

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 901**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2013 PCT/EP2013/057656**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153191**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2013 E 13718527 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2836193**

54 Título: **Compuestos que inhiben la excitosis neuronal (II)**

30 Prioridad:

13.04.2012 EP 12382144
29.05.2012 US 201261652647 P
27.07.2012 EP 12382303
28.12.2012 US 201261746888 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2018

73 Titular/es:

LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS, INC.
(100.0%)
9911 Brecksville Road
Cleveland, OH 44141-3247, US

72 Inventor/es:

FERRER MONTIEL, ANTONIO;
FERNÁNDEZ BALLESTER, GREGORIO;
GARCÍA ANTÓN, JOSÉ MARÍA;
CARREÑO SERRAÏMA, CRISTINA;
ALMIÑANA DOMÉNECH, NÚRIA y
DELGADO GONZÁLEZ, RAQUEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 660 901 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

Compuestos que inhiben la exocitosis neuronal (II)

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la exocitosis neuronal y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen estos compuestos útiles en el tratamiento de las afecciones, trastornos y/o enfermedades que requieren la inhibición de la exocitosis neuronal, tales como espasticidad muscular, dolor, inflamación, perspiración, asimetría y/o arrugas faciales, preferentemente las arrugas de expresión.

Antecedentes de la invención

10 Las toxinas botulínicas (también conocidas como neurotoxinas botulínicas) son neurotoxinas producidas por la bacteria grampositiva *Clostridium botulinum*. Actúan produciendo el parálisis de los músculos mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina en la terminal presináptica del axón de la unión neuromuscular (transmisión sináptica), impidiendo de esta forma la transmisión nerviosa y la contracción muscular. Los efectos paralizantes de los músculos de la toxina botulínica se han utilizado tanto para fines terapéuticos como para efectos cosméticos. La administración controlada de la toxina botulínica se ha utilizado para el tratamiento de un conjunto amplio de

15 condiciones, desórdenes y enfermedades, como por ejemplo desórdenes y enfermedades de la vejiga urinaria (EP 2273976 A2), eyaculación precoz (US 2011/052636 A1), priapismo (US 6776991 B2), úlceras y reflujo gastroesofágico (US 7238357 B2), desórdenes y enfermedades asociadas a hiper- e hipotiroidismo (US 6740321 B2), desórdenes y enfermedades hiperparatiroides primarias (US 6974793 B2), sudoración e hiperhidrosis (US 6974578 B2 y US 6683049 B2), desórdenes y enfermedades inflamatorias de los ojos US 7465458 B2 y US 7220422 B2), estrabismo (US 6841156), desórdenes y enfermedades del oído (US 6265379 B2 y US 6358926 B2), exceso de secreción de cerumen (US 2010/028385), desórdenes y enfermedades neuropsiquiátricas como Alzheimer, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión (US 7811587 B2), diversos desórdenes y enfermedades compulsivas como obsesiones, dermatilomanía, síndrome de Tourette, tricotilomanía (US 7393537 B2), parálisis cerebral (US 6939852 B2), desórdenes y enfermedades relacionados con la gonadotropina (WO 02/074327),

20 diversos cánceres (US 6139845 B2, US7838007 B2), neoplasmas (US 7709440 B2), diversos tipos de dolor incluyendo dolor de cabeza, migraña, fibromialgia, artritis o dolor neuropático entre otros (US 2010/266638, US 7811586 B2, US 7704524 B2, US 7704511 B2, US 7468189 B2, US 7255866 B2, US 7091176 B2, US 6887476 B2, US 6869610 B2, US 6838434 B2, US 6641820 B2, US 6623742 B2, US 6565870 B1, US 6500436 B1, US 6458365 B1, US 6423319 B1, US 6113915 A y US 5714468 A), inflamación neurogénica (US 6063768 B2),

30 diversos desórdenes y enfermedades del sistema nervioso autónomo como otitis y desórdenes sinusoidales (US 5766605 A), desórdenes y enfermedades del músculo liso (US 5437291 A), pinzamientos nerviosos (US 2003/0224019), epilepsia (US 7357934 B2), distonías (US 6872397 B2), temblores (US 6861058 B2), enfermedad de Parkinson (US 6620415 B2), mareos (US 7270287 B2), osteoporosis (WO 2011/038015), diversos desórdenes y enfermedades de la piel como callos, verrugas, úlceras y heridas en la piel (US 8048423 B2, US 2011/206731), psoriasis y dermatitis (US 5670484 A), hiperreactividad vascular y rosácea (WO 2010/114828), acné (WO 03/011333), crecimiento y mantenimiento del cabello (US 6299893 B1), arrugas faciales (US 7255865 B2), ptosis de las cejas y frente (US 2011/280978) o comisuras orales caídas (US 6358917 B1) entre otras.

40 Sin embargo, la toxicidad inherente a la toxina botulínica provoca que su administración, en un rango amplio de dosis, comporte efectos secundarios indeseados, tales como respuestas inmunogénicas, cefaleas, náuseas, parálisis o debilidad muscular, fallos respiratorios, e incluso en casos más extremos la muerte del sujeto tratado [FDA News, February 8, 2008, "FDA Notifies Public of Adverse Reactions Linked to Botox Use"; Coté, T.R. et al. "Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases" J. Amer. Acad. Derm. 2005, 53 (3), 407-415]. Estos efectos secundarios severos, junto con el elevado coste del tratamiento, limita seriamente la aplicación de la toxina botulínica con fines terapéuticos o

45 cosméticos, quedando relegada a aplicaciones crónicas y/o enfermedades para las que no existe tratamiento adecuado. Existe, por tanto, una necesidad imperiosa de desarrollar moléculas que imiten los efectos paralizantes de las toxinas botulínicas pero que estén dotadas de estructuras moleculares mucho más sencillas y estables, que no induzcan reacciones inmunes, y cuyo coste de producción sea económico. Las moléculas de naturaleza peptídica cumplen estas propiedades.

50 A nivel molecular, las toxinas botulínicas son proteasas que degradan las proteínas neuronales que están implicados en el mecanismo de la exocitosis activada por los iones calcio [G. Schiavo et al "Bases Moleculares del tétanos y del botulismo" Investigación y Ciencia 1996, 234, 46-55; Montecucco C. y Schiavo G. "Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins" Mol. Microbiol. 1994, 13, 1-8; Schiavo G. et al. "Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus" Ann. NY Acad. Sci. 1994, 710, 65-75]. Por ejemplo, la toxina botulínica A, la más usada en las clínicas para el tratamiento de la sintomatología de enfermedades espasmódicas y en cosmética debido a sus aplicaciones en la eliminación de las arrugas faciales y la asimetría facial, degrada la proteína neuronal SNAP-25. Esta proteína SNAP-25 desempeña un papel clave en la neurosecreción, ya que está implicada en la formación de un complejo proteico (conocido por el nombre de SNARE o complejo de fusión), que gestiona y controla la liberación de la acetilcolina acumulada en vesículas. El núcleo de este complejo de fusión está compuesto por las proteínas SNAP-25 y sintaxina, situadas en la membrana plasmática

60

presináptica, y la proteína sinaptobrevina de la familia de las proteínas VAMP, situada en la membrana plasmática vesicular [Calakos N. y Scheller R.H. "Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description" *Physiol. Rev.* 1996, 76, 1-29; Sutton R.B. et al. "Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4Å resolution" *Nature* 1998, 395, 347-353]. La función principal del complejo de fusión es acercar la vesícula cargada con el neurotransmisor (acetilcolina) ponerla en contacto con la membrana plasmática presináptica [Calakos N. and Scheller R.H. "Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description" *Physiol. Rev.* 1996, 76, 1-29; Sutton R.B. et al. "Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4Å resolution" *Nature* 1998, 395, 347-353]. De esta manera, en respuesta a un aumento en la concentración de calcio, la fusión de ambas membranas plasmáticas se verá favorecida, produciendo de este modo la liberación del neurotransmisor. Por lo tanto, este acoplamiento de vesículas y el complejo SNARE de proteína de fusión constituye un objetivo clave para el control de la neurosecreción. El truncamiento de cualquiera de las proteínas que forman el complejo de fusión impide su ensamblaje y, por lo tanto, inhibe la liberación de vesículas e inhibe la exocitosis neuronal.

En la técnica anterior se sabe que ciertos péptidos derivados de las secuencias de proteínas que forman el complejo SNARE son capaces de inhibir la exocitosis neuronal, tales como los péptidos derivados de los dominios amino y carboxi-terminal de la proteína SNAP-25 [Apland J.P. et al. "Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at an aplasia synapse" *J. Appl. Toxicol.* 1999, 19, Suppl.1: S23-S26; Mehta P.P. et al. "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca²⁺-dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 10471-10476; Ferrer-Montiel A.V. et al. "The 26-mer peptide released from cleavage by botulinum neurotoxin E inhibits vesicle docking" *FEBS Lett.* 1998, 435, 84-88; Gutierrez L.M. et al. "A peptide that mimics the carboxy-terminal domain of SNAP-25 blocks Ca²⁺-dependent exocytosis in chromaffin cells" *FEBS Lett.* 1995, 372, 39-43; Gutierrez L.M. et al. "A peptide that mimics the C-terminal sequence of SNAP-25 inhibits secretory vesicle docking in chromaffin cells" *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 2634-2639; Blanes-Mira C et al. "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP-25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" *J. Neurochem.* 2004, 88, 124-135], los péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de la sintaxina [Martin F. et al. "Inhibition of insulin release by synthetic peptides show that the H3 region at the C-terminal domain of syntaxin-1 is crucial for Ca²⁺-but not for guanosine 5'-[gamma-thio]triphosphate-induced secretion" *Biochem. J.* 1996, 320, 201-205], of the synaptobrevin [Cornille F. "Inhibition of neurotransmitter release by synthetic prolinerich peptides shows that the N-terminal domain of vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin is critical for neuro-exocytosis" *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 16826-16830], de la sinaptotagmina [Mehta P.P. et al. "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca²⁺-dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 10471-10476] y de la proteína esnapina [Ilardi J.M. et al. "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission" *Nat. Neurosci.* 1999, 2, 119-124]. Del mismo modo, también se han descrito péptidos sintéticos obtenidos por diseño racional o mediante la búsqueda en bibliotecas sintéticas que son capaces de inhibir la exocitosis neuronal al interferir en la formación del complejo SNARE [Blanes-Mira C. et al. "Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis form an α -helixconstrained combinatorial library" *Biochem J.* 2003, 375, 159-166].

La aplicación industrial de este tipo de compuestos se ha limitado. En el documento EP 2318033 A2 se describe el uso de péptidos derivados de SNAP-25 para el tratamiento del dolor y la inflamación, y el documento EP 1856139 A2 describe el uso de péptidos derivados de SNAP-25 químicamente modificada para aumentar su biodisponibilidad para el tratamiento de diferentes enfermedades para las cuales el tratamiento con la toxina botulínica ha demostrado eficacia, entre ellos el tratamiento de la hiperhidrosis. Del mismo modo, la industria cosmética ha realizado esfuerzos significativos para desarrollar compuestos que imitan la acción de las toxinas botulínicas con el uso en el tratamiento y la prevención de la formación de las arrugas de expresión [Blanes-Mira C. et al. "A synthetic hexapeptide (Argireline®) with anti-wrinkle activity" *Int. J. Cosmetic Sci.* 2002, 24, 303-310]. En particular, los péptidos derivados del fragmento amino terminal de la proteína SNAP-25 que tienen efectos anti-arrugas se describen en los documentos EP 1180524 A1 y EP 2123673 A1, la solicitud internacional WO 97/34620 también describe péptidos derivados de la secuencia de amino ácidos de la proteína SNAP-25, en particular de su región carboxi-terminal, o de la sinaptobrevina o la sintaxina capaces de inhibir la exocitosis neuronal, y la solicitud internacional WO 2011/048443 describe péptidos derivados de la subunidad c del componente de la membrana de la V -ATPasa capaz de inhibir la exocitosis neuronal a través de su unión a la sinaptobrevina y su aplicación potencial como tratamiento anti-arrugas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una alternativa a las necesidades existentes y comprende el descubrimiento de secuencias peptídicas no derivadas de la proteína SNAP-25 que son capaces de inhibir la exocitosis neuronal.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una alternativa al problema mencionado anteriormente. Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que la exocitosis neuronal puede ser inhibida por ciertos compuestos no derivados de la proteína SNAP-25 y que son una alternativa a los compuestos existentes en la técnica anterior. Estos compuestos son útiles para el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o que se previenen mediante la inhibición de la exocitosis neuronal.

Definiciones

Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención se incluyen los significados de algunos términos y expresiones tal como se utilizan en el contexto de la invención.

5 En el contexto de esta invención, se entiende por "piel" las capas que la comprenden, desde la capa superior o estrato córneo a la capa más inferior o hipodermis, ambos incluidos. Estas capas están compuestas por diferentes tipos de células, tales como queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, mastocitos, neuronas y/o adipocitos, entre otros. El término "piel" comprende también el cuero cabelludo.

10 El término "tratamiento", como se usa en el contexto de la presente memoria descriptiva, cuando no está acompañado de las calificaciones "cosmético, no terapéutico", significa la administración de un compuesto de acuerdo con la invención para aliviar o eliminar una enfermedad o trastorno o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados con esta enfermedad o trastorno. El término "tratamiento" también abarca la capacidad para aliviar o eliminar las consecuencias fisiológicas de la enfermedad o trastorno.

15 Cuando el término "tratamiento" se acompaña de las calificaciones "cosmético, no terapéutico" se refieren a la aplicación del compuesto a la piel, el cabello y/o las membranas mucosas, en particular, con el objetivo de mejorar las cualidades cosméticas de la piel, el pelo y/o las membranas mucosas, tales como y no limitados a ellos, su nivel de hidratación, elasticidad, firmeza, brillo, tono o textura, entre otros. El término "cuidado" en esta invención se refiere al mantenimiento de las cualidades de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas. Estas cualidades están sujetas a mejoras y se mantienen mediante un tratamiento y/o cuidado cosmético de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas, tanto en sujetos sanos, como en aquellos que presentan enfermedades y/o trastornos de la piel y/o las membranas mucosas, tales como, entre otras, úlceras y lesiones en la piel, psoriasis, dermatitis, acné o rosácea, entre otras.

El término "prevención", como se usa en esta invención, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención para prevenir, retrasar o impedir la aparición o el desarrollo de una enfermedad o trastorno antes de su aparición.

25 En el contexto de esta invención, el término "envejecimiento" se refiere a los cambios experimentados por la piel con la edad (cronoenvejecimiento) o por medio de la exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a las condiciones climáticas ambientales extremas de frío o viento, contaminantes químicos o contaminantes, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles a través del tacto, como, entre otros, el desarrollo de alteraciones en la piel tales como arrugas, líneas finas, líneas de expresión, estrías, arrugas, irregularidades o rugosidad, aumento del tamaño de los poros, pérdida de hidratación, pérdida de elasticidad, pérdida de firmeza, pérdida de la suavidad, de la pérdida de la capacidad para recuperarse de la deformación, pérdida de elasticidad, flacidez de la piel, como las mejillas hundidas, la aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de un doble mentón, entre otros, cambios en el color de la piel, tales como marcas, rojeces, bolsas o la aparición de zonas hiperpigmentadas tales como manchas de la edad o pecas entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, pérdida de cabello, piel de naranja, pérdida de la estructura del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la aparición de arañas vasculares o telangiectasias) o de los tejidos cercanos a la piel, entre otros. El término "fotoenvejecimiento" agrupa al conjunto de procesos debidos a la exposición prolongada de la piel a la radiación ultravioleta que se traducen en el envejecimiento prematuro de la piel y presenta las mismas características físicas que el envejecimiento, tales como, entre otros, flacidez, descolgamiento, cambios en el color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anormal y/o excesiva. La suma de varios factores ambientales, tales como la exposición al humo del tabaco, la exposición a la contaminación, y las condiciones climáticas tales como el frío y/o el viento, también contribuye al envejecimiento de la piel.

En esta descripción, las abreviaturas usadas para los aminoácidos siguen las recomendaciones de la Comisión Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB de 1983 especificadas en *Eur. J. Biochem.*, (1984), 138, 937.

45 Así, por ejemplo, Phe representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_5\text{H}_6)\text{-COOH}$, Phe- representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_5\text{H}_6)\text{-CO-}$, -Phe representa $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_5\text{H}_6)\text{-COOH}$ y -Phe- represents $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_5\text{H}_6)\text{-CO-}$. Por lo tanto, el guión, que representa el enlace peptídico, elimina el OH en el grupo 1 carboxilo del aminoácido (representado aquí en la forma no ionizada convencional) cuando se encuentra a la derecha del símbolo, y elimina el H del grupo 2-amino del aminoácido cuando se encuentra a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones se pueden aplicar a el mismo símbolo (véase la Tabla 1).

50

Tabla 1

Tabla 1. Estructuras de los residuos de aminoácidos y su nomenclatura en el código de una y de tres letras			
Nombre	Resto	Símbolo	Resto
Asparaginil -Asn-N		Glutaminil -Gln-Q	
Histidil -His-H		Arginil -Arg-R	
Lisil -Lys-K		Triptofil -Trp-W	
Tirosil -Tyr-Y		Fenilalanil -Phe-F	
Leucil -Leu-L		Metionil -Met-M	
Valil -Val-V		Isoleucil -Ile-I	
Glutamil -GluE		Aspartil -Asp-D	
Proil -ProP		Glicil -Gly-G	
Alanil -Ala-A		Metionil (sulfóxido) -MetO-	
Metionil (sulfona) -MetO2-			

La abreviatura "-MetO-" se utiliza en esta invención para designar el residuo de aminoácido metionil(sulfóxido). El residuo de aminoácido metionil (sulfóxido) se puede incorporar en los compuestos de la invención usando el aminoácido metionina (sulfóxido) comercial se puede obtener *in situ* en los compuestos de la invención mediante oxidación del residuo de metionilo.

- 5 La abreviatura "-MetO₂-" se utiliza en esta invención para designar el residuo de aminoácido metionil(sulfona). El residuo de aminoácido metionil (sulfona) se puede incorporar en los compuestos de la invención usando el aminoácido metionina (sulfona) comercial se puede obtener *in situ* en los compuestos de la invención mediante oxidación del residuo de metionilo o el residuo metionil(sulfóxido).

- 10 La abreviatura "Ac" se usa en esta descripción para designar el grupo acetilo (CH₃-CO-), la abreviatura "Palm-" se utiliza para designar el grupo palmitoilo (CH₃-(CH₂)₁₄-CO-) y la abreviatura "Myr-" se utiliza para designar el grupo miristoilo (CH₃-(CH₂)₁₂-CO-).

La expresión "grupo alifático no cíclico" se usa en esta invención para cubrir los grupos alquilo, alqueno y alquino, lineales o ramificados.

- 15 La expresión "grupo alquilo" se refiere a un grupo saturado lineal o ramificado que tiene entre 1 y 24, preferentemente entre 1 y 16, más preferentemente entre 1 y 14, aún más preferentemente entre 1 y 12, aún más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y está unido al resto de la molécula por un enlace simple, incluyendo, por ejemplo y entre otros, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2- etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

- 20 La expresión "grupo alqueno" se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, más preferentemente entre 2 y 14, aún más preferentemente entre 2 y 12, aún más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, y entre otros, el grupo vinilo (-CH₂=CH₂), alilo -CH₂-CH=CH₂, oleilo, linoléico y similar.

- 25 La expresión "grupo alquino" se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, más preferentemente entre 2 y 14, aún más preferentemente entre 2 y 12, aún más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más triples enlaces carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, y entre otros, el grupo grupo etinilo, 1-propinilo, 2- propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3- butinilo, pentinilo, tales como 1-pentinilo, y similares. Los grupos alquino también pueden contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo, por ejemplo y sin limitarse a ellos, el grupo but-1-en-3-inilo, pent-4-en-1-inilo y similares.

La expresión "grupo alicíclico" se usa en esta invención para abarcar, por ejemplo y entre otros, los grupos cicloalquilo o cicloalqueno o cicloalquino.

- 35 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alifático saturado mono o policíclico que tiene entre 3 y 24, preferentemente entre 3 y 16, más preferentemente entre 3 y 14, aún más preferentemente entre 3 y 12, aún más preferentemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y está unido al resto de la molécula por un enlace simple, incluyendo, por ejemplo y entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilo metilo, dimetilciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno y dodecahidrofenaleno y similares.

- 40 La expresión "grupo cicloalqueno" se refiere a un grupo alifático no aromático mono o policíclico que tiene entre 5 y 24, preferentemente entre 5 y 16, más preferentemente entre 5 y 14, aún más preferentemente entre 5 y 12, aún más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, y entre otros, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similar.

- 45 La expresión "grupo cicloalquino" se refiere a un grupo alifático no aromático mono o policíclico que tiene entre 8 y 24, preferentemente entre 8 y 16, más preferentemente entre 8 y 14, aún más preferentemente entre 8 y 12, aún más preferentemente 2, 3, 4, 8 o 9 átomos de carbono, con uno o más triples enlaces carbono-carbono, preferentemente 1, -2 o 3 triples enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, y entre otros, el grupo ciclopent-1-in-2-ilo y similares. Los grupos cicloalquino también pueden contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo, por ejemplo y sin limitarse a ellos, el grupo ciclooct-4-en-2-inilo y similares.

- 55 El término "grupo arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferentemente entre 6 y 18, más preferentemente entre 6 y 10, incluso más preferentemente entre 6 o 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 o 4 anillos aromáticos, unidos por un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y entre otros, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo, entre otros; o un grupo aralquilo.

