

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 372**

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/EP2013/057658**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153192**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2013 E 13716774 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2836192**

54 Título: **Compuestos inhibidores de la exocitosis neuronal (III)**

30 Prioridad:

**13.04.2012 EP 12382146**  
**29.05.2012 US 201261652655 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.03.2018**

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 2 661 372 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 inhibidores de la exocitosis neuronal (III)

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la exocitosis neuronal y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos compuestos de utilidad en el tratamiento de dichas afecciones, trastornos y/o enfermedades que requieran una inhibición de la exocitosis neuronal, tal como espasticidad de los músculos, dolor, inflamación, sudoración, asimetría facial 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 las bacterias gram-positivas *Clostridium botulinum*. Actúan produciendo la 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  
15 administración controlada de la toxina botulínica se ha utilizado para el tratamiento de un conjunto amplio de afecciones, trastornos y enfermedades, como por ejemplo trastornos 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), trastornos y enfermedades asociadas a hiper- e hipotiroidismo (US 6740321 B2), trastornos y enfermedades hiperparatiroideas primarias (US 6974793 B2), sudoración e hiperhidrosis (US 6974578 B2 y US 6683049 B2), trastornos y enfermedades inflamatorias de los ojos US 7465458 B2 y US 7220422 B2), estrabismo (US 6841156), trastornos y enfermedades del oído (US 6265379 B2 y US 6358926 B2), exceso de secreción de cerumen (US 2010/028385), trastornos y enfermedades neuropsiquiátricas como Alzheimer, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión (US 7811587 B2), diversos trastornos y enfermedades compulsivas como obsesiones, dermatilomanía, síndrome de Tourette, tricotilomanía (US 7393537 B2), parálisis cerebral (US 6939852 B2), trastornos y enfermedades relacionados con la gonadotropina (WO 02/074327), 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), diversos trastornos y enfermedades del sistema nervioso autónomo como otitis y trastornos sinusoidales (US 5766605 A), trastornos 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 trastornos 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 intervalo 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. y col., "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 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  
50 cumplen estas propiedades.

A nivel molecular, las toxinas botulínicas son proteasas que degradan proteínas neuronales que están involucradas en el mecanismo de exocitosis activada por el ión calcio [Schiavo G. y col., "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. y col., "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 comúnmente utilizada en clínica para tratar la sintomatología de enfermedades espasmódicas y en cosmética por sus aplicaciones en la eliminación de las arrugas faciales y de la asimetría facial, rompe la proteína neuronal SNAP-25. Esta proteína SNAP-25 juega un papel clave en la neurosecreción puesto que está involucrada en la formación de un complejo proteico (conocido con el nombre de complejo SNARE o de fusión) que dirige y controla la liberación de la acetilcolina acumulada en vesículas. El núcleo  
60

de dicho complejo de fusión lo constituyen las proteínas SNAP-25 y sintaxina, localizadas en la membrana plasmática presináptica, y la proteína sinaptobrevina de la familia de proteínas VAMP, localizada 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. y col., "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 aproximar y poner en contacto la vesícula cargada del neurotransmisor (acetilcolina) con la membrana plasmática presináptica [Calakos N. y Scheller R.H. "Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description" *Physiol. Rev.* 1996, 76, 1-29; Sutton R.B. y col., "Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4Å resolution" *Nature* 1998, 395, 347-353]. De esta forma, en respuesta a una elevación de la concentración de calcio, se favorecerá la fusión de ambas membranas plasmáticas, produciendo así la liberación del neurotransmisor. Por tanto, dicho complejo proteico SNARE de atraque y fusión vesicular constituye una diana clave para controlar la neurosecreción. El truncamiento de cualquiera de las proteínas que forman el complejo de fusión previene su ensamblaje y, por tanto, inhibe la liberación vesicular e inhibe la exocitosis neuronal.

