	55	42	40

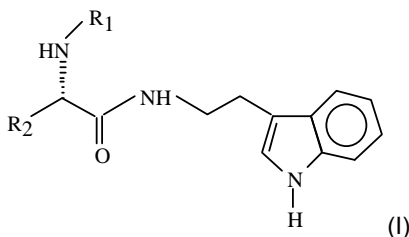
5

	THP-1 sin sobrena.	THP-1 + sobren. + Trp- Trip (0,45 mM)	THP-1 + sobren. + Trp- Trip (0,1 mM)	THP-1 + sobren. + Trp- Trip (0,05 mM)	THP-1 + sobren. no tratado
tasa de IL-1□ producida (pg/ml)	0	92	60	44	40



## REIVINDICACIONES

1. Seudodipéptido caracterizado en que tiene la fórmula general siguiente (I) :



en la cual:

- 10 R1 representa a un átomo de hidrógeno, un radical acilo o alquilo carbonilo, R2 representa la cadena lateral del un alfa-aminoácido escogido entre el ácido de L-glutámico, la L-arginina, la L-metionina, la L-histidina, el L-triptofano, la L-tirosina.
- 15 2. Seudodipéptido según la reivindicación 1, caracterizada en que se trata del alfa-L-glutamiltriptamina, del L-metioniltriptamina y del L-triptofaniltriptamina.
3. Seudodipéptido según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que es el alfa-L-glutamiltriptamina.
- 20 4. Seudodipéptido según la reivindicación 1, caracterizado en que R1 representan a un radical acetilo o ter-butilo carbonilo, y R2 representa la cadena lateral de un alfa-aminoácido escogido entre el ácido de L-glutámico, la L-metionina y el L-triptofano.
- 25 5. El proceso químico para la preparación del pseudodipéptido según una de las reivindicaciones 1 a 4, los dichos procesos comprenden las etapas siguientes:  
 a) protección de la función alfa-amino del L-aminoácido con un radical acilo o alquilo carbonilo,  
 b) acoplamiento del L-aminoácido N-protector a la triptamina,  
 c) eliminación o no del grupo N-protector según el pseudodipéptido buscado.
- 30 6. El proceso según la reivindicación 5 en la cual el L-aminoácido es el ácido glutámico y en la cual la etapa a) es seguida antes de la etapa b) con una etapa de esterificación de la función gamma-carboxílica con un radical alquilo.
7. El proceso según la reivindicación 5 en la cual los grupos N-protectores son escogidos entre los radicales acetilo o ter-butilo carbonilo.
- 35 8. Composición neurocosmética caracterizada en que contiene un pseudodipéptido de fórmula general (I) tal que fue definido según una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o algunos excipientes cosméticamente apropiados.
- 40 9. Uso de un pseudodipéptido según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento que presenta un efecto citoprotector hacia las células nerviosas cutáneas sometidas a una radiación de ultra-violeta.
10. Uso de un pseudodipéptido según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento destinado a reducir el proceso de neurodegeneración cutánea por tratamiento local.
- 45 11. Uso de un pseudodipéptido según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento destinado para luchar contra la inflamación neurogénica por tratamiento local.
12. Uso de un pseudodipéptido según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento capaz de estimular las células inmunes cutáneas.
- 50 13. Uso de un análogo del pseudodipéptido alfa-L-glutamiltriptamina resultado de la ciclización intramolecular del radical glutámico en un radical piroglutámico para la fabricación de un medicamento destinado a reducir el proceso de neurodegeneración cutánea por tratamiento local.