La expresión "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, con entre 7 y 24 átomos de carbono y que incluye, por ejemplo y sin limitarse a, $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)₂ y similares.

5 El término "grupo heterociclilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3 - 10 miembros, en el que uno o más de los átomos en el anillo, preferentemente 1, 2 o 3 de los átomos en el anillo, es un elemento diferente a carbono, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y pueden estar saturados o insaturados. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar opcionalmente oxidados en el radical heterociclo; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar
10 parcial o completamente saturado o aromático. La mayor preferencia es por el término heterociclilo para hacer referencia a un anillo de 5 o 6 miembros. Ejemplos de grupos heterocíclicos saturados son dioxano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina y tiomorfolina. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos, también conocidos como grupos heteroaromáticos son piridina, pirrol, furano, tiofeno, benzofurano, imidazolina, quinoleína, quinolina, piridazina y naftiridina.

15 El término "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterociclilo aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos distintos de carbono e incluidos, por ejemplo y sin limitarse a, $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -tienilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -furilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

20 Como se entiende en este campo técnico, puede haber un cierto nivel de sustitución de los grupos antes mencionados. Por lo tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de esta invención cuando se indique específicamente. Las referencias en este documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferentemente en 1, 2 o 3 posiciones, más preferentemente en 1 o 2 posiciones, aún más preferentemente en 1 posición. Estos sustituyentes incluyen, alquilo C₁-C₄; hidroxilo; alcoxilo C₁-C₄; amino; aminoalquilo C₁-C₄; carboniloxilo C₁-C₄; oxicarbonilo C₁-C₄; ; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azida; alquilsulfonilo C₁-C₄; tiol; alquiltio C₁-C₄; ariloxilo tal como fenoxilo; -NR_b(C=NR_b)NR_bR_c; en el que R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₁₇, heterociclilo de 3 - 10 miembros o un grupo protector del grupo amino.

30 **Compuestos de la invención**

Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

35 AA₁ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Leu- y -Phe-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Lys- y -Leu-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

40 AA₆ es -Trp -;

AA₇ se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1;

n + m + p + q es menor o igual a 2;

45 R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido,
50 heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$, $-OR_3$ y $-SR_3$, en el que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y

5 R_1 y R_2 no son α -aminoácidos.

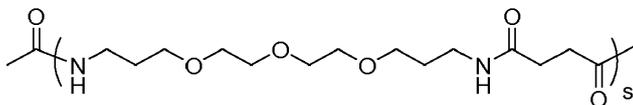
Los grupos R_1 y R_2 están unidos a los extremos amino (Nterminal) y carboxi (C terminal) de las secuencias peptídicas, respectivamente.

De acuerdo con una realización preferente de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol y R_5-CO- , en el que R_5 se selecciona del grupo formado por el radical alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_5-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C_8-C_{24} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{30} sustituido o no sustituido, aralquilo C_7-C_{24} sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 3 -10 miembros, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos de carbono y una cadena alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R_5-CO- no es un α -aminoácido. Más preferentemente, R_1 se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35.000 Daltons, acetilo, terc-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexanocarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Incluso más preferentemente, R_1 es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferente, R_1 es acetilo o palmitoilo.

De acuerdo con otra realización preferente de la presente invención R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$, $-OR_3$, $-SR_3$, en el que R_3 y R_4 se selecciona de forma independiente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_5-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C_8-C_{24} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{30} sustituido o no sustituido, aralquilo C_7-C_{24} sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 3-10 miembros, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y $-NR_3R_4$ no es un α -aminoácido. Opcionalmente, R_3 y R_4 pueden estar unidos por un enlace carbono-carbono saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferentemente, R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$. Más preferentemente, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35.000 Daltons, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Incluso más preferentemente R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo o. Incluso más preferentemente R_3 es H y R_4 se selecciona independientemente del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferente, R_2 se selecciona entre $-OH$ y $-NH_2$.

De acuerdo con otra realización de esta invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, R_1 se selecciona preferentemente del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R_2 se selecciona entre el grupo formado por $-OH$ y $-NH_2$.

De acuerdo con otra forma de realización particular, las estructuras más preferentes del polímero derivado de polietilenglicol son el grupo $(-CH_2-CH_2-O)_r-H$ en el que r es un número comprendido entre 4 y 795 y el grupo



40 donde s es un número comprendido entre 1 y 125.
De acuerdo con otra realización de esta invención n, m, p y q son 0.

Adicionalmente, los inventores de la presente invención han encontrado que cuando AA_2 se selecciona del grupo formado por $-Asn-$ y $-Glu-$, el compuesto obtenido es más químicamente más estable en comparación con otros aminoácidos en AA_2 .

De acuerdo con otra realización de esta invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroil, miristoilo y palmitoilo, AA_1 se selecciona del grupo formado por $-L-Arg-$, $-L-Lys-$, $-L-Gln-$, $-L-Asn-$, $-L-Glu-$ y $-L-Asp-$, AA_2 se selecciona del grupo formado por $-L-His-$, $-L-Gln-$, $-L-Asn-$, $-L-Glu-$ y $-L-Asp-$, AA_3 se selecciona del grupo formado por $-L-Leu-$ y $-L-Phe-$, AA_4 se selecciona del grupo formado $-L-His-$, $-L-Lys-$, $-L-Gln-$ y $-L-Leu-$, AA_5 se selecciona del grupo formado por $-L-Arg-$, $-L-His-$, $-L-Lys-$, $-L-Gln-$, $-L-Asn-$, $-L-Glu-$ y $-L-Asp-$, AA_6 se selecciona del grupo formado por $-L-Trp-$ y $-L-Val-$, AA_7 se selecciona del grupo formado $-L-Met-$, $-L-MetO-$ y $-L-MetO_2-$, y R_2 se selecciona de entre el grupo formado por $-NR_3R_4$ y $-OR_3$ en el que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, AA_4 se selecciona del grupo formado por $-L-Lys-$ y $-L-Leu-$ y AA_6 es $-L-Trp-$. Más preferentemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.

De acuerdo con otra realización de esta invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroil,

5 miristoilo y palmitoilo, AA₁ se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -L-His- y -L-Asp-, AA₃ se selecciona del grupo formado por -L-Leu- y -L-Phe-, AA₄ se selecciona del grupo formado por -L-Lys-, -L-Gln- y -L-Leu-, AA₅ se selecciona del grupo formado por -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn- y -L-Asp-, AA₆ se selecciona del grupo formado por -L-Trp-, AA₇ se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO₂-, y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.

10 De acuerdo con otra realización de esta invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Glu-, -L-Gln- y -L-Asp-, AA₃ es -L-Leu-, AA₄ es -L-Lys-, AA₅ es -L-Arg-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO₂-, y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.

15 De acuerdo con otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoil o palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -L-Leu-, AA₄ es -L-Lis-, AA₅ es -L-Gln-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.

20 De acuerdo con otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoil o palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -L-Leu-, AA₄ es -L-Lis-, AA₅ es -L-Gln-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.

25 De acuerdo con otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoil o palmitoilo, AA₁ es -L-Asn-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -L-Phe-, AA₄ es -L-Leu-, AA₅ es L-Asn-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.

30 De acuerdo con otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoil o palmitoilo, AA₁ es -L-Asp-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -L-Phe-, AA₄ es -L-Leu-, AA₅ es L-Asn-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.

35 En particular, los compuestos de la invención que inhiben la exocitosis neuronal, representados de acuerdo con la fórmula (I) están incluidos en el grupo de secuencias peptídicas indicadas en la Tabla 2, en la que su identificador de secuencia se detalla:

Tabla 2

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
EHLKQWM	SEQ ID NO:1
QDFLHWM	SEQ ID NO:2
QHLHNVM	SEQ ID NO:3
KDIKNWM	SEQ ID NO:4
DHLKQFM	SEQ ID NO:5
EHMKQYM	SEQ ID NO:6
KDLKEWM	SEQ ID NO:7
EHLKKWM	SEQ ID NO:8
DHLKEWM	SEQ ID NO:9
KDLRRWM	SEQ ID NO:10
DDLKRYM	SEQ ID NO:11
QHLKEWM	SEQ ID NO:12
RHFLQWM	SEQ ID NO:13
EDLKRWM	SEQ ID NO:14
NHFLNWM	SEQ ID NO:15

ES 2 660 901 T3

(continuación)

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
RHLKDWM	SEQ ID NO:16
DHFNQRM	SEQ ID NO:17
EDFQQHM	SEQ ID NO:18
EHFLEFM	SEQ ID NO:19
KHLQQIM	SEQ ID NO:20
NHFLKWM	SEQ ID NO:21
DHLKKWM	SEQ ID NO:22
NDLKDWM	SEQ ID NO:23
DHFQQRM	SEQ ID NO:24
DHFLDWM	SEQ ID NO:25
DHFLQWM	SEQ ID NO:26
QHLKNWM	SEQ ID NO:27
RDLIRKM	SEQ ID NO:28
NHFNNKM	SEQ ID NO:29
EHFLQWM	SEQ ID NO:30
NHLKNWM	SEQ ID NO:31
NHLKHWM	SEQ ID NO:32
QHFLRWM	SEQ ID NO:33
DHFLNWM	SEQ ID NO:34
EHLRQWM	SEQ ID NO:35
EHIKQWM	SEQ ID NO:36
EHMRQVM	SEQ ID NO:37
EHIMHWM	SEQ ID NO:38
DHMNRVM	SEQ ID NO:39
DDMKRWM	SEQ ID NO:40
NHYLNWM	SEQ ID NO:41
QHFINRM	SEQ ID NO:42
NHFVNYM	SEQ ID NO:43
QHFLNFM	SEQ ID NO:44
EHYQQRM	SEQ ID NO:45
RHLVQMM	SEQ ID NO:46
HHLIQMM	SEQ ID NO:47
HDIVRHM	SEQ ID NO:48
KHMMQIM	SEQ ID NO:49
Glu-His-Leu-Lys-Gln-Trp-MetO	SEQ ID NO:50
Gln-Asp-Phe-Leu-His-Trp-MetO	SEQ ID NO:51
Gln-His-Leu-His-Asn-Val-MetO	SEQ ID NO:52
Glu-Asp-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO	SEQ ID NO:53
Asn-His-Phe-Leu-Asn-Trp-MetO	SEQ ID NO:54
Asp-His-Phe-Gln-Gln-Arg-MetO	SEQ ID NO:55
Asp-His-Phe-Leu-Asp-Trp-MetO	SEQ ID NO:56
Asp-His-Phe-Leu-Asn-Trp-MetO	SEQ ID NO:57
Glu-His-Leu-Lys-Gln-Trp-MetO ₂	SEQ ID NO:58
Glu-Asp-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO ₂	SEQ ID NO:59
Asp-His-Phe-Gln-Gln-Arg-MetO ₂	SEQ ID NO:60
Asp-His-Phe-Leu-Asp-Trp-MetO ₂	SEQ ID NO:61

ES 2 660 901 T3

(continuación)

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
EEHLKQWM	SEQ ID NO:62
EHLKQWMR	SEQ ID NO:63
RQDFLHWM	SEQ ID NO:64
QDFLHWMH	SEQ ID NO:65
DQHLHNVM	SEQ ID NO:66
QHLHNVMK	SEQ ID NO:67
EQHLKEWM	SEQ ID NO:68
QHLKEWMR	SEQ ID NO:69
DEDLKRWM	SEQ ID NO:70
EDLKRWMK	SEQ ID NO:71
ENHFLNWM	SEQ ID NO:72
NHFLNWMH	SEQ ID NO:73
DDHLKKWM	SEQ ID NO:74
DHLKKWMR	SEQ ID NO:75
DDHFQQRM	SEQ ID NO:76
DHFQQRMR	SEQ ID NO:77
EDHFLDWM	SEQ ID NO:78
DHFLDWMK	SEQ ID NO:79
ENHLKNWM	SEQ ID NO:80
NHLKNWMH	SEQ ID NO:81
DDHFLNWM	SEQ ID NO:82
DHFLNWMR	SEQ ID NO:83
Glu-His-Leu-Lys-Gln-Trp-MetO-Arg	SEQ ID NO:84
Asp-Glu-Asp-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO	SEQ ID NO:85
Asn-His-Phe-Leu-Asn-Trp-MetO-Arg	SEQ ID NO:86
Asp-His-Phe-Gln-Gln-Arg-MetO-Arg	SEQ ID NO:87
Asp-His-Phe-Leu-Asp-Trp-MetO-Lys	SEQ ID NO:88
Glu-His-Leu-Lys-Gln-Trp-MetO ₂ -Arg	SEQ ID NO:89
Asp-Glu-Asp-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO ₂	SEQ ID NO:90
Asp-His-Phe-Gln-Gln-Arg-MetO ₂ -Arg	SEQ ID NO:91
Asp-His-Phe-Leu-Asp-Trp-MetO ₂ -Lys	SEQ ID NO:92
EEHLKQWMR	SEQ ID NO:93
EHLKQWMRR	SEQ ID NO:94
DEQHLHNVM	SEQ ID NO:95
QHLHNVMRR	SEQ ID NO:96
EEDLKRWMM	SEQ ID NO:97
DEEDLKRWM	SEQ ID NO:98
QRNHFLNWM	SEQ ID NO:99
NHFLNWMMR	SEQ ID NO:100
EDHFQQRML	SEQ ID NO:101
DDHFQQRMR	SEQ ID NO:102
DHFLDWMRR	SEQ ID NO:103
DHDHFLDWM	SEQ ID NO:104
EHFLQWMRM	SEQ ID NO:105
DEHFLQWMV	SEQ ID NO:106
Glu-His-Leu-Lys-Gln-Trp-MetO-Arg-Lys	SEQ ID NO:107
Gln-Arg-Asn-His-Phe-Leu-Asn-Trp-MetO	SEQ ID NO:108

ES 2 660 901 T3

(continuación)

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
Glu-His-Leu-Lys-Gln-Trp-MetO ₂ -Arg-Lys	SEQ ID NO:109
Gln-Arg-Asn-His-Phe-Leu-Asn-Trp-MetO ₂	SEQ ID NO:110
EDVKRWM	SEQ ID NO:112
EQLKRWM	SEQ ID NO:113
DDVKKFM	SEQ ID NO:114
DNLKRFM	SEQ ID NO:115
EELKRWM	SEQ ID NO:116
ENLKRWM	SEQ ID NO:117
EDVRRWM	SEQ ID NO:118
EHFLEWM	SEQ ID NO:119
DEIHKWM	SEQ ID NO:120
ENLRRWM	SEQ ID NO:121
DNLHKYM	SEQ ID NO:122
EQIKHFM	SEQ ID NO:123
DNMRRFM	SEQ ID NO:124
EEMKRWM	SEQ ID NO:125
DQMKHYM	SEQ ID NO:126
Glu-Glu-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO	SEQ ID NO:127
Asp-Asp-Val-His-Arg-Trp-MetO	SEQ ID NO:128
Glu-Asn-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO	SEQ ID NO:129
Asp-Glu-Val-Arg-His-Tyr-MetO	SEQ ID NO:130
Glu-Glu-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO ₂	SEQ ID NO:131
Glu-Asn-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO ₂	SEQ ID NO:132
Asp-Gln-Ile-Arg-Lys-Phe-MetO ₂	SEQ ID NO:133
EEQLKRWM	SEQ ID NO:134
EQLKRWMR	SEQ ID NO:135
REELKRWM	SEQ ID NO:136
EELKRWMH	SEQ ID NO:137
DENLKRWM	SEQ ID NO:138
ENLKRWMK	SEQ ID NO:139
EDNLKRFM	SEQ ID NO:140
DNLKRFMR	SEQ ID NO:141
EEQIKHFM	SEQ ID NO:142
EQIKHFMH	SEQ ID NO:143
Glu-Glu-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO-Arg	SEQ ID NO:144
Glu-Asn-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO-Arg	SEQ ID NO:145
Glu-Glu-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO ₂ -Arg	SEQ ID NO:146
Glu-Asn-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO ₂ -Arg	SEQ ID NO:147
EEQLKRWMR	SEQ ID NO:148
EQLKRWMRR	SEQ ID NO:149
DEELKRWMR	SEQ ID NO:150
EELKRWMRR	SEQ ID NO:151
QRENLKRWM	SEQ ID NO:152
ENLKRWMRR	SEQ ID NO:153
QREQIKHFM	SEQ ID NO:154
EQIKHFMMR	SEQ ID NO:155
Glu-Glu-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO-Arg-Lys	SEQ ID NO:156

(continuación)

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
Gln-Arg-Glu-Asn-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO	SEQ ID NO:157
Glu-Asn-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO ₂ -Arg-Lys	SEQ ID NO:158
Gln-Arg-Glu-Glu-Leu-Lys-Arg-Trp-MetO ₂	SEQ ID NO:159

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de esta invención pueden existir como estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros; por ejemplo, los aminoácidos que los comprenden pueden tener la configuración L-, D-, o ser racémicos independientemente uno de otro. Por lo tanto, es posible obtener mezclas isoméricas así como mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas, o diastereómeros o enantiómeros puros, dependiendo del número de carbonos asimétricos y de qué isómeros o mezclas isoméricas están presentes. Las estructuras preferentes de los compuestos de la invención son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.

Por ejemplo, cuando se afirma que AA₁ puede ser -Lys-, se entiende que AA₁ se selecciona de-L-Lys, D-Lys o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación descritos en este documento permiten al experto en la técnica obtener cada uno de los estereoisómeros del compuesto de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración correcta.

En el contexto de esta invención, el término "aminoácidos" incluye los aminoácidos codificados por el código genético, así como los aminoácidos no codificados, ya sean de origen natural o no. Ejemplos de aminoácidos no codificados son, sin restricciones, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2 aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico,, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3 -diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutámico, tienilalanina, hidroxiprolina, alo-soleucina, alo-treonina, ácido isonipecóico, isoserina, fenilglicina, estatina, beta-alanina, norleucina, N-metil aminoácidos, aminoácidos y β-aminoácidos, entre otros, así como sus derivados. Una lista de aminoácidos no naturales se puede encontrar en el artículo *Unusual amino acids in peptide synthesis* by D.C. Roberts y F. Vellaccio, in *The Peptides, Vol. 5 (1983), Chapter VI, Gross E. y Meienhofer J., Eds., Academic Press, New York, USA* o en los catálogos comerciales de las empresas especializadas en el campo.

En el contexto de esta invención, cuando n, m, p o q no son 0 se entiende claramente que la naturaleza de W, X, Y y/o Z no impide la actividad de los compuestos de la invención, pero que contribuye a la inhibición de la exocitosis neuronal o no tiene ningún efecto sobre ella.

Las sales cosmética y farmacéuticamente aceptables de los péptidos proporcionados por esta invención también se encuentran dentro del campo de esta invención. La expresión "sales cosmética o farmacéuticamente aceptables" significa una sal reconocida para su uso en animales y, más específicamente, en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de base, ya sean inorgánicas, tales como, entre otras, de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, cinc o aluminio, entre otras, u orgánicas, tales como y entre otras, etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otros, o sales de adición de ácido, ya sean orgánicas, tales como y entre otras, acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicas, tal como y entre otras, cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otras. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmético o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos de la invención pueden obtenerse mediante los métodos convencionales, bien conocidos en la técnica anterior [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", (1977), J. Pharm. Sci., 66, 119].

40 Procedimientos de preparación de los compuestos de la invención

La síntesis de los compuestos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos convencionales, conocidos en la técnica anterior, como el uso de métodos de síntesis de péptidos en fase sólida Stewart J.M. y Young J.D., "Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition", (1984), Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. y Bodanzsky A., "The practice of Peptide Synthesis", (1994), Springer Verlag, Berlin; LloydWilliams P. et al., "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", (1997), CRC, Boca Raton, FL, USA], síntesis en solución, síntesis enzimática [Kullmann W. "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides", (1980), J.Biol.Chem., 255(17), 82348238] o cualquier combinación de los mismos. Los compuestos también se pueden obtener mediante fermentación de una cepa de bacterias, modificada o sin modificar, por ingeniería genética con el objetivo de producir las secuencias deseadas, o mediante hidrólisis controlada de proteínas con origen animal, fúngico, o, preferentemente, vegetal, en el que los fragmentos de péptidos libres contienen, al menos, la secuencia deseada.

Por ejemplo, un método de obtención de los compuestos (I) de la invención, sus estereoisómeros y mezclas de los mismos comprende las etapas de:

- acoplamiento de un aminoácido, con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre, con un aminoácido con el extremo N terminal libre y el extremo C-terminal protegido o unido a un soporte sólido;
- 5 - eliminación del grupo protector del extremo N-terminal;
- repetición de la secuencia de acoplamiento y eliminación del grupo protector del extremo N-terminal hasta obtener la secuencia de la peptídica deseada;
- eliminación del grupo protector del extremo C-terminal o escisión del soporte sólido.

10 Preferentemente, el extremo C-terminal está unido a un soporte sólido y el procedimiento se lleva a cabo en fase sólida y, por lo tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre con aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo C-terminal unido a un soporte polimérico; eliminación del grupo protector del extremo N-terminal; y la repetición de esta secuencia tantas veces como sea necesario para obtener de este modo el compuesto de la longitud deseada, finalmente seguida de la escisión del compuesto sintetizado del soporte polimérico inicial.

15 Los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos se mantienen convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes a lo largo de la síntesis, y pueden desprotegerse simultánea u ortogonalmente al proceso de la escisión del péptido del soporte polimérico.