Se conoce de la técnica anterior que determinados péptidos derivados de las secuencias de las proteínas que forman el complejo SNARE son capaces de inhibir la exocitosis neuronal, como por ejemplo los péptidos derivados de los dominios amino y carboxilo de la proteína SNAP-25 [Apland J.P. y col., "Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at an aplysia synapse" *J. Appl. Toxicol.* 1999, 19, Suppl.1: S23-S26; Mehta P.P. y col., "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca<sup>2+</sup>-dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 10471-10476; Ferrer-Montiel A.V. y col., "The 26-mer peptide released from cleavage by botulinum neurotoxin E inhibits vesicle docking" *FEBS Lett.* 1998, 435, 84-88; Gutierrez L.M. y col., "A peptide that mimics the carboxy-terminal domain of SNAP-25 blocks Ca<sup>2+</sup>-dependent exocytosis in chromaffin cells" *FEBS Lett.* 1995, 372, 39-43; Gutierrez L.M. y col., "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 y col., "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. y col., "Inhibition of insulin release by synthetic peptides show that the H3 region at the C-terminal domain of syntaxin-1 is crucial for Ca<sup>2+</sup>-but not for guanosine 5'-[gamma-thio]triphosphate-induced secretion" *Biochem. J.* 1996, 320, 201-205], de la sinaptobrevina [Cornille F. "Inhibition of neurotransmitter release by synthetic proline-rich 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. y col., "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca<sup>2+</sup>-dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 10471-10476] y de la proteína snapin [Ilardi J.M. y col., "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission" *Nat. Neurosci.* 1999, 2, 119-124]. Del mismo modo, se han descrito también péptidos sintéticos obtenidos por diseño racional o por rastreo de quimiotecas sintéticas que son capaces de interferir en la formación del complejo SNARE inhibiendo la exocitosis neuronal [Blanes-Mira C. y col., "Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis form an  $\alpha$ -helix-constrained combinatorial library" *Biochem J.* 2003, 375, 159-166].

La aplicación industrial de este tipo de compuestos ha sido limitada. El documento EP 2318033 A2 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 modificados químicamente para aumentar su biodisponibilidad para el tratamiento de diversas enfermedades para las cuales el tratamiento con la toxina botulínica ha mostrado eficacia, entre ellas el tratamiento de la hiperhidrosis. Del mismo modo, la industria cosmética ha realizado importantes esfuerzos para desarrollar compuestos que imiten la acción de las toxinas botulínicas con uso en el tratamiento y prevención de la formación de las arrugas de expresión [Blanes-Mira C. y col., "A synthetic hexapeptide (Argireline®) with anti-wrinkle activity" *Int. J. Cosmetic Sci.* 2002, 24, 303-310]. En concreto, en los documentos EP 1180524 A1 y EP 2123673 A1 se describen péptidos derivados del fragmento amino-terminal de la proteína SNAP-25 que poseen efecto antiarrugas, la solicitud internacional WO 97/34620 describe también péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, en concreto de su región carboxi-terminal, o de la sinaptobrevina o de 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 membrana de V-ATPasa capaces de inhibir la exocitosis neuronal por unión a sinaptobrevina y su potencial aplicación como tratamiento antiarrugas.

Así pues, la presente invención proporciona una alternativa a las necesidades existentes y comprende el descubrimiento de unas secuencias peptídicas no derivadas de la proteína SNAP-25 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 el estado de la técnica. Dichos compuestos son útiles para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o son prevenidos por 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 usan en el contexto de la invención.

5 En el contexto de la presente invención se entiende por "piel" el conjunto de capas que la componen desde la capa más superficial o estrato córneo hasta la capa más profunda o hipodermis, ambas incluidas. Dichas capas están compuestas por distintos tipos de células como por ejemplo queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, mastocitos, neuronas y/o adipocitos entre otros. El término "piel" comprende también el cuero cabelludo.

10 El término "tratamiento", según se usa en el contexto de esta memoria cuando no va acompañado de las calificaciones "cosmético, no terapéutico", significa la administración de un compuesto según la invención para aliviar o eliminar una enfermedad o trastorno o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad o trastorno. El término "tratamiento" también abarca aliviar o eliminar las secuelas 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, cabello y/o mucosas en particular con el fin de mejorar las cualidades cosméticas de la piel, cabello y/o mucosas tales como, por ejemplo y sin sentido limitativo, su grado de hidratación, elasticidad, firmeza, brillo, tono o textura, entre otras. El término "cuidado" se refiere en la presente invención al mantenimiento de las cualidades de la piel, cabello y/o mucosas. Dichas cualidades son susceptibles de ser mejoradas o mantenidas mediante un tratamiento cosmético y/o cuidado de la piel, cabello y/o mucosas tanto en sujetos sanos como en aquellos que presentan enfermedades y/o trastornos de la piel y/o mucosas tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, úlceras y heridas en la piel, psoriasis, dermatitis, acné o rosácea, entre otras.