20 Alternativamente, la síntesis en fase sólida puede llevarse a cabo utilizando una estrategia de acoplamiento convergente de un péptido con el soporte polimérico o con un péptido o aminoácido previamente unido al soporte polimérico. Las estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por los expertos en la técnica y se describen en *Lloyd-Williams P. et al., "Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis", (1993), Tetrahedron, 49(48), 11065-11133.*

25 El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos N-terminal y C-terminal y/o la escisión del péptido del soporte polimérico en un orden indiscriminado, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidos en la técnica anterior, después de lo cual los grupos funcionales de estos extremos pueden modificarse. La modificación opcional de los extremos N-terminal y C-terminal puede llevarse a cabo con el péptido de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez que el péptido se ha separado del soporte polimérico.

30 Opcionalmente, R₁ puede introducirse mediante la reacción del extremo N-terminal del compuesto de la invención con un compuesto R₁-X, en la que R₁ tiene el significado mencionado anteriormente y X es un grupo saliente, tal como y no limitado a, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros; a través de una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y un disolvente adecuados, en el que los fragmentos que tienen los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C están adecuadamente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

35 Opcionalmente y/o adicionalmente, los radicales R₂ pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto HR₂ en el que R₂ es -OR₃, -NR₃R₄ o -SR₃, con un fragmento complementario que corresponde al compuesto de fórmula (I) en el que R₂ es -OH en el presencia de un disolvente adecuado y una base tal como, N, N'-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAT) y un agente deshidratante, tal como una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o sal de amidinio, entre otras, o mediante la formación previa de un haluro de acilo, por ejemplo, cloruro de tionilo, y obteniendo de este modo un péptido de acuerdo con la invención de fórmula general (I), en el que los fragmentos que tienen los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C están adecuadamente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o, como alternativa, otros radicales R₂ pueden introducirse mediante la incorporación simultánea al proceso de la escisión del péptido del soporte polimérico.

40 Un experto en la técnica comprenderá fácilmente que las etapas de desprotección/escisión de la terminal de los extremos C-terminal y N-terminal y su posterior derivatización se pueden realizar en un orden diferente, de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica anterior.

La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en condiciones controladas. El experto en la técnica conoce los grupos protectores, sus reactividades relativas y las condiciones en las que permanecen inertes.

50 Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencil (ClZ), *para*-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsililo)etiloxicarbonilo (Teoc), 9-fluorenilometiloxicarbonilo (Fmoc) o aliloxicarbonilo (Aloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iloiden)etil] (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiloiden)-3-metilobutilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxicarbonilo (Adpoc), entre otros,

55

preferentemente Boc o Fmoc.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo son los ésteres, tales como el éster terciobutilico (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (Trt éster), éster de ciclohexilo (cHx), éster bencilico (Bzl), éster de orto-nitrobencilo, éster de para-nitrobencilo, éster de para-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm), éster 4-(N-[1-(4,4-dimetil--2,6-dioxociclohexiliden)--3-metilbutil]amino)bencilico (DMAB), entre otros; grupos protectores preferentes de la invención son los ésteres de All, tBu, CHX, Bzl y Trt.

Las cadenas laterales de los aminoácidos trifuncionales se pueden proteger durante el procedimiento sintético con grupos protectores temporales o permanentes ortogonales a los grupos protectores de los extremos N-terminal y C-terminal.

El grupo hidroxilo de la cadena lateral de la tirosina puede protegerse con el grupo 2-bromobenciloxicarbonilo (2-BrZ), tBu, All, Bzl o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ) entre otros. La cadena lateral de histidina puede protegerse mediante un grupo protector seleccionado del grupo formado por Tos, DNP, metilo (Me), Boc, benciloximetilo (BOM), Bzl, Fmoc, MTS, Trt y Mtt. El grupo amida de la cadena lateral de asparagina y glutamina puede protegerse con el grupo Trt o el grupo xantilo (Xan) o se puede utilizar sin protección. Para la protección del grupo carboxilo de las cadenas laterales de ácido aspártico y ácido glutámico se pueden usar ésteres tales como éster tBu, éster All, éster de trifenilmetilo (éster Trt), éster cHx, éster Bzl, éster de *orto*-nitrobencilo, éster de *para*-nitrobencilo, éster de *para*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster Fm o éster DMAB, entre otros. La cadena lateral de arginina puede protegerse con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Tos, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo (Mtr), Alloc, nitro, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo (Pbf) y 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc). El grupo indol de la cadena lateral de triptófano puede protegerse mediante el grupo formilo (For), Boc, MTS o se pueden utilizar sin protección. Para la protección de los grupos amino de las cadenas laterales de lisina se pueden usar amidas, tales como, acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos tales como Cbz o Z, ClZ, pNZ, Boc, Troc, Teoc, Fmoc o Alloc, Trt, MTT, DNP, Dde, ivDde, Adpoc, entre otros. La cadena lateral de metionina puede protegerse en forma de sulfóxido, en forma de sulfona o usarse sin protección. Las cadenas laterales de metionil (sulfóxido) y metionil (sulfona) no están protegidas.

En una realización preferente, la estrategia del grupo protector usada es la estrategia en la que los grupos amino están protegidos por Boc, los grupos carboxilo están protegidos con Bzl, cHx o All, la cadena lateral de la tirosina está protegida con 2-BrZ o Bzl, la cadena lateral de la histidina está protegida por el grupo Tos o Bom, las cadenas laterales del ácido aspártico y el ácido glutámico están protegidas con Bzl, cHx o All, la glutamina y la asparagina se utilizan sin protección en su cadena lateral, la metionina se utiliza sin la protección en su cadena lateral, la cadena lateral de la arginina está protegida por Tos, la cadena lateral de triptófano está protegida mediante For o Mts y la cadena lateral de la lisina está protegida por ClZ, Fmoc o Alloc.

En otra realización preferente, la estrategia del grupo protector usada es la estrategia en la que los grupos amino están protegidos por Fmoc, los grupos carboxilo están protegidos con los ésteres de tBu, All o Trt, la cadena lateral de la tirosina está protegida con tBu, la cadena lateral de la histidina está protegida por el grupo Trt o Mtt, las cadenas laterales del ácido aspártico y el ácido glutámico están protegidas con tBu o All, la glutamina y la asparagina están protegidas por el grupo Trt en su cadena lateral, la metionina se utiliza sin protección en su cadena lateral, la cadena lateral de la arginina está protegida por Omc o Pbf, la cadena lateral de triptófano está protegida por Boc o se usa sin proteger y la cadena lateral de la lisina está protegida por Boc, Trt o Alloc.

Ejemplos de estos y otros grupos protectores adicionales, su introducción y eliminación, se pueden encontrar en la literatura [Atherton B. y Sheppard R.C., "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", (1989), IRL Oxford University Press]. La expresión "grupos protectores" incluye también los soportes poliméricos usados en la síntesis en fase sólida.

Cuando la síntesis se lleva a cabo total o parcialmente en fase sólida, los posibles soportes sólidos utilizados en el procedimiento de la invención implican soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, tales como y no se limita a ellos, resinas de p-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. et al., "A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid phase synthesis of peptide amides", (1981), Peptides, 2, 4550], 2-chlorotrietyl resins [Barlos K. et al., "Darstellung geschützter Peptidfragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethylharze", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 3943-3946; Barlos K. et al., "Veresterung von partiell geschützten Peptidfragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotrietylchlorid zur Synthese von Leu1Gastrin I", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 3947-3951], resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un espaciador lábil, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F. et al., "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl) aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions", (1990), J. Org. Chem., 55, 3730-3743], ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H., "Solid phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin", (1987), Tetrahedron Lett., 28, 3787-3790], Wang [Wang S.S., "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments", (1973), J. Am. Chem. Soc., 95, 1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y

escisión simultáneas del péptido del soporte polimérico.

Composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención

Los compuestos de la invención pueden administrarse para inhibir la excitación neuronal por cualquier medio que cause el contacto entre los compuestos y el sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferentemente el de un ser humano, y en forma de una composición que los contiene.

A este respecto, otro aspecto de la invención es una composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables junto con al menos un adyuvante cosméticamente o farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar mediante medios convencionales conocidos por los expertos en la técnica [*Harry's Cosmeticology*, Séptima edición, (1982), Wilkinson J.B., Moore R.J., ed. Longman House, Essex, GB].

Los compuestos de esta invención tienen una solubilidad variable en agua, de acuerdo con la naturaleza de su secuencia de aminoácidos o cualquier posible modificación en los extremos N-terminal y/o C-terminal. Por lo tanto, los compuestos de esta invención se pueden incorporar en las composiciones mediante solución acuosa, y los que no son solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes cosméticamente o farmacéuticamente aceptables convencionales, tales como y entre otros, etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de los mismos.

La cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de los compuestos de la invención que debe administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, el estado del paciente, la naturaleza o la gravedad de la afección, trastorno o enfermedad que se va a tratar y/o cuidar, la vía y la frecuencia de administración y la naturaleza particular de los compuestos que se van a usar.

Se entiende que "cantidad cosmética y farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad no tóxica pero suficiente del compuesto o compuestos de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los compuestos de la invención se usan en la composición cosmética o farmacéutica de esta invención a concentraciones cosméticamente o farmacéuticamente eficaces para lograr el efecto deseado; en una forma preferente con respecto al peso total de la composición, entre 0,0000001% (en peso) y 20% (en peso); preferentemente entre 0,00001% (en peso) y 15% (en peso), más preferentemente entre 0,0001% (en peso) y 10% (en peso) y aún más preferentemente entre 0,001% (en peso) y 5% (en peso).

Los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables también se pueden incorporar en los sistemas de liberación de cosméticos o productos farmacéuticos y/o sistemas de liberación sostenida.

La expresión "sistemas de liberación" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto de la invención. Estos soportes cosméticos o farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o agentes tensioactivos, incluidos los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como, y entre otros, aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceite de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitán, sulfatos de éter, sulfatos, betainas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. Una persona experta en la técnica conoce los diluyentes, adyuvantes o excipientes que se pueden utilizar en los diferentes sistemas de liberación en los que el compuesto de la invención se puede administrar.

La expresión "liberación sostenida" se utiliza en un sentido convencional, en relación a un sistema de liberación de un compuesto que proporciona la liberación gradual de este compuesto durante un período de tiempo y, preferentemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación de compuesto relativamente constantes durante un largo período de tiempo.

Ejemplos de liberación o sistemas de liberación sostenida incluyen, sin restricciones, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas lipídicas sólidas, vehículos lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de fosfolípidos -tensioactivos, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, que se pueden añadir para lograr una mayor penetración del principio activo y/o mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Sistemas de liberación o de liberación sostenida preferentes son liposomas, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con una estructura interna de micela inversa y nanocápsulas que contienen microemulsiones.

Los sistemas de liberación sostenida se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica anterior y las composiciones que los contienen se pueden administrar, por ejemplo, mediante administración tópica o transdérmica, incluyendo parches adhesivos, parches no adhesivos, parches o parches oclusivos y parches microeléctricos o mediante administración sistémica, por ejemplo, y sin limitarse a ellos, vía oral o parenteral, incluyendo las vías nasal, rectal o implantación subcutánea o inyección, o la implantación directa o inyección en una parte específica del cuerpo, y preferentemente, debe liberar una cantidad relativamente constante de los péptidos de

la invención. La cantidad de compuesto contenida en el sistema de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, de donde se va a administrar la composición, la cinética y la duración de la liberación del compuesto de la invención, así como la naturaleza de la afección, trastorno y/o enfermedad que se va a tratar y/o cuidar.

5 Los compuestos de esta invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos tales como y sin limitarse a ellos, talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina entre otros.

10 Las composiciones que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables también se pueden incorporar tejidos, textiles no tejidos y dispositivos médicos que están en contacto directo con la piel, de modo que se liberan los compuestos de la invención ya sea por biodegradación del sistema de unión a la tela, la tela no tejida o el dispositivo médico o mediante fricción entre ellos y el cuerpo, debido a la humedad del cuerpo, el pH de la piel o la temperatura corporal. Además, los compuestos de la invención pueden incorporarse en las telas y telas no tejidas utilizadas para hacer prendas de vestir que están en contacto directo con el cuerpo. Preferentemente, las telas, las telas no tejidas y los dispositivos médicos que contienen los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o el cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen mediante la inhibición de la excitación neuronal.

15 Ejemplos de tejidos, telas no tejidas, prendas de vestir, dispositivos médicos y medios para inmovilizar los compuestos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de liberación y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, se pueden encontrar en la literatura y son conocidos en la técnica anterior [Schaab C.K. (1986) HAPPI May 1986; Nelson G., "Application of microencapsulation in textiles", (2002), Int. J. Pharm., 242(1-2), 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, Hipler U.C. y Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcolm R.K. et al., "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", (2004), J. Cont. Release, 97(2), 313-320]. Las telas, telas no tejidas, prendas de vestir y dispositivos médicos preferentes son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, toallas sanitarias, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.

20 Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se pueden usar en diferentes tipos de composiciones de aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluyen excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. Una persona experta en la técnica conoce los diferentes excipientes que se pueden usar en las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

25 Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica se pueden producir en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, tal como y sin limitarse a ellos, cremas, emulsiones múltiples tales como y y sin limitarse a ellas, emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones de agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones de tipo silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles de crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, sueros, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles (spray), incluyendo formulaciones de dejar un rato y aclarar. Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden incorporarse usando técnicas conocidas por el experto en la materia en diferentes tipos de accesorios sólidos tales como, y sin limitarse a ellos, vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, toallas sanitarias, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse en diferentes productos de maquillaje tales como base de maquillaje, como bases de fluidos y bases compactas, lociones para limpieza de maquillaje, leches para limpieza, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillo de labios y polvos, entre otros.

30 Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumentan la absorción percutánea de los compuestos de esta invención, tales como, sin restricciones, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazicloheptano-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol, entre otros. Además, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de esta invención se pueden aplicar a las áreas locales que se van a tratar por medio de iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin aguja por medio de presión, tal como inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de los mismos, para lograr una mayor penetración del compuesto de la invención. El área de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la afección, trastorno y/o enfermedad a tratar y/o cuidar.

35 Además, las composiciones cosméticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se pueden usar en diferentes tipos de formulaciones para administración oral, preferentemente en forma de cosméticos o fármacos orales, tales como, y sin restricciones, cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, polvos, gránulos, goma de mascar, soluciones,

60

suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas o gelatinas, y cualquier otra forma conocida por el experto en la materia. En una realización particular, los compuestos de la invención se pueden incorporar en cualquier forma de alimento funcional o alimento fortificado, tales como y sin restricciones, barritas dietéticas o polvos compactos o no compactos. Estos polvos pueden disolverse en agua, soda, productos lácteos, derivados de soja o se pueden incorporar en barritas dietéticas. Los compuestos de esta invención pueden formularse con excipientes y adyuvantes habituales para las composiciones orales o suplementos alimenticios, tales como, y sin restricciones, componentes de grasa, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes habituales en la industria alimentaria.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar, así como por vía tópica o transdérmica, por cualquier otra vía apropiada, tal como la vía oral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de esta invención, el término "parenteral" incluye inyecciones nasal, auricular, oftálmica, rectal, uretral, vaginal, subcutánea, intradérmica, intravascular, tales como intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intracorneale, intraespinal, intramedular, intracraneal, intracervical, intracerebral, intrameningea, intraarticular, intrahepática, intratorácica, intratraqueal, intratecal e intraperitoneal, y cualquier otra técnica de inyección o infusión similar. Una persona experta en la técnica conoce los diferentes medios por los cuales se pueden administrar las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

Entre los excipientes y/o adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en esta invención se encuentran ingredientes adicionales de uso habitual en las composiciones cosméticas o farmacéuticas, tales como, y sin restricciones, otros agentes que inhiben la exocitosis neuronal, otros agentes anticolinérgicos, otros agentes que inhiben la contracción muscular, otros agentes antienvjecimiento, otros agentes antiarrugas, otros agentes antiperspirantes, otros agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, otros agentes anti-prurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, inhibidores de la agregación del receptor de acetilcolina, agentes que inhiben la acetilcolinesterasa, agentes relajantes de la piel, agentes estimulantes o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceadores, agentes inhibidores de la NO sintasa, agentes de inhibición de la 5 α -reductasa, y agentes inhibidores de la lisil-/o prolil hidroxilasa, antioxidantes, agentes secuestrantes de radicales libres y/o agentes contra la contaminación atmosférica, secuestrantes de especies de carbonilo reactivo, agentes anti-glicación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, ácidos alfa-hidroxiácidos beta-hidroxi-acidos, hidratantes, enzimas hidrolíticas epidérmicas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tinturas, biopolímeros, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulsionantes, conservantes, agentes capaces de reducir o tratar las bolsas de ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes estimulantes de la síntesis de elastina, agentes estimulantes de la síntesis de decorina, agentes estimulantes de la síntesis de laminina, agentes estimulantes de la síntesis de defensina, agentes estimulantes de la síntesis de chaperona, agentes estimulantes de la síntesis de AMPc, agentes moduladoras de AQP-3, agentes moduladoras de la síntesis de acuaporina, proteínas de la familia de las acuaporinas, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimulantes de la síntesis de glucosaminaglucano, agentes estimulantes de la síntesis de fibronectina, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuina, agentes activadores de sirtuina, proteínas del shock térmico, agentes estimulantes de la síntesis de la proteína del shock térmico, agentes estimulantes de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes que inhiben la degradación del colágeno, agentes inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, agentes que inhiben la degradación de la elastina, agentes que inhiben las serina proteasas tales como calicreínas, elastasa de leucocitos o catepsina G, agentes estimulantes de la proliferación de fibroblastos, agentes estimulantes de la proliferación de queratinocitos, agentes estimulantes de la proliferación de adipocitos, agentes estimulantes de la proliferación de melanocitos, agentes estimulantes de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimulantes y retardantes de la diferenciación de adipocitos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes anti-psoriasis, agentes de reparación del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o el cuidado de pieles sensibles, agentes de firmeza, agentes anti-estrías, agentes aglutinantes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o agentes estimulantes de la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de la expresión de PGC-1 α , agentes moduladores de la actividad del PPAR γ , agentes que aumentan o reducen el contenido en triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes que inhiben la actividad del PAR-2, agentes estimulantes de la cicatrización, agentes de cicatrización coadyuvantes, agentes estimulantes de la reepitelización, agentes de reepitelización coadyuvante, factores de crecimiento de citocinas, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimulantes de la angiogénesis, agentes que inhiben la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre el metabolismo celular, agentes para mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardantes del crecimiento del cabello, agentes retardantes de la pérdida del cabello, conservantes, perfumes, desodorantes cosméticos y/o absorbentes y/o enmascaradores del olor corporal, agentes

quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes obtenidos a partir de un proceso biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, protectores solares y agentes fotoprotectores orgánicos o minerales activos contra los rayos ultravioleta A y/o rayos B y/o rayos infrarrojos A, o mezclas de los mismos, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes en la composición y en particular con los compuestos de la invención. Asimismo, la naturaleza de estos ingredientes adicionales no debería alterar de manera inaceptable los beneficios de los compuestos de esta invención. La naturaleza de estos ingredientes adicionales puede ser sintética o natural, tales como extractos de plantas, o proceder de un procedimiento biotecnológico, o de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico. Se pueden encontrar ejemplos adicionales en el CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12ª Edición (2008). En el contexto de esta invención, se entiende que el procedimiento biotecnológico es cualquier procedimiento para producir el ingrediente activo, o parte de él, en un organismo, o en parte de él.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto, compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que es un agente anti-arrugas y/o agente anti-envejecimiento tal como, y sin restricciones, extractos o extractos hidrolizados de, entre otros, *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium alpinum* o *Dunaliella salina*, Matrixyl® [INCI: Palmitoil Pentapéptido-4], Matrixyl® 3000® [INCI: Palmitoil Tetrapéptido-7, Palmitoil Oligopeptide], Matrixyl® Synthe'6™ [INCI: Glicerina, Agua, Hidroxipropil; Ciclodextrina, Palmitoil Tripéptido-38], Essenskin™ [INCI: Hidroximetionina de calcio], Renovage [INCI: teprenona], Resistem™ [INCI: Fermento de *Globularia Cordifolia*] o Dermaxyl® [INCI: oligopéptido de palmitoil] comercializado por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapéptido--3], Syn® Ake® [INCI: dipéptido diaminobutirolil bencilamida diacetato], Syn®-Coll [INCI: tripéptido-5 de palmitoil], fitaluronato [INCI: goma de algarroba (*Ceratonia siliqua*)] o Preregen® [INCI: proteína de *Glycine soja* (*soja*), oxidoreductasas] comercializadas por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: extracto hidrolizado de *Hibiscus esculentus*], Syniorage™ [INCI: Tetrapéptido-11 de acetilo] Dermican™ [INCI: tetrapéptido-9 de acetilo] o DN AGE™ LS [INCI: extracto de hoja de *Cassia alata*] comercializado por Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF, Algisum C® [INCI: manuronato de metilsilanol] o hidroxiprolisilano CN® [INCI: metilsilanol hidroxiprolina aspartato] comercializado por Exsymol, Argireline® [INCI: hexapéptido—8 de acetilo], SNAP--7 [INCI: heptapéptido—4 de acetilo], SNAP--8 [INCI: Octapéptido-3 de acetilo], Leuphasy® [INCI: pentapéptido--18], Inyline™ [INCI: hexapéptido-30 de acetilo], Aldenine® [INCI: proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, tripéptido-1], Preventhelia™ [INCI: tripéptido-33 de diaminopropionil], Decorinyl® [INCI: tripéptido-10 citrulina], Decorinol® [INCI: tripéptido-9 citrulina], Trylagen® [INCI: extracto de fermento de Pseudoalteromonas, proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, tripéptido-10 citrulina, tripéptido-1], Eyeseryl® [INCI: tetrapéptido—5 de acetilo] péptido AC29 [INCI: tripéptido-30 de acetilo citrulina], Relistase™ [INCI: acetilarginiltriptofil difenilglicina], Thermostressine® [INCI: Tetrapéptido-22 de acetilo] Lipochroman™ [INCI: Dimetilmetoxi cromanol], Chromabright™ [INCI: palmitato de dimetimetoxicromanol], Antarcticine® [INCI: extracto de fermento de Pseudoalteromonas], dGlyage™ [INCI: lisina HCl, lecitina, tripéptido-9 citrulina], Vilastene™ [INCI: lisina HCl, lecitina, tripéptido-10 citrulina], Hyadisine™ [INCI: extracto de fermento de Pseudoalteromonas], Hyanify™ [INCI propuesto: Isomerato de sacárido], Diffuporine™ [INCI: hexapéptido-37 de acetilo], Silusyne™ [INCI: aceite de soja (Glycine Soja), sesquioleato de sorbitán, isohexadecano, hialuronato de sodio, proteína de soja hidrolizada HidroxipropilLaurdimonium, acetil hexapéptido-39] o Adifyline™ [INCI: Acetil Hexapéptido--38] comercializado por Lipotec, Kollaren® [INCI: tripéptido-1, dextrano] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: hexapéptido-9], Laminixyl IS™ [INCI: heptapéptido], Orsirtine™ GL [INCI: extracto de *Oryza sativa* (arroz)], D'Orientine™ IS [INCI: extracto de semilla de *Phoenix dactylifera* (dátil)], Phytoquintescine™ [INCI: extracto de escanda (*Triticum monococcum*)] o Quintescine™ IS [INCI: dipéptido-4] comercializado por Vincience/ISP/Ashland, péptido BONT-L- [INCI: hexapéptido—19 de palmitoil] comercializado por Deepaline™ PVB [INCI: proteína de trigo hidrolizada de palmitoil] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoil hidroxiprolina] comercializada por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: Extracto de *Acmella oleracea*], Gatuline® In-Tense [INCI: extracto de flor de *Spilanthes acmella*] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: extracto de semilla de *Juglans regia* (nogal)] comercializado por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: extracto de algas] comercializado por Biotechmarine, ChroNoline™ [INCI: tetrapéptido-3 de caprooil] o Timulen-4 [INCI: tetrapéptido-2 de acetilo] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, EquiStat [INCI: extracto de frutas de *Pyrus malus*, extracto de semilla de *Glycine soja*] o Juvenesce [INCI: etoxidiglicol y triglicéridos caprílico, retinol, ácido ursólico, fitonadiona ilomastat] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: carnosina, tocoferol, extracto de *Silybum Fruta*] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: cultivo de células de la fruta *Malus domestica*] comercializado por Mibelle Biochemistry, Bioxylift [INCI: extracto de *Pimpinella anisum*] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: extracto de semilla de *Annona squamosa*] comercializado por Silab, antagonistas de los canales de Ca²⁺ tales como, y sin restricciones, sales de alverina, manganeso o magnesio, determinadas aminos secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas para la reparación de ADN tales como, y sin restricciones, fotoliasa o endonucleasa de T4 V, o agonistas de los canales de cloro, entre otros, y/o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y, además, una

cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto natural o aceite esencial que es un agente anti-prurítico, por ejemplo, y sin restricciones, extractos de *Abelmoschus esculentus*, *Actaea alba*, *Aglaia odorata*, *Alkanna tinctoria*, *Althaea officinalis*, *Altingia excelsa*, *Andropogon virginicus*, *Aralia nudicaulis*, *Aralia racemosa*, *Argemone mexicana*, *Barleria prionitis*, *Camelia sinensis*, *Caesalpinia digyna*, *Campsis grandiflora*, *Carissa congesta*, *Carthamus oxyacantha*, *Cassia tora*, *Chrysanthemum indicum*, *Cimicifuga racemosa*, *Cinnamomum camphora*, *Clematis vitalba*, *Cuscuta reflexa*, *Diospyros peregrina*, *Enicostema axillare*, *Hammamelis virginiana*, *Jatropha multifida*, *Lavandula officinalis*, *Lavandula latifolia*, *Liquidambar orientalis*, *Lithospermum officinale*, *Madhuca longifolia*, *Martynia annua*, *Medicago sativa*, *Michelia champaca*, *Mikania glomerata*, *Mimosa pudica*, *Oryza sativa*, *Phaseolus vulgaris*, *Phyllanthus urinaria*, *Phyllanthus virgatus*, *Pistacia vera*, *Polygonum hydropiper*, *Quercus ilex*, *Rauvolfia caffra*, *Ricinus communis*, *Rubus idaeus*, *Sagittaria sagittifolia*, *Sandoricum koetjape*, *Sapindus mukorossi*, *Schleichera oleosa*, *Sesbania grandiflora*, *Spondias dulcis*, *Tilia sp.*, *Toona ciliata*, *Tragia involucreta*, *Trichosanthes quinqueangulata*, *Vaccaria pyramidata*, *Ventilago madraspatana*, *Veratrum album* o *Xanthium strumarium* entre otros o también como al menos un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que es un agente anti-prurítico, por ejemplo, y sin restricciones, mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfeniramina, bronfeniramina, triprolidina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, meclizina, cetirizina, levocetirizina, prometazina, tenaldina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatidina, ketotifen, acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, desloratadina, mizolastina, terfenadina, fexofenadina, azelastina, levocabastina, olopatadina, corticosteroides tales como cortisona, hidrocortisona, dexametasona, prednisona; Neutragen™ [INCI: Agua, Butilen Glicol, Dextrano, Palmitoil Tripéptido--8] comercializado por Atrium /Unipex Innovations, Meliprene® [INCI: Dextrano, acetil Heptapéptido--1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations, Delisens™ [INCI propuesto: Acetil Hexapéptido--46] comercializado por Lipotec, Skinasensyl™ [INCI: Acetil Tetrapéptido-15] comercializado por Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF, SymSitive® 1609 [INCI: 4-t-Butilciclohexanol] comercializado por Symrise, Symbiocell™ [INCI: Extracto de *Cestrum Latifolium*] comercializado por BASF, Gatuline® Derma-Sensitive [INCI: Miristato de octildodecilo, extracto de fruto de *Capparis Spinosa*] comercializado por Gattefossé o MAXnolia [INCI: Extracto de corteza de *Magnolia Officinalis*, extracto de semilla de *Vitis Vinifera/Vitis Vinifera* (uva), tocoferol] comercializado por Mibelle Biochemistry entre otros, o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y, además, una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente antiinflamatorio y/o analgésico seleccionado de, por ejemplo, y sin restricciones, del grupo formado por el extracto de madecassoside, extracto de equinácea, aceite de semilla de amaranto, aceite de sándalo, extracto de hoja de melocotonero, extracto de *Aloe vera*, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *Asarum maximum*, *Calendula officinalis*, *Capsicum*, *Centipeda cunninghamii*, *Chamomilla recutita*, *Crinum asiaticum*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Hypericum perforatum*, *Lilium candidum*, *Malva sylvestris*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum majorana*, *Origanum vulgare*, *Prunus laurocerasus*, *Rosmarinus officinalis*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium*, *Thymus vulgaris*, *Uncaria guianensis* o *Vaccinium myrtillus*, furoato de mometasona, prednisolona, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, oncluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa o la lipooxigenasa, bencidamina, ácido acetilsalicílico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, derivados de glicirrhizinato, α -bisabolol, azuleno y análogos, sericoside, ruscogenina, escina, escolina, rutina y análogos, hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, halobetasol, diflorasona, fluciclonida, amcinonida, triamcinolona, fluticasona, fluciclonida, flurandrenolida, prednicarboato, prednisona, paracetamol, amoxiciprina, benorilato, colina salicilato, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, oxametacina, proglumetacina, sulindac, tolmetina, ibuprofeno, dexibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ketorolac, loxoprofeno, naproxeno, miroprofeno, oxapropizina, pranoprofeno, ácido tiaprofenico, suprofenico, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebusona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, fenazona, sulfpirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, naproxcinod, fluproquazona o licofelona, ácidos grasos omega-3 y omega-6, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, buprenorfina, benzocaína, lidocaína, cloroprocaína, tetracaína, procaína, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, bisabolol, Neutragen™ [INCI: Agua, Butilen Glicol, Dextrano, Palmitoil Tripéptido--8] comercializado por Atrium /Unipex Innovations, Delisens™ [INCI propuesto: Acetil Hexapéptido--46] comercializado por Lipotec, Meliprene® [INCI: Dextrano, Acetil Heptapéptido--1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations, Skinasensyl™ [INCI: tetrapéptido--15 de acetilo] o Anasensyl™ [INCI: Manitol, glicirrizato amónico, cafeína, extracto de *Hippocastanum* (castaña de indias)] comercializado por Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF, Calmosensine™ [INCI: Acetil Dipéptido--1] comercializado por Sederma/Croda, coenzima Q10 o éteres de alquilglicerina, entre otros, o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y, además, una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente que inhibe la exocitosis neuronal, agente anticolinérgico, inhibidor de la agregación del receptor de acetilcolina y/o inhibidor de la contracción muscular

seleccionado, por ejemplo, y sin restricciones, del grupo formado por extractos de *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Mandragora officinarum*, *Chondodendron tomentosum*, plantss del género *Brugmansias* o del género *Daturas*, toxina de *Clostridium botulinum*, péptidos derivados de la proteína SNAP-25, péptidos derivados de la proteína sinaptotagmina, péptidos derivados de la proteína syntaxina, péptidos derivados de la proteína synaptobrevina, péptidos derivados de la proteína esnapina, baclofeno, carbidopa, levodopa, bromocriptina, clorfenosin, clorzoxazona, donapezil, mefenoxalona, reserpina, tetrabenazina, dantroleno, tiocolcicosido, tizanidina, clonidina, prociclidina, glicopirrolato, atropina, hiosciamina, benzotropina, escopolamina, prometazina, difenhidramina, dimenhidrinato, dicitlomina, ciclobenzaprina, orfenadrina, flvoxato, ciclopentolato, ipratropio, oxibutinina, pirenzepina, tiotropio, trihexifenidil, tolterodina, tropicamida, solifenacina, darifenacina, mebeverina, trimetafán, atracurio, cisatracurio, doxacurio, fazadinio, metocurina, mivacurio, pancuronio, pipecuronio, rapacuronio, tubocuranina, dimetil tubocuranina, rocuronio, vecuronio, suxametonio, 18-metoxicoronaridina, carisoprodo, febarbamato, meprobamato, metocarbamol, fenprobamato, tibamato, agentes anticonvulsivos tales como levetiracetam, estiripentol, fenobarbital, metilfenobarbital, pentobarbital, metarbital, barbexaclona, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, benzodiazepinas, por ejemplo, y sin restricciones, clonazepam, cloxazolam, clorazepato, diazepam, flutoprazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, fenazepam, temazepam, tetrazepam, clobazam, Argirelina® [INCI: hexapéptido—8 de acetilo], SNAP--7 [INCI: heptapéptido—4 de acetilo], SNAP--8 [INCI: Octapéptido-3 de acetilo], Leuphasyl® [INCI: Pentapéptido-18] o Inyline™ [INCI: Acetil Hexapéptido--30] comercializado por Lipotec, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoil Hexapéptido--19] comercializado por Infinitec Activos, y Vialox® [INCI: Pentapéptido-3] o Syn® Ake® [INCI: Dipéptido Diaminobutirol Bencilamida Diacetato] comercializado por Pentapharm/DSM entre otros, o mezclas de los mismos.

Otro aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y, también una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente desodorante cosmético y/o absorbente y/o enmascarador del olor corporal y/o agente antiperspirante, perfume y/o aceite perfumado seleccionado, por ejemplo, y sin restricciones, del grupo formado por la sal de cinc compleja de ácido ricinoleico, derivado de ácido abiótico, esencia de salvia, esencia de camomila, esencia de clavel, esencia de bálsamo d elimón, esencia de menta, esencia de hoja de canela, esencia de capullo de lima, esencia de baya de junípero, esencia de vetiver, esencia de incienso, esencia de galbanum, esencia de labdanum, esencia de lavanza, esencia de piperment, benzoína, bergamota, dihidromircenol, lillial, liral, citronelol, esencia de limón, esencia de mandarina, esencia de naranja, esencia de lavanda, moscatel, esencia de borbón de geranio, semilla de anís, cilantro, comino, enebro, extractos de flor de lis, lila, rosas, jazmín, neroli; acetato de bencilo, acetato de *p-terc*-butillociclohexilo, acetato de linalilo, acetato de feniletilo, glicinato de etilmetilfenilo, benzoato de linalilo, formiato de bencilo, propionato de alilciclohexilo, propionato de estiralilo, salicilato de bencilo, benciletiléter, alcanos lineales con de 8 a 18 átomos de carbono, citral, ácido ricinoleico, citronelal, oxoacetaldehído citronelilo, aldehído de ciclámen, hidroxicitronelal, bourgeonal, iononas, metilcedril cetona, anetole, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalool, terpineol, feniletilalcohol, α -hexilcinnamaldehído, geraniol, bencilacetona, ciclamenaldehído, ambroxan, indol, hediona, sandelice, ciclovertal, β -damascona, alil amil glicolato, dihidromircenol, isobutirato de fenoxietilo, salicilato de ciclohexilo, ácido fenilacético, acetato de geranilo, romilato, irotilo, floramato, sales de aluminio tales como alúmina, cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, diclorhidrato, sesquiclorhidrato de aluminio, hidroxialantoinato de aluminio, clortartrato de aluminio y triclorhidrato de aluminio y circonio, tetraclorhidrato de aluminio y circonio, pentaclorhidrato de aluminio y circonio y/o mezclas de los mismos, Leuphasyl® [INCI: Pentapéptido--18], SNAP--7 [INCI: heptapéptido—4 de acetilo], SNAP--8 [INCI: Acetil Octapéptido--3], Argireline® [INCI: Acetil Hexapéptido--8] o Inyline™ [INCI: Acetil Hexapéptido--30] comercializado por Lipotec, Vialox® [INCI: Pentapéptido3] o Syn® Ake® [INCI: Dipéptido Diaminobutirol Bencilamida Diacetato] comercializado por Pentapharm/DSM y BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoil Hexapéptido--19] comercializado por Infinitec Activos entre otros, o mezclas de los mismos.

Aplicaciones

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



50 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se define en las reivindicaciones adjuntas, para su uso en medicina.

En el presente documento también se divulga un compuesto de fórmula (I):



55 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Phe- y -Tyr-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Arg-, -Gln-, -Leu-, -Ile-, -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Phe-, -Trp-, -Ile- y -Val-;

5 AA₇ se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1;

n + m + p + q es menor o igual a 2;

10 R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

15 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄-, -OR₃ y -SR₃, en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y

R₁ y R₂ no son α-aminoácidos,

20 para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor, inflamación, prurito, hiperhidrosis y/o de enfermedades y/o trastornos neurológicos, compulsivos y/o neuropsiquiátricos que mejoran mediante la inhibición de la exocitosis neuronal, seleccionados de entre el grupo formado por espasticidad muscular, distonía, distonía focal, blefaroespasmos, distonía de torsión, distonía cervical o torticolis, distonía laríngea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades, calambre del escritor, calambre del músico, distonía del pie, bruxismo, escoliosis facial, espasmo hemifacial, tics, estrabismo, distonía segmentaria, síndrome de Meige, distonía multifocal, hemidistonía, distonía sensible a dopamina, distonía de Segawa, temblores, enfermedad de Parkinson, pinzamientos de nervios, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Tourette.

25 En el presente documento también se divulga un compuesto de fórmula (I):



30 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Phe- y -Tyr-;

35 AA₄ se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Arg-, -Gln-, -Leu-, -Ile-, -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Phe-, -Trp-, -Ile- y -Val-;

AA₇ se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

40 n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1;

n + m + p + q es menor o igual a 2;

45 R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no

sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

5 R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$, $-OR_3$ y $-SR_3$, en el que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y

R_1 y R_2 no son α -aminoácidos,

para su uso en el tratamiento de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I):

10 $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$ (I)

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

AA_1 se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA_2 se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

15 AA_3 se selecciona del grupo formado por -Leu- y -Phe-;

AA_4 se selecciona del grupo formado por -Lys- y -Leu-;

AA_5 se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA_6 es -Trp -;

AA_7 se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

20 W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1;

$n + m + p + q$ es menor o igual a 2;

25 R_1 se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R_5-CO- , en el que R_5 se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

30 R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$, $-OR_3$ y $-SR_3$, en el que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y

R_1 y R_2 no son α -aminoácidos,

35 para la cosmética, el tratamiento y/o cuidado no terapéutico de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas, en particular para la prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas, el tratamiento y/o prevención de las arrugas y/o las arrugas de expresión, el tratamiento y/o prevención de la transpiración, el tratamiento y/o cuidado de trastornos de la piel seleccionados del grupo formado por callos, verrugas, tratamiento estimulante del crecimiento del cabello y/o prevención de la pérdida del cabello.

En el presente documento también se divulga un compuesto de fórmula (I):

40 $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2$ (I)

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

AA_1 se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA_2 se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

45 AA_3 se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Phe- y -Tyr-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Arg-, -Gln-, -Leu-, -Ile-, -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Phe-, -Trp-, -Ile- y -Val-;

AA₇ se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

5 W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1;

n + m + p + q es menor o igual a 2;

10 R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

15 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄-, -OR₃ y -SR₃, en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y

R₁ y R₂ no son α-aminoácidos,

para su uso en la inhibición de la exocitosis neuronal.

20 En el presente documento también se divulga un método de tratamiento y/o prevención del dolor, inflamación, prurito, hiperhidrosis y/o de enfermedades y/o trastornos neurológicos, compulsivos y/o neuropsiquiátricos que mejoran mediante la inhibición de la exocitosis neuronal, seleccionados de entre el grupo formado por espasticidad muscular, distonía, distonía focal, blefaroespasma, distonía de torsión, distonía cervical o tortícolis, distonía laringea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades, calambre del escritor, calambre del músico, distonía del pie, bruxismo, escoliosis facial, espasmo hemifacial, tics, estrabismo, distonía segmentaria, síndrome de Meige, distonía multifocal, hemidistonía, distonía sensible a dopamina, distonía de Segawa, temblores, enfermedad de Parkinson, pinzamientos de nervios, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Tourette, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I):

30 R₁-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-R₂ (I)

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

35 AA₃ se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Phe- y -Tyr-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Arg-, -Gln-, -Leu-, -Ile-, -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Phe-, -Trp-, -Ile- y -Val-;

AA₇ se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

40 W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1;

n + m + p + q es menor o igual a 2;

45 R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no

sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

5 R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$, $-OR_3$ y $-SR_3$, en el que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y

R_1 y R_2 no son α -aminoácidos.

10 En el presente documento también se divulga un método de tratamiento y/o cuidado de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I):



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

AA_1 se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

15 AA_2 se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA_3 se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Phe- y -Tyr-;

AA_4 se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Arg-, -Gln-, -Leu-, -Ile-, -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

AA_5 se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA_6 se selecciona del grupo formado por -Phe-, -Trp-, -Ile- y -Val-;

20 AA_7 se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1;

n + m + p + q es menor o igual a 2;

25 R_1 se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R_5-CO- , en el que R_5 se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

30 R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$, $-OR_3$ y $-SR_3$, en el que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y

R_1 y R_2 no son α -aminoácidos.

35 En el presente documento también se divulga un método de inhibición de la exocitosis neuronal que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I):



40 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

AA_1 se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA_2 se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA_3 se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Phe- y -Tyr-;

AA_4 se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Arg-, -Gln-, -Leu-, -Ile-, -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

45 AA_5 se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Phe-, -Trp-, -Ile- y -Val-;

AA₇ se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1;

5 n + m + p + q es menor o igual a 2;

10 R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

15 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄-, -OR₃- y -SR₃-, en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y

R₁ y R₂ no son α-aminoácidos.

20 De acuerdo con una realización preferente, R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol y R₅-CO-, se selecciona del grupo formado por el radical alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₈-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆ C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, anillo heterociclilo sustituido o no sustituido de 3 -10 miembros, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos de carbono y una cadena alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R₅-CO- no es un α-aminoácido. Más preferentemente, R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35.000 Daltons, acetilo, terc-butanoilo, prenil, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexanocarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoil o linoleoil. Incluso más preferentemente, R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferente, R₁ es acetilo o palmitoilo.

30 De acuerdo con otra realización preferente de la presente invención R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄-, -OR₃-, -SR₃-, en el que R₃ y R₄ se selecciona de forma independiente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₈-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, anillo heterociclilo sustituido o no sustituido de 3-10 miembros, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y -NR₃R₄ no es un α-aminoácido. Opcionalmente, R₃ y R₄ pueden estar unidos por un enlace carbono-carbono saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferentemente, R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃-. Más preferentemente, R₃ y R₄ se seleccionan del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35.000 Daltons, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Incluso más preferentemente R₃ es H y R₄ se selecciona independientemente del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferente, R₂ se selecciona entre -OH y -NH₂.

Preferentemente, n, m, p y q son 0.

45 De acuerdo con otra realización de esta invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroil, miristoilo y palmitoilo, AA₁ se selecciona del grupo formado por -L-Arg-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -L-His-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA₃ se selecciona del grupo formado por -L-Leu- y -L-Phe-, AA₄ se selecciona del grupo formado -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln- y -L-Leu-, AA₅ se selecciona del grupo formado por -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA₆ se selecciona del grupo formado por -L-Trp- y -L-Val-, AA₇ se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO₂-, y R₂ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₈-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquímica es de 1 a 6 átomos de carbono y -NR₃R₄ no es un α-aminoácido. Opcionalmente, R₃ y R₄ pueden estar unidos por un enlace carbono-carbono saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferentemente, R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃-. Más preferentemente, R₃

y R₄ se seleccionan del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35.000 Daltons, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Incluso más preferentemente R₃ es H y R₄ se selecciona independientemente del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferente, R₂ se selecciona entre -OH y -NH₂.

- 5 De acuerdo con otra realización de esta invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ se selecciona del grupo formado por -L-Arg-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -L-His-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA₃ se selecciona del grupo formado por -L-Leu- y -L-Phe-, AA₄ se selecciona del grupo formado -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln- y -L-Leu-, AA₅ se selecciona del grupo formado por -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA₆ se selecciona del grupo formado por -L-Trp- y -L-Val-, AA₇ se selecciona del grupo formado -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO₂-, y R₂ se selecciona de entre el grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, AA₄ se selecciona del grupo formado por -L-Lys- y -L-Leu- y AA₆ es -L-Trp-. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.
- 10
- 15 De acuerdo con otra realización incluso más preferente, R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -L-His- y -L-Asp-, AA₃ se selecciona del grupo formado por -L-Leu- y -L-Phe-, AA₄ se selecciona del grupo formado por -L-Lys-, -L-Gln- y -L-Leu-, AA₅ se selecciona del grupo formado por -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn- y -L-Asp-, AA₆ se selecciona del grupo formado por -L-Trp-, AA₇ se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO₂-, y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃, donde R₃ y R₄ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
- 20

- De acuerdo con otra realización de esta invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Glu-, -L-Gln- y -L-Asp-, AA₃ es -L-Leu-, AA₄ es -L-Lys-, AA₅ es -L-Arg-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO₂-, y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.
- 25

- En una realización preferente, el prurito se selecciona de prurito asociado con afecciones, enfermedades y/o trastornos, por ejemplo y, sin restricciones, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis herpetiforme, fotodermatitis, fotosensibilidad, dermatitis relacionada con el embarazo, dermatitis relacionada la menopausia, eczema, piel sensible, psoriasis, varicela, herpes, herpes zoster, síndrome de Netherton, síndrome de descamación de la piel, liquen plano, acné, caspa, seborrea, dermatitis seborreica, alopecia, pie de atleta, candidiasis, hemorroides, prurito vaginal, prurito perianal, prurito anogenital, quemaduras solares, urticaria, otitis prurítica, prurito ocular, prurito senil, prurito acuagénico, prurigo nodular, prurigo plano, pitiriasis rosada, xerosis y sequedad de piel, o prurito asociado con la diálisis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, neoplasias malignas, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma, linfoma, tumores sólidos, adenocarcinoma, cáncer pulmonar, enfermedades hepáticas, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática, cirrosis, policitemia, síndrome hipereosinofílico, trombocitemia esencial, síndrome mielodisplásico, anemia ferropénica, lupus eritematoso sistémico, enfermedades endocrinas, enfermedades del tiroides, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedades paratiroideas, diabetes mellitus, enfermedades renales, insuficiencia renal, uremia, enfermedades parasitarias, sarna, piojos, gusanos intestinales, reacciones alérgicas, alergias a medicamentos, alergias a los alimentos, alergias a productos químicos, exposición a plantas venenosas, exposición a las picaduras de insectos, quimioterapia, estrés y ansiedad, entre otros.
- 30
- 35
- 40

- En otra realización particular, el dolor se selecciona de, por ejemplo, y, sin restricciones, del grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor abdominal, dolor del sistema digestivo, dolor del sistema respiratorio, dolor del sistema urogenital, dolor del sistema endocrino, dolor de corazón, dolor de páncreas, dolor de hígado, dolor debido a cálculos biliares, colestasis, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor provocado por úlceras duodenales, el dolor por esofagitis, dolor por reflujo gastroesofágico, dolor del bazo, dolor de los vasos sanguíneos, síndrome del dolor talámico, síndrome del intestino irritable, dolor asociado con la enfermedad de Crohn, dolor asociado con colitis ulcerosa, diverticulitis, mucositis gastrointestinal, dolor de cabeza, cefalea de tipo tensional, dolor de cabeza asociado con sinusitis, migraña, dolor ocular, síndrome del ojo seco, dolor postoperatorio, dolor postoperatorio debido a incisiones quirúrgicas, dolor postoperatorio debido a injerto óseo, dolor postoperatorio debido a la sustitución ósea, dolor postoperatorio debido a infecciones, dolor postoperatorio debido a la amputación de extremidades, dolor debido a fracturas de huesos, dolor debido a cáncer, dolor debido a cáncer de huesos, dolor asociado con tumores óseos benignos, dolor asociado con osteomas osteoides, dolor asociado con osteoblastomas, dolor debido al tratamiento del cáncer, dolor debido a la quimioterapia, dolor debido a la emesis, dolor debido a la emesis como consecuencia del tratamiento con quimioterapia, dolor musculoesquelético, dolor muscular espástico, fibromialgia, síndrome del dolor regional complejo, dolor psicogénico, dolor neurálgico, dolor debido a enfermedades desmielinizantes, dolor de cuello asociado con distonía cervical, dolor de espalda, lumbago, ciática, inflamación neurogénica, neuritis, causalgia, sensibilidad al tacto, sensibilidad al frío, sensibilidad al calor, irritación cutánea, irritación cutánea causada por la eliminación del cabello, irritación cutánea tras el afeitado, psoriasis, piel sensible, dermatitis, dermatitis atópica,
- 45
- 50
- 55
- 60

dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eczema, liquen plano, quemaduras, quemaduras solares, artritis, artritis reumatoide, artrosis, artritis psoriásica, uveítis, dolor debido a lesiones nerviosas, neuralgia, neuralgia postherpética, neuropatías, neuropatías periféricas, dolores del miembro fantasma, alodinia, hiperalgesia, hiperalgesia al frío, el dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor urente, síndrome de Grierson-Gopalan (mejor conocido como síndrome de ardor en el pie), síndrome de la boca urente, parestesias, enfermedad de Fabry, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático causado por diabetes, dolor neuropático por SIDA, dolor orofacial, dolor dental, dolor por extracción dental, dolor por extracción de muelas del juicio, sensibilidad dental al frío, sensibilidad dental al calor, mucositis oral, dolor de la articulación temporomandibular, dolor causado por gota, dolor asociado con la realización de tatuajes o la eliminación de tatuajes, dolor por juanetes, dolor testicular, dolor de la miofascia, dolor de la vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, cistitis, dolor por cálculos renales, cólico renal, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor posparto, dolor menstrual, dolor del escroto, dolor del perineo, dolor pélvico o hipersensibilidad, dolor cutáneo o irritación posquirúrgica, tras tratamiento con luz pulsada intensa (LPI), tras tratamiento con luz pulsada monocromática (láser), tras un tratamiento con agentes descamantes químicos o tras una sobreexposición a agentes externos agresivos y dolor debido a alcoholismo crónico, entre otros.

En otra realización particular, la inflamación se selecciona de, por ejemplo, y sin restricciones, el grupo formado por inflamación neurogénica, inflamación de las articulaciones, inflamación de tendones, inflamación muscular, sepsis, inflamación vascular, inflamación respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, rinitis alérgica, asma, otitis, inflamación intestinal, enfermedad de Crohn, pancreatitis, hepatitis, afecciones relacionadas con la inflamación crónica, inflamación aguda, nefritis, lupus eritematoso sistémico, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide del adulto y juvenil, enfermedad de Still, artritis psoriásica, artrosis, artritis causada por gota, espondilitis reumatoide, glomerulonefritis, neuritis, inflamación de la tejido nervioso, esclerosis múltiple, trastornos del sistema inmunológico, síndrome de Sjögren, aterosclerosis, miocarditis, pericarditis, vasculitis, afecciones inflamatorias de la piel, psoriasis, piel sensible, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eczema, rosácea, acné, enfermedad hiperproliferativa de la piel, quemaduras, quemaduras solares, inflamación cutánea después de la cirugía, tras intensos tratamientos con luz pulsada (LPI), tras tratamiento con luz pulsada monocromática (láser), después de un tratamiento con agentes químicos de descamación o después de la sobreexposición a agentes externos agresivos, inflamación de las membranas mucosas vaginales, vulvodinia, vaginitis, inflamación de las membranas mucosas orales, gingivitis, periodontitis, enfermedades inflamatorias oculares, uveítis, conjuntivitis ocular y vernal, sarcoidosis, úlceras pépticas, urticaria, penfigoide bulloso, esclerodermia, fibrosis, angioedema, anafilaxia, alopecia, cirrosis hepática, reestenosis, polimialgia reumática, espondiloartropatías seronegativas, incluida espondilitis anquilosante y enfermedad de Reiter, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, polimiositis y linfangioleiomiomatosis, entre otros.

En otra realización concreta, las enfermedades y/o trastornos neurológicos, compulsivos y/o neuropsiquiátricos que mejoran mediante la inhibición de la excitación neuronal se seleccionan de, por ejemplo, y sin restricciones, el grupo formado por espasticidad muscular, distonía, y, más específicamente, distonía focal tal como blefaroespasmio, distonía de torsión, distonía cervical o torticolis, distonía laríngea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades, tales como calambre del escritor, calambre del músicoo distonía del pie, bruxismo, escoliosis facial, espasmo hemifacial, tics y/o estrabismo, distonía segmentaria, síndrome de Meige, distonía multifocal, hemidistonía, distonía sensible a dopamina, distonía de Segawa, temblores, enfermedad de Parkinson, pinzamientos de nervios, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Tourette, entre otros.

En otra realización concreta, el tratamiento y/o cuidado cosmético no terapéutico de la piel es un tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, el tratamiento y/o prevención de las arrugas y/o las arrugas de expresión, el tratamiento y/o prevención de la transpiración, el tratamiento y/o cuidado de trastornos de la piel seleccionados de, por ejemplo, y sin restricciones, del grupo formado por callos y verrugas, entre otros. En una realización aún más particular en su tratamiento y/o cuidado de la piel facial.

En otra realización particular, el tratamiento y/o cuidado del cabello es un tratamiento estimulante del crecimiento del cabello y/o de prevención de pérdida de cabello.

En otra realización particular, el tratamiento y/o prevención de la transpiración, y el tratamiento y/o prevención de la hiperhidrosis son tratamientos y/o prevenciones de la transpiración o la hiperhidrosis axilar, facial, genital, palmar o plantar.

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio que cause el contacto entre los compuestos y el sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferentemente el de un ser humano, y en forma de una composición que los contiene. La administración de los compuestos de esta invención se lleva a cabo por vía tópica, transdérmica, oral o parenteral. En un aspecto más particular, la aplicación tópica o transdérmica se lleva a cabo por iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin aguja por medio de presión, por parches microeléctricos, máscaras faciales o cualquier combinación de los mismos.

La frecuencia de la aplicación puede variar mucho, en función de las necesidades de cada sujeto, con una recomendación de una aplicación desde una vez al mes a diez veces al día, preferentemente de una vez a la semana a cuatro veces al día, más preferentemente de tres veces a la semana a dos veces al día, incluso más

preferentemente una vez al día.

Ejemplos de administración

Los siguientes ejemplos específicos proporcionados en el presente documento ilustran la naturaleza de esta invención. Estos ejemplos se incluyen únicamente para fines ilustrativos y no deben considerarse limitantes de la invención reivindicada en el presente documento.

Metodología general

Abreviaturas

Las abreviaturas usadas para los aminoácidos siguen las recomendaciones de la Comisión Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB de 1983 especificadas en Eur. J. Biochem., (1984), 138, 9-37.

10 ®, resina; 2,6-diClZ, 2,6-diclorobencilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxicarbonilo; 2-ClTrt-®, resina de 2-clorotritilo; Ac, acetilo; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; Ala, alanina; Ali, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; Arg, arginina; Asn, asparagina; Asp, ácido aspártico; Boc, *tert*-butiloxicarbonilo; Bom, benciloximetilo; Brz, bromobenciloxicarbonilo; BSA, bovine serum albumin; Bzl, bencil; Cbz, benciloxicarbonilo; cx, ciclohexilo; ClZ, 2-clorobencilo; Cis, cisteína; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano, cloruro de metileno; Dde, *N*-[1-(4,4-dimetil-1-dioxociclohex-1-ilideno)etilo]; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N*-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil]amino)bencilo; DMF, *N,N*-dimetilformamida; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; EDTA, ácido etilendiaminatetraacético; equiv, equivalente; ESI-MS, espectrometría de masas por ionización con electropulverización; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; For, formilo; Gln, glutamina; Glu, ácido glutámico; Gly, glicina; GST, glutatión S-transferasa; His, histidina; HOAt, 1-hidroxiabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía de líquidos de alto rendimiento; Ile, isoleucina; INCI, Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos; LPI, luz pulsada intensa; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metil-butilo; LDMA-25, proteína hidrolizada de laurildimónio; Leu, leucina; Lys, lisina; MBHA, *p*-metilbenzohidrilamina; Me, metilo; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; Met, metionina; MetO, metionina(sulfóxido); MetO₂, metionina(sulfona); VML, vesículas multilamelares; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzenosulfonilo; Mts, mesitilensulfonilo; Mtt, metoxitritio o metiltritilo; Mir, miristoilo; PM, peso molecular; *N*-terminal, amino terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi)valérico; Palm, palmitoilo; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobencofuran-5-sulfonilo; PEG, polietilenglicol; Fe, fenilalanina; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; pNZ, *p*-nitrobenciloxicarbonilo; Pro, prolina; c.s., cantidad suficiente; c.s.p., cantidad suficiente para; SEM, error estándar de la media; Ser, serina; SNAP-25, proteína asociada al sinaptosoma 25; SNARE, receptor soluble de la proteína de unión a NSF; tBu, *tert*-butilo; Teoc, 2-(*trimetilsilil*)etiloxicarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; TF, tetrahidrofurano; Tr, treonina; TIS, triisopropilsilano; Tos, tosilo o *p*-toluenosulfonilo; TPA, 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato; Troc, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; Trp, triptófano; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Tyr, tirosina; IUPAC, Unión Internacional de Química Pura y Aplicada; IUB, Unión Internacional de Bioquímica; VUL, vesículas unilamelares; UVA, radiación ultravioleta A; UVB, radiación ultravioleta B; Val, valina; VAMP, proteínas de membrana asociadas a vesículas; Xan, xantilo; Z, benciloxicarbonilo.

Síntesis química

Todos los procesos sintéticos se llevaron a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso. Todos los reactivos y disolventes eran de calidad de síntesis y se usan sin ningún tratamiento adicional. Los disolventes y reactivos solubles se eliminaron por succión. El grupo Fmoc se eliminó con piperidina-DMF (2: 8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 ml/g de resina) [Lloyd-Williams P. et al., Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", (1997), CRC, Boca Raton (FL, USA)]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección, se llevaron a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 ml de disolvente/g de resina. Las reacciones de acoplamiento se realizaron con 3 ml de disolvente/ g de resina. El control de los acoplamientos se realizó llevando a cabo el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E. et al., "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides", (1970), Anal. Biochem., 34(2), 595-598] o prueba del cloranilo [Christensen T., "A Qualitative Test for Monitoring Coupling Completeness in Solid Phase Peptide Synthesis Using Chloranil", (1979), Acta Chem. Scand., 33B, 763-766]. Todas las reacciones sintéticas y lavados se llevaron a cabo a 25 ° C.

El análisis cromatográfico de HPLC se llevó a cabo con un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase inversa termostatazada a 30 ° C (250 x 4,0 mm, Kromasil C8, 5 µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución se llevó a cabo usando un gradiente de acetonitrilo (+ 0,07% de TFA) en agua (+ 0,1% de TFA) a un caudal de 1 ml/min y la detección se llevó a cabo a 220 nm. La espectrometría de masas de ionización por electropulverización se llevó a cabo en un detector Waters Alliance 2000 ZQ utilizando una mezcla de MeCN: H₂O 4: 1 (+ +0,1 % de TFA) como fase móvil y un caudal de 0,2 ml/min.

Ejemplo 1

Obtención de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-AM-MBHA-®, en el que AA₁ es -L-Glu- o -L-Asp-; AA₂ es -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA₃ es -L-Leu-, -L-Val- o -L-Met-; AA₄ es -L-Lys- o -L-His-; AA₅ es -L-Lys-, -L-His-

o -L-Arg-; AA₆ es -L-Tyr- o -L-Trp-; AA₇ es -L-Met- o -L-MetO-; y *n*, *m*, *p* y *q* son 0.

5 mmol (1 equiv) de la resina Fmoc-AM-MBHA con una funcionalización de 0,73 mmol/g se trataron con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el fin de eliminar el grupo Fmoc. 2,5 equiv de Fmoc-L-Met-OH o Fmoc-L-MetO-OH se incorporaron a la resina desprotegida, en presencia de 2,5 equivalentes de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBt, utilizando DMF como disolvente, durante 1 hora.

Las resinas se lavaron a continuación como se describe en los métodos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repitió para acoplar el siguiente aminoácido. El grupo Fmoc en N-terminal se desprotegió como se describe en los métodos generales y 2,5 equiv de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH o Fmoc-L-Trp(Boc)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH-, Fmoc-L-His(Trt)-OH o Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH- o Fmoc-L-His(Trt)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Val-OH o Fmoc-L-Met-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH y, por último, 2,5 equiv de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH se acoplaron secuencialmente sobre las resinas de peptidilo durante 1 hora, cada acoplamiento en presencia de 2,5 equivalentes de HOBt y 2,5 equivalentes de DIPCDI y utilizando DMF como disolvente.

Después de la síntesis, las resinas peptidilo se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron en corriente de nitrógeno.

Ejemplo 2

Síntesis profética de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-O--2-CITrt®, en la que AA₁ es -L-Glu- o -L-Asp-; AA₂ es -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA₃ es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂-; AA₄ es -L-Lys-, -L-His- o -L-Arg-; AA₅ es -L-Lys-, -L-His- o -L-Arg-; AA₆ es -L-Phe-, -L-Tyr- o -L-Trp-; AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂-; y *n*, *m*, *p* y *q* son 0.

8,8 mmol (1 equiv) de Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH o Fmoc-L-MetO₂-OH disuelto en 55 ml de DCM a los que se añaden 0,86 equivalentes de DIEA, se acoplan a la resina de 2 clorotritilo seco (5,5 g; 8,8 mmol). Se agitan durante 5 minutos, después de lo cual se añaden 1,66 equiv de DIEA. La mezcla se deja reaccionar durante 40 minutos. Los grupos cloruro restantes se bloquean mediante tratamiento con 4,4 ml de MeOH.

El grupo Fmoc en N-terminal se desprotege como se describe en los métodos generales y 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH son acoplados a las resinas de peptidilo en presencia de 2,5 equivalentes de DIPCDI y 2,5 equivalentes de HOBt, utilizando DMF como disolvente, durante 1 hora. A continuación se lavan las resinas como se describe en los métodos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repite para acoplar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos, 2,5 equiv de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH o Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH o Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH; 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH o Fmoc-L-MetO₂-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH y finalmente 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH se acoplan secuencialmente en presencia de 2,5 equivalentes de HOBt y 2,5 equivalentes de DIPCDI en cada acoplamiento.

Después de la síntesis, las resinas peptidilo se lavan con DCM (5 x 3 min) y se secaron en corriente de nitrógeno.

Ejemplo 3

Obtención de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-AM-MBHA®, donde AA₁ es -L-Arg-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA₂ es -L-His- o -L-Asp-; AA₃ es -L-Leu-, -L-Met- o -L-Phe-; AA₄ es -L-Lys-, -L-His-, -L-Gln- o -L-Leu-; AA₅ es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA₆ es -L-Tyr-, -L-Trp-, -L-Val- o -L-Arg-; AA₇ es -L-Met- o -L-MetO-; y *n*, *m*, *p* y *q* son 0.

5 mmol (1 equiv) de la resina Fmoc-AM-MBHA con una funcionalización de 0,73 mmol/g se trataron con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el fin de eliminar el grupo Fmoc. 2,5 equiv de Fmoc-L-Met-OH o Fmoc-L-MetO-OH se incorporaron a la resina desprotegida, en presencia de 2,5 equivalentes de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBt, utilizando DMF como disolvente, durante 1 hora.

Las resinas se lavaron a continuación como se describe en los métodos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repitió para acoplar el siguiente aminoácido. El grupo Fmoc en N terminal se desprotegió como se describe en los métodos generales y 2,5 equiv de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Val-OH o Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH-, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH o Fmoc-L-Leu-OH,; 2,5 equiv de Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Met-OH o Fmoc-L-Phe-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-His(Trt)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH y, por último, 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH se acoplaron secuencialmente sobre las resinas de peptidilo durante 1 hora, cada acoplamiento en presencia de 2,5 equivalentes de HOBt y 2,5 equivalentes de DIPCDI y utilizando DMF como disolvente.