20

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

25 En el contexto de la presente invención, el término "envejecimiento" se refiere a los cambios que experimenta la piel con paso del tiempo (cronoenvejecimiento) o por exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a agentes ambientales como son el humo del tabaco, las afecciones climáticas extremas de frío o viento, los contaminantes químicos o la polución, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles mediante el tacto, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el desarrollo de discontinuidades en la piel como arrugas, líneas finas, líneas de expresión, estrías, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de la hidratación, pérdida de la elasticidad, pérdida de la firmeza, pérdida de la tersura, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, pérdida de la resiliencia, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, la aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada entre otros, cambios en el color de la piel como manchas, rojeces, ojeras o aparición de zonas hiperpigmentadas como manchas de la edad o pecas entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, pérdida de pelo, aspecto de piel de naranja, pérdida de la estructuración del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la aparición de venas de araña o telangiectasias) o de aquellos tejidos próximos a la piel entre otros. El término "fotoenvejecimiento" agrupa el conjunto de procesos debidos a la exposición prolongada de la piel a la radiación ultravioleta que tienen como consecuencia un envejecimiento prematuro de la piel, y presenta las mismas características físicas que el envejecimiento, como por ejemplo y de manera no excluyente, flacidez, descolgamiento, cambios de color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anómala y/o excesiva. La suma de varios factores ambientales como pueden ser la exposición al humo del tabaco, exposición a polución, y afecciones climáticas como frío y/o viento contribuye también al envejecimiento de la piel.

30

35

40

En la presente descripción las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en *Eur. J. Biochem.*, (1984), 138, 9-37.

45 De esta forma, 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- representa  $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_5\text{H}_6)\text{-CO-}$ . Por tanto, el guión, que representa el enlace peptídico, elimina el OH del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado aquí en la forma convencional no ionizada) cuando se sitúa a la derecha del símbolo, y elimina el H del grupo 2-amino del aminoácido cuando se sitúa a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones pueden aplicarse a un mismo símbolo (véase

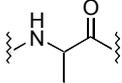
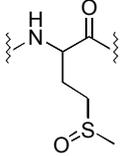
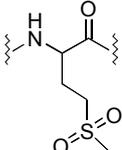
50 Tabla 1).

Tabla 1

Tabla 1. Estructuras de los restos de los aminoácidos y su nomenclatura en código de una y tres letras			
Nombre	Resto	Símbolo	Resto
Asparagil		Glutaminil	
-Asn-		-Gln-	
N		Q	
Histidil		Arginil	
-His-		-Arg-	
H		R	
Lisil		Triptofil	
-Lys-		-Trp-	
K		W	
Tirosil		Fenilalanil	
-Tyr-		-Phe-	
Y		F	
Leucil		Metionil	
-Leu-		-Met-	
L		M	
Valil		Isoleucil	
-Val-		-Ile-	
V		I	
Glutamil		Aspartil	
-Glu-		-Asp-	
E		D	
Proil		Glicil	
-Pro-		-Gly-	
P		G	

(continuación)

**Tabla 1. Estructuras de los restos de los aminoácidos y su nomenclatura en código de una y tres letras**

Nombre	Resto	Símbolo	Resto
Alanil		Metionil(sulfóxido)	
-Ala-		-MetO-	
A			
Metionil(sulfona)			
-MetO2-			

La abreviatura “-MetO-” se utiliza en la presente invención para designar al resto de aminoácido metionil(sulfóxido). El resto del aminoácido metionil(sulfóxido) se puede incorporar en los compuestos de la invención a partir del aminoácido comercial metionina(sulfóxido) o puede obtenerse *in situ* en los compuestos de la invención a partir de la oxidación del resto metionil.

La abreviatura “-MetO<sub>2</sub>-” se utiliza en la presente invención para designar al resto de aminoácido metionil(sulfona). El resto del aminoácido metionil(sulfona) se puede incorporar en los compuestos de la invención a partir del aminoácido comercial metionina(sulfona) o puede obtenerse *in situ* en los compuestos de la invención a partir de la oxidación del resto metionil o del resto metionil(sulfóxido).

La abreviatura “Ac-” se utiliza en la presente descripción para designar al grupo acetilo (CH<sub>3</sub>-CO-), la abreviatura “Palm-” se utiliza para designar al grupo palmítico (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CO-) y la abreviatura “Myr-” se utiliza para designar al grupo mirístico (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CO-).

El término “grupo alifático no cíclico” se utiliza en la presente invención para abarcar los grupos alquilo, alqueno y alquínico, lineales o ramificados.

El término “grupo alquilo” se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, preferiblemente entre 1 y 16, más preferiblemente entre 1 y 14, aún más preferiblemente entre 1 y 12, todavía más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

El término “grupo alqueno” se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente con 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo vinilo (-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), oleilo, linoleilo y similares.