Después de la síntesis, las resinas peptídico se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron en corriente de nitrógeno.

Ejemplo 4

5 *Síntesis profética de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-O--2-CITrt-®, en el que AA₁ es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA₂ es -L-His-, -L-Lys- o -L-Asp-; AA₃ es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Phe- o -L-Tyr-; AA₄ es -L-Lys-, -L-His-, -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂- o -L-Val-; AA₅ es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA₆ es -L-Phe-, -L-Tyr-, -L-Trp-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-His-, -L-Lys- o -L-Arg-; AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂-; y n, m, p y q son 0.*

10 8,8 mmol (1 equiv) de Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH o Fmoc-L-MetO₂-OH disuelto en 55 ml de DCM a los que se añaden 0,86 equivalentes de DIEA, se acoplan a la resina de 2 clorotritilo seco (5,5 g; 8,8 mmol). Se agitan durante 5 minutos, después de lo cual se añaden 1,66 equiv de DIEA. La mezcla se deja reaccionar durante 40 minutos. Los grupos cloruro restantes se bloquean mediante tratamiento con 4,4 ml de MeOH.

15 El grupo Fmoc en N terminal se desprotege como se describe en los métodos generales y 2,5 equiv de Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO₂-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH o Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH se acoplan a las resinas de peptídico en presencia de 2,5 equivalentes de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBt, utilizando DMF como disolvente, durante 1 hora. A continuación se lavan las resinas como se describe en los métodos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repite para acoplar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos, 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO₂-OH o Fmoc-L-Val-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO₂-OH, Fmoc-L-Phe-OH o Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH y, finalmente, 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH se acoplan secuencialmente en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI en cada acoplamiento.

Después de la síntesis, las resinas peptídico se lavan con DCM (5 x 3 min) y se secaron en corriente de nitrógeno.

Ejemplo 5

30 **Proceso general para la escisión del grupo protector de Fmoc en N-terminal**

El grupo Fmoc en N-terminal de las resinas de peptídico obtenido en los ejemplos 1 y 3 se desprotegió como se describe en los métodos generales (20% de piperidina en DMF, 1 x 5 min + 1 x 20 min). Las resinas de peptídico se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

35 Proféticamente, utilizando el mismo protocolo del grupo Fmoc en N-terminal de las resinas de peptídico obtenidas en los Ejemplos 2 y 4 se desprotegió, se lavó y se secó.

Ejemplo 6

Proceso para introducir el grupo R₁ palmitoil en las resinas de peptídico obtenidas en el Ejemplo 5 para la SEQ ID NO:25.

40 10 equiv de ácido palmítico predisueltos en DMF (1 ml) se añadieron a 1 mmol (1 equiv) de las resinas de peptídico obtenidas en el Ejemplo 5 para la SEQ ID NO: 25, en presencia de 10 equivalentes de HOBt y 10 equivalentes de DIPCDI. Se dejaron reaccionar durante 15 horas, después de lo cual las resinas se lavaron con THF (5 x 1 min), DCM (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), MeOH (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min) THF (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter (3 x 1 min), y se secaron al vacío.

45 Proféticamente, siguiendo el mismo protocolo, el grupo palmitoil R₁ se introduce en las otras resinas de peptídico obtenidas en los Ejemplos 1 a 4 después de la desprotección del N-terminal siguiendo el protocolo descrito en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7

Proceso para introducir el grupo acetilo R₁ en las resinas de peptídico obtenidas en el Ejemplo 5.

50 1 mmol (1 equiv) de las resinas de peptídico obtenidas en el Ejemplo 5 se trató con 25 equivalentes de anhídrido acético en presencia de 25 equivalentes de DIEA, utilizando 5 ml de DMF como disolvente. Se dejaron reaccionar durante 30 min, después de lo cual las resinas peptídicas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

Proféticamente, siguiendo el mismo protocolo, el grupo acetilo R₁ se introduce en las resinas de peptidilo obtenidas proféticamente en el Ejemplo 5.

Ejemplo 8

Procedimiento de escisión de las resinas de peptidilo obtenidas en los Ejemplos 6 y 7 del soporte polimérico

5 200 mg de las resinas de peptidilo secas obtenidas en los Ejemplos 6 y 7 se trataron con 5 ml de TFA: TIS: H₂O (90: 5: 5) durante 2 horas a temperatura ambiente en agitación. Los filtrados se recogieron en 50 ml de éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso, y se lavaron 5 veces con 50 ml de éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.

10 El análisis mediante HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+ 0,07% de TFA) en H₂O (+ 0,1% de TFA) mostró una pureza superior al 80% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó mediante ESI-EM.

Proféticamente, siguiendo el mismo protocolo, la escisión del soporte polimérico se lleva a cabo para las otras resinas de peptidilo proféticamente obtenidas en los Ejemplos 5 a 7.

Ejemplo 9

15 *Procedimiento de escisión profética del soporte polimérico y funcionalización con amina sustituida con R₂: Obtención de Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-NH-(CH₂)₁₅-CH₃, donde AA₁ es -L-Glu- o -Asp-; AA₂ es -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA₃ es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-; AA₄ es -L-Lys-, -L-His- o -L-Arg-; AA₅ es -L-Lys-, -L-His- o -L-Arg-; AA₆ es -L-Phe-, -L-Tyr- o -L-Trp-; AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂-; y n, m, p y q son 0.*

20 Los compuestos Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-OH con cadenas laterales totalmente protegidas se obtienen mediante el tratamiento de 150 mg de las resinas de peptidilo Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-O--2-CITrt-® del Ejemplo 7, previamente desecadas al vacío en presencia de KOH, con 3 ml de una solución al 3% de TFA en DCM durante 5 min. Los filtrados se recogen en 50 ml de éter dietílico frío y se repite el tratamiento tres veces. Las soluciones en éter se evaporan hasta sequedad a presión reducida y temperatura ambiente, los precipitados se redisuelven en 50% de MeCN en H₂O y se liofilizan. 10 mg de los péptidos brutos obtenidos se pesan en un matraz y se añaden 3 equivalentes de hexadecilamina y 25 ml de DMF anhidra. Se añaden 2 equivalentes de DIPCDI y se dejan reaccionar en agitación magnética a 47 ° C. Las reacciones se controlan mediante HPLC hasta la desaparición de los productos iniciales. Los disolventes se evaporan hasta sequedad y se co-evaporan dos veces con DCM. Los residuos obtenidos [Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-NH-(CH₂)₁₅-CH₃ con cadenas laterales totalmente protegidas] se vuelven a disolver en 25 ml de una mezcla de TFA-DCM-anisol (49: 49: 2) y se dejan reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 250 ml de éter dietílico frío, los disolventes se evaporan a presión reducida y se llevan a cabo dos co-evaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disuelven en una mezcla de 50 % de MeCN en H₂O y se liofilizan.

35 La pureza de los péptidos obtenidos se determina mediante análisis HPLC en gradientes de MeCN (+ 0,07% de TFA) en H₂O (+ 0,1 % de TFA). La identidad de los péptidos obtenidos se confirma mediante ESI-EM.

Ejemplo 10

40 *Procedimiento de escisión profética del soporte polimérico y funcionalización con amina sustituida con R₂: Obtención de Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-NH-(CH₂)₁₅-CH₃, donde AA₁ es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -Asp-; AA₂ es -L-His-, -L-Lys- o -L-Asp-; AA₃ es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Phe- o -L-Tyr-; AA₄ es -L-Lys-, -L-His-, -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂- o -L-Val-; AA₅ es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA₆ es -L-Phe-, -L-Tyr-, -L-Trp-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-His-, -L-Lys- o -L-Arg-; AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂-; y n, m, p y q son 0.*

45 Los compuestos Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-OH con cadenas laterales totalmente protegidas se obtienen mediante el tratamiento de 150 mg de las resinas de peptidilo proféticas Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-O--2-CITrt-® del Ejemplo 7, previamente desecadas al vacío en presencia de KOH, con 3 ml de una solución al 3% de TFA en DCM durante 5 min. Los filtrados se recogen en 50 ml de éter dietílico frío y se repite el tratamiento tres veces. Las soluciones en éter se evaporan hasta sequedad a presión reducida y temperatura ambiente, los precipitados se redisuelven en 50% de MeCN en H₂O y se liofilizan. 10 mg de los péptidos brutos obtenidos se pesan en un matraz y se añaden 3 equivalentes de hexadecilamina y 25 ml de DMF anhidra. Se añaden 2 equivalentes de DIPCDI y se dejan reaccionar en agitación magnética a 47 ° C. Las reacciones se controlan mediante HPLC hasta la desaparición de los productos iniciales. Los disolventes se evaporan hasta sequedad y se co-evaporan dos veces con DCM. Los residuos obtenidos [Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-NH-(CH₂)₁₅-CH₃ con cadenas laterales totalmente protegidas] se vuelven a disolver en 25 ml de una mezcla de TFA-DCM-anisol (49: 49: 2) y se dejan reaccionar durante 30 min a temperatura

ambiente. Se añaden 250 ml de éter dietílico frío, los disolventes se evaporan a presión reducida y se llevan a cabo dos co-evaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disuelven en una mezcla de 50 % de MeCN en H₂O y se liofilizan.

- 5 La pureza de los péptidos obtenidos se determina mediante análisis HPLC en gradientes de MeCN (+ 0,07% de TFA) en H₂O (+ 0,1 % de TFA). La identidad de los péptidos obtenidos se confirma mediante ESI-EM.

Ejemplo 11

Siguiendo los protocolos descritos en los ejemplos 1 a 10, variando rutinariamente la naturaleza de los reactivos y las secuencias de péptidos también se obtuvieron los siguientes compuestos, que incluyen compuestos definidos en las reivindicaciones adjuntas.

10

Tabla 3

Identificador	PM promedio	PM Experimental
Ac-SEQ ID NO:1-NH ₂	1012,20	1012,13 ± 0,11
Ac-SEQ ID NO:2-NH ₂	1017,18	1017,88 ± 0,92
Ac-SEQ ID NO:3-NH ₂	919,08	918,47 ± 0,83
Ac-SEQ ID NO:8-NH ₂	1012,24	1012,52 ± 0,29
Ac-SEQ ID NO:9-NH ₂	999,16	999,19 ± 0,05
Ac-SEQ ID NO:12-NH ₂	1012,20	1012,23 ± 0,05
Ac-SEQ ID NO:13-NH ₂	1058,28	1057,81 ± 0,72
Ac-SEQ ID NO:14-NH ₂	1018,21	1018,08 ± 0,50
Ac-SEQ ID NO:15-NH ₂	1002,16	1001,10 ± 1,88
Ac-SEQ ID NO:16-NH ₂	1026,23	1026,40 ± 0,18
Ac-SEQ ID NO:21-NH ₂	1016,24	1016,10 ± 0,20
Ac-SEQ ID NO:22-NH ₂	998,22	998,29 ± 0,15
Ac-SEQ ID NO:23-NH ₂	962,09	961,63 ± 0,68
Ac-SEQ ID NO:24-NH ₂	1002,12	1002,13 ± 0,04
Ac-SEQ ID NO:25-NH ₂	1004,13	1003,44 ± 0,78
Palm-SEQ ID NO:25-NH ₂	1200,51	1200,46 ± 0,21
Ac-SEQ ID NO:26-NH ₂	1017,18	1017,07 ± 0,15
Ac-SEQ ID NO:27-NH ₂	997,19	997,51 ± 0,55
Ac-SEQ ID NO:30-NH ₂	1031,20	1031,22 ± 0,19
Ac-SEQ ID NO:31-NH ₂	983,16	984,16 ± 1,01
Ac-SEQ ID NO:32-NH ₂	1006,20	1006,23 ± 0,14
Ac-SEQ ID NO:33-NH ₂	1058,28	1057,71 ± 0,72
Ac-SEQ ID NO:34-NH ₂	1003,15	1001,52 ± 2,22
Ac-SEQ ID NO:50-NH ₂	1028,20	1028,14 ± 0,10
Ac-SEQ ID NO:53-NH ₂	1034,20	1034,14 ± 0,09
Ac-SEQ ID NO:55-NH ₂	1018,12	1018,24 ± 0,49
Ac-SEQ ID NO:56-NH ₂	1020,13	1020,59 ± 1,72
Ac-SEQ ID NO:116-NH ₂	1032,23	1032,18 ± 0,12
Ac-SEQ ID NO:117-NH ₂	1017,22	1017,18 ± 0,07

Ejemplo 12

Estudio de la inhibición de la formación del complejo SNARE con detección del complejo mediante ELISA

- 15 Con el objetivo de determinar la capacidad de inhibición de la formación del complejo SNARE por los compuestos de la invención, la inhibición competitiva de los compuestos en comparación con SNAP-25 se estudió con respecto a la formación de este complejo. La proporción de complejo SNARE formado se determinó mediante la técnica de ELISA, utilizando una de las proteínas del complejo unido a GST. En una placa de 96 pocillos, se inmovilizó VAMP (usando una solución 0,037 µM) y, posteriormente, los espacios libres se bloquearon con BSA (3%). Paralelamente a este proceso, la SNAP-25 unida a GST (0,0185 µM), syntaxina (0,037 µM) y un compuesto de la invención (compuestos 2,5 mM y 0,5 mM) se incubaron durante 1 hora. Después de la incubación, las muestras se

transfirieron a la placa con VAMP inmovilizado VAMP y se incubaron durante 1 hora para permitir la formación del complejo SNARE. Después, la placa se lavó y el complejo se detectó con un anticuerpo primario anti-GST (epítipo TAG del anticuerpo anti-GST, Fisher n° cat. PA1-982A). La lectura se realizó a una longitud de onda de 490 nm en un lector espectrofotométrico TECAN GENios.

- 5 La Tabla 4 incluye los resultados de la inhibición competitiva de la formación del complejo SNARE por los compuestos de la invención frente a SNAP-25. El porcentaje de inhibición de la formación del complejo es inversamente proporcional a la cantidad de complejo SNARE detectada espectrofotométricamente.

Tabla 4

Compuesto	% Inhibición de formación del complejo SNARE	
	Concentración del compuesto	
	2,5 mM	0,5 mM
Ac-SEQ ID NO:1-NH ₂	63	33
Ac-SEQ ID NO:2-NH ₂	64	26
Ac-SEQ ID NO:3-NH ₂	64	31
Ac-SEQ ID NO:8-NH ₂	44	11
Ac-SEQ ID NO:12-NH ₂	71	20
Ac-SEQ ID NO:13-NH ₂	20	No estudiado
Ac-SEQ ID NO:14-NH ₂	67	43
Ac-SEQ ID NO:15-NH ₂	42	48
Ac-SEQ ID NO:22-NH ₂	72	18
Ac-SEQ ID NO:23-NH ₂	60	10
Ac-SEQ ID NO:24-NH ₂	55	41
Ac-SEQ ID NO:25-NH ₂	71	40
Ac-SEQ ID NO:27-NH ₂	14	No estudiado
Ac-SEQ ID NO:30-NH ₂	71	24
Ac-SEQ ID NO:31-NH ₂	59	26
Ac-SEQ ID NO:32-NH ₂	19	No estudiado
Ac-SEQ ID NO:34-NH ₂	85	27
Ac-SEQ ID NO:56-NH ₂	No estudiado	9
Ac-SEQ ID NO:116-NH ₂	69	
Ac-SEQ ID NO:117-NH ₂	65	

Ejemplo 13

- 10 **Estudio de la inhibición de la formación del complejo SNARE con detección del complejo mediante electroforesis**

VAMP (6 µM), syntaxina (6 µM) y el compuesto de la invención (compuestos 5 mM o 1 mM) se incubaron durante 3 horas. Posteriormente, se añadió SNAP-25 (0,6 M) y la mezcla se incubó durante 15 horas para permitir la formación del complejo SNARE. Después de la incubación, se añadió tampón de carga (tampón simple de Laemli) y la mezcla se analizó mediante SDS-PAGE en gel DE 10% de acrilamida. La cantidad de complejo se determinó mediante software de análisis de imagen MediaCybernetics Image-Pro Plus.

15 Tabla 5 muestra los resultados de la inhibición de la formación del complejo SNARE. El porcentaje de inhibición de la formación del complejo es inversamente proporcional a la cantidad de complejo SNARE detectada.

Tabla 5

Compuesto	% Inhibición de formación del complejo SNARE	
	Concentración del compuesto	
	5 mM	1 mM
Ac-SEQ ID NO:1-NH ₂	100	59
Ac-SEQ ID NO:2-NH ₂	80	37
Ac-SEQ ID NO:14-NH ₂	100	83

Compuesto	% Inhibición de formación del complejo SNARE	
	Concentración del compuesto	
	5 mM	1 mM
Ac-SEQ ID NO:15-NH ₂	100	50
Ac-SEQ ID NO:24-NH ₂	100	48
Ac-SEQ ID NO:25-NH ₂	100	83
Ac-SEQ ID NO:34-NH ₂	59	14

Ejemplo 14

5 Cuantificación de la liberación de noradrenalina inducida por TPA/ionomicina en una línea celular de neuroblastoma mediante ELISA

La inducción de la liberación de noradrenalina con TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato)/ionomicina permite la medición directa de la exocitosis neuronal. Para el estudio del efecto inhibitorio de los compuestos de la invención sobre la liberación de noradrenalina, las células de una línea celular de neuroblastoma humano se preincubaron (1x10⁶ células/pocillo) durante 60 minutos con el compuesto de la invención (compuestos 1 µM, 10 µM, 100 µM, 500 µM o 1 mM), y después se indujo de la liberación de noradrenalina. La liberación del neurotransmisor noradrenalina se indujo mediante pretratamiento durante 8 minutos con una solución de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) 100 nM, que movilizó las vesículas intracelulares que contienen el neurotransmisor; seguido de una incubación de 5 minutos con TPA/ionomicina (100 nM/10 µM), que indujo la liberación del neurotransmisor contenido en estas vesículas. La cantidad de neurotransmisor liberado en el medio de crecimiento se cuantificó mediante ELISA (kit de ELISA de noradrenalina, IBL Internacional ref. RE59261), en un ensayo mediado por anticuerpos específicos contra la noradrenalina y completado mediante una reacción enzimática basada en la reacción de la fosfatasa alcalina, lo que tuvo como resultado una indicación de color cuantificable. Para ello, la absorbancia a 405 nm se midió en un equipo Thermo Scientific Multiskan Ascent.

20 El bloqueo del complejo SNARE por los compuestos de la invención conduce a una inhibición de la exocitosis neuronal y, por lo tanto, produce una disminución en los niveles de noradrenalina liberada (Tabla 6).

Tabla 6

TRATAMIENTO	DOSIS	% NORADRENALINA LIBERADA	
		Promedio	SEM
TPA/ION		100,00	3,11
Ac-SEQ ID NO:1-NH ₂	1 µM	96,14	5,61
	10 µM	93,07	3,40
	100 µM	79,59	2,04
	500 µM	49,08	1,49
	1000 µM	42,48	0,89
Ac-SEQ ID NO:24-NH ₂	1 µM	90,63	2,38
	10 µM	97,06	1,76
	100 µM	88,95	2,15
	500 µM	78,11	2,92
	1000 µM	67,90	2,79
Ac-SEQ ID NO:25-NH ₂	1 µM	99,59	1,81
	10 µM	94,48	1,76
	100 µM	74,79	3,66
	500 µM	48,07	3,79
	1000 µM	41,05	1,84
Ac-SEQ ID NO:14-NH ₂	10 µM	84,96	7,24
	100 µM	85,97	8,38
	1000 µM	45,78	2,08

TRATAMIENTO	DOSIS	% NORADRENALINA LIBERADA	
		Promedio	SEM
Ac-SEQ ID NO:116-NH ₂	1 µM	87,59	4,72
	10 µM	83,30	4,58
	100 µM	62,24	3,53
	500 µM	52,82	2,26
	1000 µM	43,10	1,22
Ac-SEQ ID NO:117-NH ₂	1 µM	87,99	5,20
	10 µM	83,11	4,82
	100 µM	70,76	2,77
	500 µM	58,37	2,82
	1000 µM	54,64	3,53

Ejemplo 15

Preparación de una composición cosmética facial que contiene Ac-SEQ ID NO:1-NH₂.

- 5 En un vaso adecuado se disolvieron los componentes de la fase A. A continuación, se añadió lentamente carbómero (INCI: CARBÓMERO) (fase A1), bajo agitación, hasta que se disolvió completamente. La mezcla se calentó hasta 70-75 °C.

En otro vaso, los componentes de la fase B se mezclaron conjuntamente y la mezcla se calentó hasta 70-75 ° C

- 10 Después, la mezcla de la fase B se añadió a la solución acuosa de las fases A + A1, se agitó con una turbina para formar una emulsión.

- 15 El compuesto Ac-SEQ ID NO: 1-NH₂, ALDENINE® C (INCI: AGUA (AQUA), PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA, PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA, GOMA XANTANA, TRIPÉPTIDO-1), la solución acuosa de LEUPHASYL® (INCI: AGUA (AQUA), GLICERINA, PENTAPÉPTIDO-18, CAPRILIL GLICOL), SILICONA DC 200 (INCI: DIMETICONA) y SILICONA DC 245 (INCI: CICLOPENTASILOXANA) (fase C). se añadieron de forma escalonada en agitación a la emulsión anterior a 40 ° C hasta homogeneización. Después, lentamente se añadió perfume (INCI: FRAGRANCIA (PERFUME)) (fase D), en agitación hasta homogeneización.

Finalmente, el pH de la mezcla se ajustó a 5,5-7,0 con una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio.

Tabla 7

Composición facial cosmética			
Fase	INGREDIENTE	% en peso	
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100	
A	EDTA DISÓDICO	0,30	
A	PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN):		
	FENOXIETANOL,	0,610	
	METILPARABEN	0,130	
	ETILPARABEN	0,033	
	BUTILPARABEN	0,033	
	PROPILPARABEN	0,017	
	ISOBUTILPARABEN	0,017	
A	IMIDAZOLIDINILUREA	0,20	
A	GLICERINA	3,00	
A1	CARBÓMERO	0,60	
B	ACEITE MINERAL (PARAFINA LÍQUIDA)	7,00	
B	BHT	0,05	
B	ALCOHOL CETÍLICO	0,80	

(continuación)

Composición facial cosmética		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
B	CERA DE ABEJA (CERA ALBA)	0,50
B	ALCOHOL ESTEARÍLICO	1,50
B	LIPOMULSE® 165 (INCI: ESTEARATO DE GLICERILO, PEG-100 ESTEARATO):	
	ESTEARATO DE GLICERILO	1,25
	PEG-100 ESTEARATO	1,25
B	DIMETILMETOXI CROMANOL	0,01
B	BENZOFENONA-3	0,20
B	METOXICINNAMATO DE ETILHEXILO	0,90
B	ALCOHOL CETEARÍLICO	1,00
C	Ac-SEQ ID NO:1-NH ₂	0,10
C	ALDENINE® C (INCI: AGUA (AQUA), PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA, PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA, GOMA XANTANA, TRIPÉPTIDO-1):	
	AGUA (AQUA)	1,195
	PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA	0,500
	PROTEÍNA TRIGO HIDROLIZADA	0,300
	GOMA XANTANA	0,003
	TRIPÉPTIDO-1	0,002
C	LEUPHASYL® SOLUCIÓN (INCI: AGUA (AQUA), GLICERINA, PENTAPÉPTIDO-18, CAPRILIL GLICOL):	
	AGUA (AQUA)	4,473
	GLICERINA	0,500
	PENTAPÉPTIDO-18	0,003
	CAPRILIL GLICOL	0,024
C	DIMETICONA	0,10
C	CICLOPENTASILOXANO	1,00
D	FRAGANCIA (PERFUME)	0,05
E	20% HIDRÓXIDO SÓDICO	c.s.p. pH 5,5 – 7

Ejemplo 16**Preparación profética de una composición cosmética facial que contiene Ac-SEQ ID NO:24-NH₂**

- 5 En un vaso adecuado se disuelven los componentes de la fase A y la mezcla se calienta hasta 70-75 ° C.

Después, la mezcla de la fase B se añade a la solución acuosa de la fase A en agitación con una turbina para formar una emulsión. La emulsión se calienta a 40 ° C y el compuesto Ac-SEQ ID NO: 24-NH₂, solución acuosa de ARGIRELINE® (INCI: AGUA (AQUA), ACETIL HEXAPÉPTIDO-8) y ANTARTICINE® (INCI: AGUA (AQUA), EXTRACTO DE FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS) (fase C) se añade en agitación. Por último, lentamente se añade el perfume (INCI: FRAGANCIA (PERFUME)) (fase D).

Tabla 8

Composición facial cosmética		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	GLICERINA	3,00
A	SULFATO MAGNÉSICO	1,00

(continuación)

Composición facial cosmética		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN):	
	FENOXIETANOL	0,363
	METILPARABEN	0,077
	ETILPARABEN	0,020
	BUTILPARABEN	0,020
	PROPILPARABEN	0,010
	ISOBUTILPARABEN	0,010
A	EDTA DISÓDICO	0,15
A	IMIDAZOLIDINILUREA	0,1
B	ACEITE MINERAL (PARAFINA LÍQUIDA)	10,00
B	COCOATO DE ETILHEXILO	10,00
B	CETIL PEG/PPG-10/1 DIMETICONA	2,00
B	CERA DE ABEJA (CERA ALBA)	1,50
B	ACEITE DE RICINO HIDROGENADO	1,00
B	ACETATO DE TOCOFERILO	0,10
C	Ac-SEQ ID NO:24-NH ₂	0,10
C	ARGIRELINE® SOLUCIÓN (INCI: AGUA (AQUA), ACETIL HEXAPÉPTIDO-8):	
	AGUA (AQUA)	9,995
	ACETIL HEXAPÉPTIDO-8	0,005
C	ANTARTICINE® (INCI: AGUA (AQUA), EXTRACTO DE FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS):	
	AGUA (AQUA)	3,750
	EXTRACTO DE FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS	1,250
D	FRAGANCIA (PERFUME)	0,10

Ejemplo 17

Preparación profética de una crema facial que contiene Ac-SEQ ID NO:25-NH₂.

- 5 En un vaso adecuado, el pentilenglicol [INCI: PENTILEN GLICOL], alcohol bencílico [INCI: ALCOHOL BENCÍLICO], INYLINE™ [INCI: ACETIL HEXAPÉPTIDO-30] y el compuesto Ac-SES ID N° 25-NH₂ (fase A) se disuelven en agua en agitación constante con luz. Una vez homogeneizado se añade carbómero [INCI: CARBÓMERO] (fase A1) y la mezcla se agitó hasta su completa disolución. A continuación se añade cetil fosfato de potasio [INCI: CETIL FOSFATO DE POTASIO] (fase A2) hasta que se dispersa y toda la mezcla se calienta hasta 70-75 ° C.
- 10 En un vaso separado los componentes de la Fase B se mezclan entre sí, se calientan hasta 70-75 ° C y, una vez homogeneizada, se añade, la fase B poco a poco a la fase A en agitación constante.
- Con la mezcla a aproximadamente 50 ° C, la fase C se añade lentamente manteniendo la agitación. La Fase D se añade después hasta homogeneización.
- 15 Una vez que la mezcla se ha homogeneizado, se ajusta el pH hasta 6,0-6,5 con la fase E. Finalmente, se añade el perfume (fase F).

Tabla 9

Composición de la crema facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	PENTILENGLICOL	5,0
A	ALCOHOL BENCÍLICO	0,40

(continuación)

Composición de la crema facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	Ac-SEQ ID NO:25-NH ₂	0,10
A	ACETIL HEXAPÉPTIDO-30	0,05
A1	CARBÓMERO	0,50
A2	CETIL FOSFATO POTÁSICO	0,50
B	ACEITE DE SOJA (GLICINA SOJA)	5,00
B	PHYTOCREAM 2000® (INCI: ESTEARATO DE GLICERILO, ALCOHOL CETEARÍLICO, PALMITOIL POTÁSICO PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA):	
	ESTEARATO DE GLICERILO	2,050
	ALCOHOL CETEARÍLICO	2,050
	PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA DE PALMITOIL POTASIO	0,900
B	COCOATO DE ETILHEXILO	2,00
B	FENOXIETANOL	0,90
C	DIMETICONA	1,00
D	SEPIGEL™ 305 (INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7)	
	POLIACRILAMIDA	0,400
	AGUA (AQUA)	0,340
	ISOPARAFINA C13-14	0,200
	LAURETH-7	0,060
E	20% HIDRÓXIDO SÓDICO	c,s,p, pH 6,0 – 6,5
F	FRAGANCIA (PERFUME)	0,20

Ejemplo 18**Preparación de suero antiperspirante que contiene Ac-SEQ ID NO:14-NH₂.**

- 5 En un vaso adecuado, la Fase B se agitó hasta que se disolvió. En otro vaso, los ingredientes de la fase C se calentaron hasta que se disolvieron completamente y la fase C se añadió, en agitación, a la fase B.

En un vaso separado, el compuesto Ac-SEQ ID NO:14-NH₂ y Phenonip® [INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN, ISOBUTILPARABEN] (fase A) se disolvieron en agua, en agitación.

- 10 Por último, la fase A se añadió a la mezcla de fases B + C, en agitación hasta que se homogeneizó.

Tabla 10

Composición de suero antiperspirante		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	0,50
A	Ac-SEQ ID NO:14-NH ₂	0,50
A	PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN):	
	FENOXIETANOL	0,36
	METILPARABEN	0,08
	ETILPARABEN	0,02
	BUTILPARABEN	0,02
	PROPILPARABEN	0,01
	ISOBUTILPARABEN	0,01

(continuación)

Composición de suero antiperspirante		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
B	SILICONA 9040 (INCI: CICLOPENTASILOXANO, DIMETICONA CROSPOLÍMERO):	
	CICLOPENTASILOXANO	43,265
	DIMETICONA CROSPOLÍMERO	7,635
	CICLOPENTASILOXANO	31,36
B	FRAGANCIA (PERFUME)	0,13
C	COCOATO DE ETILHEXILO	12,43
C	DIMETICONA ALQUILO C24-28	2,25
C	LECITINA	1,38
C	BHT	0,05

Ejemplo 19**Preparación de una composición cosmética facial que contiene Ac-SEQ ID NO:116-NH₂.**

5 En un vaso adecuado se disolvieron los componentes de la fase A. A continuación, se añadió lentamente carbómero (INCI: CARBÓMERO) (fase A1), bajo agitación, hasta que se disolvió completamente. La mezcla se calentó hasta 70-75 °C.

En otro vaso, los componentes de la fase B se mezclaron conjuntamente y la mezcla se calentó hasta 70-75 ° C

10 Después, la mezcla de la fase B se añadió a la solución acuosa de las fases A + A1, se agitó con una turbina para formar una emulsión.

15 El compuesto Ac-SEQ ID NO: 116-NH₂, ALDENINE® C (INCI: AGUA (AQUA), PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA, PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA, GOMA XANTANA, TRIPÉPTIDO-1), la solución acuosa de LEUPHASYL® (INCI: AGUA (AQUA), GLICERINA, PENTAPÉPTIDO-18, CAPRILIL GLICOL), SILICONA DC 200 (INCI: DIMETICONA) y SILICONA DC 245 (INCI: CICLOPENTASILOXANA) (fase C). se añadieron de forma escalonada en agitación a la emulsión anterior a 40 ° C hasta homogeneización. Después, lentamente se añadió perfume (INCI: FRAGANCIA (PERFUME)) (fase D), en agitación hasta homogeneización.

Finalmente, el pH de la mezcla se ajustó a 5,5-7,0 con una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio.

Tabla 11

Composición facial cosmética		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	EDTA DISÓDICO	0,30
A	PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN):	
	FENOXIETANOL,	0,610
	METILPARABEN	0,130
	ETILPARABEN	0,033
	BUTILPARABEN	0,033
	PROPILPARABEN	0,017
	ISOBUTILPARABEN	0,017
A	IMIDAZOLIDINILUREA	0,20
A	GLICERINA	3,00
A1	CARBÓMERO	0,60
B	ACEITE MINERAL (PARAFINA LÍQUIDA)	7,00
B	BHT	0,05
B	ALCOHOL CETÍLICO	0,80
B	CERA DE ABEJA (CERA ALBA)	0,50
B	ALCOHOL ESTEARÍLICO	1,50

(continuación)

Composición facial cosmética		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
B	LIPOMULSE® 165 (INCI: ESTEARATO DE GLICERILO, PEG-100 ESTEARATO):	
	ESTEARATO DE GLICERILO	1,25
	PEG-100 ESTEARATO	1,25
B	DIMETILMETOXI CROMANOL	0,01
B	BENZOFENONA-3	0,20
B	METOXICINNAMATO DE ETILHEXILO	0,90
B	ALCOHOL CETEARÍLICO	1,00
C	Ac-SEQ ID NO:116-NH ₂	0,10
C	ALDENINE® C (INCI: AGUA (AQUA), PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA, PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA, GOMA XANTANA, TRIPÉPTIDO-1):	
	AGUA (AQUA)	1,195
	PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA	0,500
	PROTEÍNA TRIGO HIDROLIZADA	0,300
	GOMA XANTANA	0,003
	TRIPÉPTIDO-1	0,002
C	LEUPHASYL® SOLUCIÓN (INCI: AGUA (AQUA), GLICERINA, PENTAPÉPTIDO-18, CAPRILIL GLICOL):	
	AGUA (AQUA)	4,473
	GLICERINA	0,500
	PENTAPÉPTIDO-18	0,003
	CAPRILIL GLICOL	0,024
C	DIMETICONA	0,10
C	CICLOPENTASILOXANO	1,00
D	FRAGANCIA (PERFUME)	0,05
E	20% HIDRÓXIDO SÓDICO	c.s.p. pH 5,5 – 7

Ejemplo 20**Preparación de una composición cosmética facial que contiene Ac-SEQ ID NO:: 14-NH₂**

5 En un vaso adecuado se disolvieron los componentes de la fase A y la mezcla se calentó hasta 70-75 ° C.

Después, la mezcla de la fase B se añadió a la solución acuosa de la fase A en agitación con una turbina para formar una emulsión. La emulsión se calentó a 40 ° C y el compuesto Ac-SEQ ID NO: 14-NH₂, solución acuosa de ARGIRELINE® (INCI: AGUA (AQUA), ACETIL HEXAPÉPTIDO-8) y ANTARTICINE® (INCI: AGUA (AQUA), EXTRACTO DE FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS) (fase C) se añadieron en agitación. Por último, lentamente se añade el perfume (INCI: FRAGANCIA (PERFUME)) (fase D).

10

Tabla 12

Composición facial cosmética		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	GLICERINA	3,00
A	SULFATO MAGNÉSICO	1,00
A	PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN):	
	FENOXIETANOL	0,363
	METILPARABEN	0,077
	ETILPARABEN	0,020

(continuación)

Composición facial cosmética		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
	BUTILPARABEN	0,020
	PROPILPARABEN	0,010
	ISOBUTILPARABEN	0,010
A	EDTA DISÓDICO	0,15
A	IMIDAZOLIDINILUREA	0,1
B	ACEITE MINERAL (PARAFINA LÍQUIDA)	10,00
B	COCOATO DE ETILHEXILO	10,00
B	CETIL PEG/PPG-10/1 DIMETICONA	2,00
B	CERA DE ABEJA (CERA ALBA)	1,50
B	ACEITE DE RICINO HIDROGENADO	1,00
B	ACETATO DE TOCOFERILO	0,10
C	Ac-SEQ ID NO:14-NH ₂	0,10
C	ARGIRELINE® SOLUCIÓN (INCI: AGUA (AQUA), ACETIL HEXAPÉPTIDO-8):	
	AGUA (AQUA)	9,995
	ACETIL HEXAPÉPTIDO-8	0,005
C	ANTARTICINE® (INCI: AGUA (AQUA), EXTRACTO DE FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS):	
	AGUA (AQUA)	3,750
	EXTRACTO DE FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS	1,250
D	FRAGANCIA (PERFUME)	0,10

Ejemplo 21**Preparación de una crema facial que contiene Ac-SEQ ID NO:117-NH₂.**

5 En un vaso adecuado, el pentilenglicol [INCI: PENTILEN GLICOL], alcohol bencílico [INCI: ALCOHOL BENCÍLICO], INYLINE™ [INCI: ACETIL HEXAPÉPTIDO-30] y el compuesto Ac-SES ID N° 117-NH₂ (fase A) se disolvieron en agua en agitación constante con luz. Una vez homogeneizado se añade carbómero [INCI: CARBÓMERO] (fase A1) y la mezcla se agitó hasta su completa disolución. A continuación se añade cetil fosfato de potasio [INCI: CETIL FOSFATO DE POTASIO] (fase A2) hasta que se dispersó y toda la mezcla se calentó hasta 70-75 ° C.

10 En un vaso separado los componentes de la Fase B se mezclaron entre sí, se calientan hasta 70-75 ° C y, una vez homogeneizada, se añadió, la fase B poco a poco a la fase A en agitación constante.

Con la mezcla a aproximadamente 50 ° C, la fase C se añadió lentamente manteniendo la agitación. La Fase D se añadió después hasta homogeneización.

Una vez que la mezcla se ha homogeneizado, se ajustó el pH hasta 6,0-6,5 con la fase E. Finalmente, se añadió el perfume (fase F).

15

Tabla 13

Composición de la crema facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	PENTILENGLICOL	5,0
A	ALCOHOL BENCÍLICO	0,40
A	Ac-SEQ ID NO:117-NH ₂	0,10
A	ACETIL HEXAPÉPTIDO-30	0,05
A1	CARBÓMERO	0,50
A2	CETIL FOSFATO POTÁSICO	0,50
B	ACEITE DE SOJA (GLICINA SOJA)	5,00
B	PHYTOCREAM 2000® (INCI: ESTEARATO DE GLICERILLO, ALCOHOL CETEARÍLICO, PALMITOIL POTÁSICO PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA):	

(continuación)

Composición de la crema facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
	ESTEARATO DE GLICERILO	2,050
	ALCOHOL CETEARÍLICO	2,050
	PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA DE PALMITOIL POTASIO	0,900
B	COCOATO DE ETILHEXILO	2,00
B	FENOXIETANOL	0,90
C	DIMETICONA	1,00
D	SEPIGEL™ 305 (INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7)	
	POLIACRILAMIDA	0,400
	AGUA (AQUA)	0,340
	ISOPARAFINA C13-14	0,200
	LAURETH-7	0,060
E	20% HIDRÓXIDO SÓDICO	c.s.p. pH 6,0 – 6,5
F	FRAGANCIA (PERFUME)	0,20

Ejemplo 22**Preparación profética de una crema facial que contiene Palm-SEQ ID NO:1-NH₂**

- 5 En un vaso adecuado pentilenglicol (PENTILENGLICOL), alcohol bencílico (INCI: ALCOHOL BENCÍLICO), glicerol ([INCI: GLICEROL), urea (INCI: UREA) y el compuesto Palm-SEQ ID NO: °-NH₂ (fase A) se disuelven en agua. Después, lentamente se añade carbómero (INCI: CARBÓMERO) (fase A1), en, hasta que se disuelve completamente. La mezcla se calienta hasta 70-75 °C.

- 10 La mezcla de la fase B se añade a la solución acuosa de las fases A+A1 en agitación con una turbina para formar una emulsión.

El perfume (INCI: FRAGANCIA (PERFUME)) (fase C) se añade a la emulsión anterior a 40 ° C.

Finalmente, el pH de la mezcla se ajusta a 6,0-6,5 con una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio en caso necesario.

Tabla 14

Composición de la crema facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	PENTILENGLICOL	5,0
A	ALCOHOL BENCÍLICO	0,40
A	GLICERINA	1,00
A	UREA	1,00
A	Palm-SEQ ID NO: 1-NH ₂	0,10
A1	CARBÓMERO	0,60
B	LIPOMULSE® 165 (INCI: ESTEARATO DE GLICERILO, PEG-100 ESTEARATO):	
	ESTEARATO DE GLICERILO	1,500
	PEG-100 ESTEARATO	1,500
B	CETEARETH-25	2,00
B	MANTECA DE SHEA (BUTYROSPERMUM PARKII)	2,00
B	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	1,00
B	COCOATO DE ETILHEXILO	7,00
B	FENOXIETANOL	0,90
B	DIMETICONA	1,00

(continuación)

Composición de la crema facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
C	FRAGANCIA (PERFUME)	0,20
D	20% HIDRÓXIDO SÓDICO	c,s,p, pH 6,0 – 6,5

Ejemplo 23**Preparación de liposomas que contienen Ac-SEQ ID NO:: 116-NH₂.**

- 5 Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) se pesó y se disolvió en cloroformo. El disolvente se evaporó hasta sequedad hasta que se obtuvo una fina capa de fosfolípido, y esta capa se hidrató mediante tratamiento con una solución acuosa que contenía el péptido Ac-SEQ ID NO: 116-NH₂ a la concentración deseada (que contiene PHENONIP®) a 55 °C, obteniendo los liposomas de VML. Los liposomas VUL se obtuvieron sumergiendo los liposomas VML en un baño de ultrasonidos a 55 °C durante 8 ciclos de 2 minutos a intervalos de 5 minutos..

Tabla 15

INGREDIENTE	% EN PESO
AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
DIPALMITOILFOSFATIDILCOLINA	4,00
Ac-SEQ ID NO:116-NH ₂	0,20
PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN):	
ISOBUTILPARABEN	0,01
FENOXIETANOL	0,36
METILPARABEN	0,08
ETILPARABEN	0,02
BUTILPARABEN	0,02
PROPILPARABEN	0,01

10 Ejemplo 24**Preparación de cápsulas de coacervación que contienen el compuesto de Palm-SEQ ID NO: 25-NH₂****a) Preparación de una emulsión del compuesto Palm-SEQ ID NO:25-NH₂**

- 15 En un recipiente adecuado se disolvió el péptido en agua (fase A) calentando la mezcla a 70 °C. En un recipiente aparte se mezclaron aceite de soja [INCI: ACEITE DE SOJA (GLYCINE SOJA)], Abil EM 90 [INCI: CETIL PEG/PPG-10/1 DIMETICONA] y Span 65 [INCI: TRIESTEARATO DE SORBITÁN] (Fase B) se mezclaron conjuntamente, calentando la mezcla hasta 80 °C hasta que se disuelve el Span 65. Una vez fundido, se añadió la fase A a la fase B lentamente en agitación intensa con una turbina. Una vez que los componentes se mezclaron juntos, la mezcla se agitó hasta que alcanzó la temperatura ambiente.