El término “grupo alquínico” se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono con uno o más enlaces triple carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, como por ejemplo 1-pentinilo, y similares. Los grupos alquínico pueden asimismo contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo but-1-en-3-ino, pent-4-en-1-ino y similares.

El término “grupo alicíclico” se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, grupos cicloalquilo o cicloalqueno o cicloalquínico.

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferiblemente entre 3 y 16, más preferiblemente entre 3 y 14, aún más preferiblemente entre 3 y 12, todavía más preferiblemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.

El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferiblemente entre 5 y 16, más preferiblemente entre 5 y 14, aún más preferiblemente entre 5 y 12, todavía más preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.

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

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

El término "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)<sub>2</sub> y similares.

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

El término "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo 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 diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -tienilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -furilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente definidos. Así pues, puede existir sustitución en los grupos de la presente invención donde explícitamente así se indique. Las referencias del presente 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, preferiblemente en 1, 2 o 3 posiciones, más preferiblemente en 1 o 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Dichos sustituyentes incluyen, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; hidroxilo; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; amino; aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; carboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; oxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; tiol; alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ariloxilo tal como fenoxilo;  $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$ ; donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

#### 45 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 cosmética o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

- 50 (i) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- and -Phe-;  
AA<sub>4</sub> es -His-;  
AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- and -Asn-;;  
55 AA<sub>6</sub> es -Lys-;  
AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
AA<sub>8</sub> es -Asp-;

AA<sub>9</sub> es un enlace;

o

(ii) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-;

5 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Leu-;

AA<sub>4</sub> es -Glu-;

AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;

AA<sub>6</sub> es -Ile- ;

10 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;

AA<sub>8</sub> es -Asp-; y

AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

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

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

15 R<sub>1</sub> 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<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> 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;

20 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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

25 R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos.

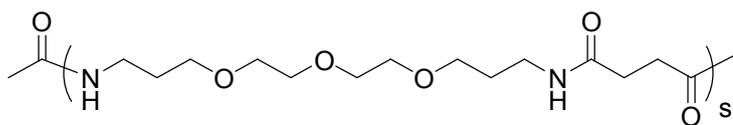
Los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se encuentran unidos a los extremos amino-terminal (N-terminal) y carboxi-terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas respectivamente.

De acuerdo con una realización preferida, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol y R<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> 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 y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono y R<sub>5</sub>-CO- no es un α-aminoácido. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, acetilo, *tert*-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R<sub>1</sub> es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo.

40 De acuerdo con otra realización preferida, R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub>, -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> 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 alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono y -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> no es un α-aminoácido. Opcionalmente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>. Más preferiblemente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Aún más preferiblemente R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R<sub>2</sub> se selecciona de -OH y -NH<sub>2</sub>.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, preferiblemente R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -OH y -NH<sub>2</sub>.

De acuerdo con otra realización particular las estructuras más preferidas del polímero derivado de polietilenglicol son el grupo (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>r</sub>-H en el que r es un número comprendido entre 4 y 795 y el grupo



en el que s es un número comprendido entre 1 y 125.

De acuerdo con otra realización de la presente invención n, m, p y q son 0.