Tabla 16

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA PURIFICADA	56,00
B	ACEITE DE SOJA (GLICINA SOJA)	33,00
B	CETIL PEG/PPG-10/1 DIMETICONA	5,00
B	TRIESTEARATO DE SORBITÁN	4,00
A	Palm-SEQ ID NO: 25-NH ₂	2,00

20 b) Preparación de una emulsión micorfluidificada del compuesto de Palm-SEQ ID NO:25-NH₂

- 25 Los componentes de la fase A se mezclaron juntos en agua: Zemea Propanodiol [INCI: PROPANODIOL], fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL], Estructura XL [INCI: HIDROXIPROPIL ALMIDÓN FOSFATO], Amigel [INCI: GOMA DE ESCLEROCIO] y ácido hialurónico en polvo [INCI: HIALURONATO SÓDICO], la mezcla se calentó hasta 70 °C en agitación. En otro recipiente, la emulsión de la sección a), y los componentes de la Fase B: Massocare HD [INCI: ISOHEXADECANO], Arlacel 83 [INCI: SESQUIOLATO DE SORBITÁN], LIPOCHROMAN™ [INCI:

DIMETILMETOXI CROMANOL] se mezclaron conjuntamente, y la mezcla se calentó a 80 °C en agitación.

Una vez que se alcanzó esta temperatura, se añadió la fase B a la fase A muy lentamente en agitación intensa con una turbina

- 5 La muestra se pasó, sin enfriar, por un microfluidificador durante tres ciclos a una presión de entrada de 80 bares y una presión de salida de 15000 psi, manteniendo la temperatura de operación entre 65 y 75 °C. Una vez microfluidificada, la emulsión se mantuvo en agitación con rotor hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Tabla 17

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	70,36
B	Emulsión sección a)	10,95
B	ISOHEXADECANO	5,48
A	PROPANODIOL	5,48
B	SESQUIOLATO DE SORBITÁN	4,38
A	FENOXIETANOL	2,85
A	HIDROXIPROPIL ALMIDÓN FOSFATO	0,33
A	GOMA DE ESCLEROCIO	0,11
B	DIMETILMETOXI CROMANOL	0,05
A	HIALURONATO DE SODIO	0,01

c) *Obtención de las cápsulas de coacervación que contienen el compuesto de Palm-SEQ ID NO:25-NH₂*

- 10 En un vaso se pesó la emulsión de la sección b) (fase A). En otro recipiente, Sensomer CI 50 [INCI: Agua (AQUA); ALMIDÓN CLORURO HIDROXIPROPILTRIMONIO; UREA; LACTATO SÓDICO, CLORURO SÓDICO, BENZOATO SÓDICO] se disolvió en agua (fase B). La fase B se añade a la fase A en agitación intensa.

Amigel [INCI: GOMA DE ESCLEROCIO] (fase C) se añadió a la mezcla anterior muy lentamente y en intensa agitación. La mezcla se agitó durante 2 horas para obtener una buena hidratación de la goma.

- 15 Después, se añadió Estructura XL [INCI: HIDROXIPROPIL ALMIDÓN FOSFATO] (fase D) manteniendo la agitación durante otra hora para obtener la completa hidratación de los biopolímeros añadidos.

Por último se añadió Sepigel 305 [INCI: POLIACRILAMIDA; AGUA (AQUA); C13-14 ISOPARAFINA; LAURETH-7] (fase E) manteniendo la agitación hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. El tamaño promedio de las cápsulas en la suspensión obtenida determinado por láser dinámico de dispersión de luz fue de aproximadamente 300 nm.

20

Tabla 18

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	Emulsión sección b)	91,30
B	AGUA (AQUA)	6,00
D	HIDROXIPROPIL ALMIDÓN FOSFATO	1,50
C	GOMA DE ESCLEROCIO	0,75
E	SEPIGEL™ 305 (INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7); POLIACRILAMIDA	0,10
	AGUA (AQUA)	0,085
	ISOPARAFINA C13-14	0,05
	LAURETH-7	0,015
B	SENSOMER CI 50 [INCI: Agua (AQUA); ALMIDÓN CLORURO HIDROXIPROPILTRIMONIO; UREA; LACTATO SÓDICO, CLORURO SÓDICO, BENZOATO SÓDICO]; AGUA (AQUA)	0,137
	CLORURO DE ALMIDÓN HIDROXIPROPILTRIMONIO	0,048
	UREA	0,006
	LACTATO SÓDICO	0,004
	CLORURO SÓDICO	0,004
	BENZOATO SÓDICO	0,001

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> LIPOTEC, S.A.
LIPOTEC, S.A.

- 5 <120> COMPUESTOS QUE INHIBEN LA EXOCITOSIS NEURONAL (II)
<130> P7941PC00
- 10 <150> EP 12382144.9
<151> 2012-04-13

<150> US 61/652647
<151> 2012-05-29
- 15 <150> EP 12382303.1
<151> 2012-07-27

<150> US 61/746888
<151> 2012-12-28
- 20 <160> 159

<170> PatentIn versión 3.5
- 25 <210> 1
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 1

Glu His Leu Lys Gln Trp Met
1 5
- 35 <210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 40 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 2

Gln Asp Phe Leu His Trp Met
1 5
- 45 <210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 50 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 3

Gln His Leu His Asn Val Met
1 5
- 55 <210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 60

ES 2 660 901 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 4
 5 Lys Asp Ile Lys Asn Trp Met
 1 5

 <210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 15 <400> 5

 Asp His Leu Lys Gln Phe Met
 1 5

 <210> 6
 20 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Péptido sintético

 <400> 6

 Glu His Met Lys Gln Tyr Met
 1 5

 30 <210> 7
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 7

 Lys Asp Leu Lys Glu Trp Met
 1 5

 <210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <400> 8

 Glu His Leu Lys Lys Trp Met
 1 5

 <210> 9
 55 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Péptido sintético

ES 2 660 901 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO

<400> 51
 10 Gln Asp Phe Leu His Trp Xaa
 1 5
 <210> 52
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO

<400> 52
 25 Gln His Leu His Asn Val Xaa
 1 5
 <210> 53
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO

<400> 53
 40 Glu Asp Leu Lys Arg Trp Xaa
 1 5
 <210> 54
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO

<400> 54
 55 Asn His Phe Leu Asn Trp Xaa
 1 5
 <210> 55
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

ES 2 660 901 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO
 5
 <400> 55
 Asp His Phe Gln Gln Arg Xaa
 1 5
 <210> 56
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO
 20 <400> 56
 Asp His Phe Leu Asp Trp Xaa
 1 5
 <210> 57
 <211> 7
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO
 35 <400> 57
 Asp His Phe Leu Asn Trp Xaa
 1 5
 <210> 58
 <211> 7
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO2
 50 <400> 58
 Glu His Leu Lys Gln Trp Xaa
 1 5
 <210> 59
 <211> 7
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 660 901 T3

<222> (7).. (7)
 <223> Xaa es MetO2

 <400> 59
 5 Glu Asp Leu Lys Arg Trp Xaa
 1 5
 <210> 60
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO2

 <400> 60
 20 Asp His Phe Gln Gln Arg Xaa
 1 5
 <210> 61
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO2

 <400> 61
 35 Asp His Phe Leu Asp Trp Xaa
 1 5
 <210> 62
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 62
 45 Glu Glu His Leu Lys Gln Trp Met
 1 5
 <210> 63
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 63
 55 Glu His Leu Lys Gln Trp Met Arg
 1 5
 <210> 64
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>

ES 2 660 901 T3

	<223> Péptido sintético	
	<400> 64	Arg Gln Asp Phe Leu His Trp Met
5	<210> 65	1 5
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 65	Gln Asp Phe Leu His Trp Met His
15	<210> 66	1 5
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 66	Asp Gln His Leu His Asn Val Met
25	<210> 67	1 5
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 67	Gln His Leu His Asn Val Met Lys
35	<210> 68	1 5
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 68	Glu Gln His Leu Lys Glu Trp Met
45	<210> 69	1 5
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 69	Gln His Leu Lys Glu Trp Met Arg
55	<210> 70	1 5
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	

ES 2 660 901 T3

	<223> Péptido sintético	
	<400> 76	Asp Asp His Phe Gln Gln Arg Met
5	<210> 77 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	1 5
10	<220> <223> Péptido sintético	
	<400> 77	Asp His Phe Gln Gln Arg Met Arg
15	<210> 78 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	1 5
20	<220> <223> Péptido sintético	
	<400> 78	Glu Asp His Phe Leu Asp Trp Met
25	<210> 79 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	1 5
30	<220> <223> Péptido sintético	
	<400> 79	Asp His Phe Leu Asp Trp Met Lys
35	<210> 80 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	1 5
40	<220> <223> Péptido sintético	
	<400> 80	Glu Asn His Leu Lys Asn Trp Met
45	<210> 81 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	1 5
50	<220> <223> Péptido sintético	
	<400> 81	Asn His Leu Lys Asn Trp Met His
55	<210> 82 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	1 5
60	<220> <223> Péptido sintético	

ES 2 660 901 T3

<400> 82
 Asp Asp His Phe Leu Asn Trp Met
 1 5
 <210> 83
 <211> 8
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <400> 83
 Asp His Phe Leu Asn Trp Met Arg
 1 5
 <210> 84
 <211> 8
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa es MetO
 25
 <400> 84
 Glu His Leu Lys Gln Trp Xaa Arg
 1 5
 <210> 85
 <211> 8
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa es MetO
 40
 <400> 85
 Asp Glu Asp Leu Lys Arg Trp Xaa
 1 5
 <210> 86
 <211> 8
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO
 55
 <400> 86
 Asn His Phe Leu Asn Trp Xaa Arg
 1 5
 <210> 87
 <211> 8
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 660 901 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa es MetO

<400> 87

10 Asp His Phe Gln Gln Arg Xaa Arg
 1 5
 <210> 88
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO

<400> 88

25 Asp His Phe Leu Asp Trp Xaa Lys
 1 5
 <210> 89
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa es MetO2

<400> 89

40 Glu His Leu Lys Gln Trp Xaa Arg
 1 5
 <210> 90
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa es MetO2

<400> 90

55 Asp Glu Asp Leu Lys Arg Trp Xaa
 1 5
 <210> 91
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

ES 2 660 901 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO2
 5
 <400> 91
 Asp His Phe Gln Gln Arg Xaa Arg
 1 5
 <210> 92
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO2
 20
 <400> 92
 Asp His Phe Leu Asp Trp Xaa Lys
 1 5
 <210> 93
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 93
 Glu Glu His Leu Lys Gln Trp Met Arg
 1 5
 <210> 94
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <400> 94
 Glu His Leu Lys Gln Trp Met Arg Arg
 1 5
 <210> 95
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <400> 95
 Asp Glu Gln His Leu His Asn Val Met
 1 5
 <210> 96
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <400> 96

ES 2 660 901 T3

		Asp Asp His Phe Gln Gln Arg Met Arg
		1 5
	<210> 103	
	<211> 9	
	<212> PRT	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
10	<400> 103	
		Asp His Phe Leu Asp Trp Met Arg Arg
		1 5
	<210> 104	
	<211> 9	
	<212> PRT	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
20	<400> 104	
		Asp His Asp His Phe Leu Asp Trp Met
		1 5
	<210> 105	
	<211> 9	
	<212> PRT	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
30	<400> 105	
		Glu His Phe Leu Gln Trp Met Arg Met
		1 5
	<210> 106	
	<211> 9	
	<212> PRT	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
40	<400> 106	
		Asp Glu His Phe Leu Gln Trp Met Val
		1 5
	<210> 107	
	<211> 9	
	<212> PRT	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
50	<220>	
	<221> MISC FEATURE	
	<222> (7).. (7)	
	<223> Xaa es MetO	
55	<400> 107	
		Glu His Leu Lys Gln Trp Xaa Arg Lys
		1 5
	<210> 108	
	<211> 9	
	<212> PRT	
60	<213> Secuencia artificial	

ES 2 660 901 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9).. 9)
 <223> Xaa es MetO

<400> 108
 Gln Arg Asn His Phe Leu Asn Trp Xaa
 1 5

10 <210> 109
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa es MetO2

<400> 109
 Glu His Leu Lys Gln Trp Xaa Arg Lys
 1 5

25 <210> 110
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9).. 9)
 <223> Xaa es MetO2
 <400> 110
 Gln Arg Asn His Phe Leu Asn Trp Xaa
 1 5

40 <210> 111
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido derivado de batenecina bovina

<400> 111
 Trp Lys Lys His Leu Leu Lys Ile Met
 1 5

50 <210> 112
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 112
 Glu Asp Val Lys Arg Trp Met
 1 5

60 <210> 113
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 660 901 T3

	<400> 125	
		Glu Glu Met Lys Arg Trp Met
		1 5
	<210> 126	
	<211> 7	
5	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
10	<400> 126	
		Asp Gln Met Lys His Tyr Met
		1 5
	<210> 127	
	<211> 7	
15	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
20	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (7).. (7)	
	<223> Xaa es MetO	
25	<400> 127	
		Glu Glu Leu Lys Arg Trp Xaa
		1 5
	<210> 128	
	<211> 7	
30	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
35	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (7).. (7)	
	<223> Xaa es MetO	
40	<400> 128	
		Asp Asp Val His Arg Trp Xaa
		1 5
	<210> 129	
	<211> 7	
45	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
50	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (7).. (7)	
	<223> Xaa es MetO	
55	<400> 129	
		Glu Asn Leu Lys Arg Trp Xaa
		1 5
	<210> 130	
	<211> 7	
60	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	

ES 2 660 901 T3

	<400> 134								
5	<210> 135								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
10	<400> 135								
15	<210> 136								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
20	<400> 136								
25	<210> 137								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
30	<400> 137								
35	<210> 138								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
40	<400> 138								
45	<210> 139								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
50	<400> 139								
55	<210> 140								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
60	<400> 140								

ES 2 660 901 T3

<210> 146
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa es MetO2

 <400> 146
 15 Glu Glu Leu Lys Arg Trp Xaa Arg
 1 5
 <210> 147
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa es MetO2

 <400> 147
 30 Glu Asn Leu Lys Arg Trp Xaa Arg
 1 5
 <210> 148
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 148
 40 Glu Glu Gln Leu Lys Arg Trp Met Arg
 1 5
 <210> 149
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 149
 50 Glu Gln Leu Lys Arg Trp Met Arg Arg
 1 5
 <210> 150
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 150
 60 Asp Glu Glu Leu Lys Arg Trp Met Arg
 1 5
 <210> 151

ES 2 660 901 T3

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 151

Glu Glu Leu Lys Arg Trp Met Arg Arg
 1 5

10 <210> 152
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 152

Gln Arg Glu Asn Leu Lys Arg Trp Met
 1 5

20 <210> 153
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 153

Glu Asn Leu Lys Arg Trp Met Met Arg
 1 5

30 <210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 154

Gln Arg Glu Gln Ile Lys His Phe Met
 1 5

40 <210> 155
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 155

Glu Gln Ile Lys His Phe Met Met Arg
 1 5

50 <210> 156
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>

60 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa es MetO

ES 2 660 901 T3

<400> 156
 Glu Glu Leu Lys Arg Trp Xaa Arg Lys
 1 5

<210> 157
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9).. 9)
 <223> Xaa es MetO

15 <400> 157
 Gln Arg Glu Asn Leu Lys Arg Trp Xaa
 1 5

<210> 158
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa es MetO2

30 <400> 158
 Glu Asn Leu Lys Arg Trp Xaa Arg Lys
 1 5

<210> 159
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9).. 9)
 <223> Xaa es MetO2

45 <400> 159
 Gln Arg Glu Glu Leu Lys Arg Trp Xaa
 1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



5 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, **caracterizado porque:**

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Leu- y -Phe-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Lys- y -Leu-;

10 AA₅ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₆ es -Trp -;

AA₇ se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1;

15 n + m + p + q es menor o igual a 2;

R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicicilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicicilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

20 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄-, -OR₃ y -SR₃, en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicicilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y R₁ y R₂ no son α-aminoácidos.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n, m, p y q son 0.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -L-His- y -L-Asp-, AA₃ se selecciona del grupo formado por -L-Leu- y -L-Phe-, AA₄ se selecciona del grupo formado por -L-Lys-, y -L-Leu-, AA₅ se selecciona del grupo formado por -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn- y -L-Asp-, AA₆ se selecciona del grupo formado por -L-Trp-, AA₇ se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO₂-, y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃, en el que R₃ y R₄ se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

35 4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Glu-, -L-Gln- y -L-Asp-, AA₃ es -L-Leu-, AA₄ es -L-Lys-, AA₅ es -L-Arg-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO₂-, y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

40 5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -L-Leu-, AA₄ es -L-Lys-, AA₅ es -L-Gln-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

45 6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ es -L-Asp-, AA₃ es -L-Leu-, AA₄ es -L-Lys-, AA₅ es -L-Arg-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

50 7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Asn-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -L-Phe-, AA₄ es -L-Leu-, AA₅ es -L-Asn-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

55 8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Asp-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -L-Phe-, AA₄ es -L-Leu-, AA₅ es -L-Asp-, AA₆ es -L-Trp-, AA₇ es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO₂- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

9. Composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

5 10. Composición de acuerdo con la reivindicación 9, en el que este compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se incorpora en un sistema de liberación cosmética o farmacéuticamente aceptable o sistema de liberación sistenida seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas lipídicas sólidas, vehículos lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, microemulsiones y nanoemulsiones o se adsorbe sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

15 11. Composición de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en la que esta composición se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles en crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, sueros, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, polvos, gránulos, goma de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, jaleas y gelatinas.

25 12. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que esta composición también comprende al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por agentes que inhiben la exocitosis neuronal, agentes anticolinérgicos, agentes que inhiben la contracción muscular, agentes antienvjecimiento, agentes antiarrugas, agentes antiperspirantes, otros agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes anti-prurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, inhibidores de la agregación del receptor de acetilcolina, agentes que inhiben la acetilcolinesterasa, agentes relajantes de la piel, agentes estimulantes o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes pigmentantes, agentes autobronceadores, agentes inhibidores de la NO sintasa, agentes de inhibición de la 5 α -reductasa, y agentes inhibidores de la lisil-/o prolil hidroxilasa, antioxidantes, agentes secuestrantes de radicales libres y/o agentes contra la contaminación atmosférica, secuestrantes de especies de carbonilo reactivo, agentes anti-glicación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, ácidos alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxi-acidos, hidratantes, enzimas hidrolíticas epidérmicas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos, colorantes, tinturas, biopolímeros, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulsionantes, agentes ligantes, conservantes, agentes capaces de reducir o tratar las bolsas de ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes escamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes estimulantes de la síntesis de elastina, agentes estimulantes de la síntesis de decorina, agentes estimulantes de la síntesis de laminina, agentes estimulantes de la síntesis de defensina, agentes estimulantes de la síntesis de chaperona, agentes estimulantes de la síntesis de AMPc, agentes moduladoras de AQP-3, agentes moduladoras de la síntesis de acuaporina, proteínas de la familia de las acuaporinas, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimulantes de la síntesis de glucosaminaglucano, agentes estimulantes de la síntesis de fibronectina, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuina, agentes activadores de sirtuina, proteínas del shock térmico, agentes estimulantes de la síntesis de la proteína del shock térmico, agentes estimulantes de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes que inhiben la degradación del colágeno, agentes inhibidores de la metaloproteinasas de la matriz, agentes que inhiben la degradación de la elastina, agentes que inhiben las serina proteasas, agentes estimulantes de la proliferación de fibroblastos, agentes estimulantes de la proliferación de queratinocitos, agentes estimulantes de la proliferación de adipocitos, agentes estimulantes de la proliferación de melanocitos, agentes estimulantes de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimulantes o retardantes de la diferenciación de adipocitos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes anti-psoriasis, agentes de reparación del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o el cuicado de pieles sensibles, agentes de firmeza, agentes anti-estrias, agentes aglutinantes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o agentes estimulantes de la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de la expresión de PGC-1 α , agentes moduladores de la actividad del PPAR γ , agentes que aumentan o reducen el contenido en triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes que inhiben la actividad del PAR-2, agentes estimulantes de la cicatrización, agentes de cicatrización coadyuvantes, agentes estimulantes de la reepitelización, agentes de reepitelización coadyuvante, factores de crecimiento de citocinas, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimulantes de la angiogénesis, agentes que inhiben la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre el metabolismo celular, agentes para mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardantes

del crecimiento del cabello, agentes retardantes de la pérdida del cabello, conservantes, perfumes, desodorantes cosméticos y/o absorbentes y/o enmascaradores del olor corporal, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes obtenidos a partir de un proceso biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, protectores solares y agentes fotoprotectores orgánicos o minerales activos contra los rayos ultravioleta A y/o rayos B y/o rayos infrarrojos A, o mezclas de los mismos.

13. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en la medicina.

14. Uso de un compuesto de la fórmula general (I):



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, **caracterizado porque:**

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -His-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Leu- y -Phe-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Lys- y -Leu-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Trp-;

AA₇ se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO₂-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;

n, m, p y q se seleccionan independientemente de entre ellos mismos y tienen un valor de 0 o 1; n+m+p+q es menor o igual a 2;

R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo formado por H, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄-, -OR₃ y -SR₃-, en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido; y R₁ y R₂ no son α-aminoácidos,

para el tratamiento cosmético, no terapéutico y/o cuidado de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que tratamiento cosmético, no terapéutico y/o cuidado de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas es un tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, el tratamiento y/o prevención de las arrugas y/o las arrugas de expresión, tratamiento y/o prevención de la transpiración, tratamiento y/o cuidado de los trastornos de la piel seleccionado del grupo formado por callos, verrugas, tratamiento de estimulación del crecimiento del cabello y/o la prevención de la pérdida de cabello.