- 5 De acuerdo con una realización preferente, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-, AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Phe-, AA<sub>4</sub> es -His-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asp-, AA<sub>6</sub> es -Lys-, AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -Asp- y AA<sub>9</sub> es un enlace. Más preferentemente, n+m+p+q es igual a 0.
- 10 De acuerdo con una realización preferente, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-, AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Leu- y -Glu-, AA<sub>4</sub> es -Glu-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-, AA<sub>6</sub> es -Ile-, AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -Asp- y AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-. Más preferentemente, AA<sub>3</sub> es -Leu-. Incluso más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 15 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Arg-, -L-Lys-, -L-His-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Arg-, -L-Lys-, -L-His- and -L-Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Glu- and -L-Phe-, AA<sub>4</sub> es -L-His-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Arg-, -L-Lys- y -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Lys-, AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es un enlace, y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 20 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Gln-, -L-Asn- y -L-Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Glu- y -L-Leu-, AA<sub>4</sub> es -L-Glu-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Arg-, -L-Lys- y -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Ile-, AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Gln- y -L-Asn-, y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferiblemente, AA<sub>3</sub> es -L-Leu-. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 25 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-His-, AA<sub>2</sub> es -L-Gln-, AA<sub>3</sub> es -L-Glu-, AA<sub>4</sub> es -L-His-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Lys-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es un enlace y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 30 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Asp-, AA<sub>2</sub> es -L-Gln-, AA<sub>3</sub> es -L-Glu-, AA<sub>4</sub> es -L-His-, AA<sub>5</sub> es -L-Gln-, AA<sub>6</sub> es -L-Lys-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es un enlace y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 35 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Asp-, AA<sub>2</sub> es -L-Gln-, AA<sub>3</sub> es -L-Glu-, AA<sub>4</sub> es -L-His-, AA<sub>5</sub> es -L-Gln-, AA<sub>6</sub> es -L-Lys-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es un enlace y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 40 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Gln-, AA<sub>2</sub> es -L-His-, AA<sub>3</sub> es -L-Phe-, AA<sub>4</sub> es -L-His-, AA<sub>5</sub> es -L-Gln-, AA<sub>6</sub> es -L-Lys-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es un enlace y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 45 De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Asn-, AA<sub>2</sub> es -L-Asn-, AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, AA<sub>4</sub> es -L-Glu-, AA<sub>5</sub> es -L-Asn-, AA<sub>6</sub> es -L-Ile-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es -L-Gln- o -L-Asn- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 50 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Gln-, AA<sub>2</sub> es -L-Gln-, AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, AA<sub>4</sub> es -L-Glu-, AA<sub>5</sub> es -L-Asn-, AA<sub>6</sub> es -L-Ile-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es -L-Asn- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Gln-, AA<sub>2</sub> es -L-Asn-, AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, AA<sub>4</sub> es -L-Glu-, AA<sub>5</sub> es -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Ile-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es -L-Gln- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.

De una manera particular, los compuestos inhibidores de la exocitosis neuronal, representados según la fórmula (I) se incluyen en el grupo de secuencias peptídicas esquematizadas en la Tabla 2, en la que se detalla su identificador de secuencia:

Tabla 2

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
QREHRKMD	SEQ ID NO:1
KQEHHKMD	SEQ ID NO:2
KNEHRKMD	SEQ ID NO:3
KQEHRKMD	SEQ ID NO:4
HQEHRKMD	SEQ ID NO:5
EQEHRKMD	SEQ ID NO:6
DKEHRKMD	SEQ ID NO:7
NREHRKMD	SEQ ID NO:8
HEEHRMMD	SEQ ID NO:9
HQYDEVMD	SEQ ID NO:10
DQEHQKMD	SEQ ID NO:11
DKEHNKMD	SEQ ID NO:12
ENEHDKMD	SEQ ID NO:13
DQEHRKMD	SEQ ID NO:14
NQEHRKMD	SEQ ID NO:15
DQEEQIMD	SEQ ID NO:16
DQDKQHMD	SEQ ID NO:17
ENEHRKMD	SEQ ID NO:18
EHEHRKMD	SEQ ID NO:19
QNEHHKMD	SEQ ID NO:20
KKEHQKMD	SEQ ID NO:21
HREHQKMD	SEQ ID NO:22
DHEHRKMD	SEQ ID NO:23
EREHRKMD	SEQ ID NO:24
HREHKMD	SEQ ID NO:25
RDFHRKMD	SEQ ID NO:26
QHFHQKMD	SEQ ID NO:27
RDFHQKMD	SEQ ID NO:28
EKMHQIMG	SEQ ID NO:29
DQMHDIMG	SEQ ID NO:30
EQMHNIMG	SEQ ID NO:31
HRLHDRMD	SEQ ID NO:32

ES 2 661 372 T3

(continuación)

<b>SECUENCIA</b>	<b>IDENTIFICADOR</b>
QKLHRRMD	SEQ ID NO:33
QDFHDIMA	SEQ ID NO:34
HDFHDIMA	SEQ ID NO:35
EQLEKRMMD	SEQ ID NO:36
QHVHEKMD	SEQ ID NO:37
QHDHQLMD	SEQ ID NO:38
REWDHVMP	SEQ ID NO:39
His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO:40
Asp-Gln-Glu-His-Gln-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO:41
Glu-Asn-Glu-His-Arg-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO:42
Gln-His-Phe-His-Gln-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO:43
His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO <sub>2</sub> -Asp	SEQ ID NO:44
Asp-Gln-Glu-His-Gln-Lys-MetO <sub>2</sub> -Asp	SEQ ID NO:45
Gln-His-Phe-His-Gln-Lys-MetO <sub>2</sub> -Asp	SEQ ID NO:46
DNLEKIMDQ	SEQ ID NO:47
NNLENIMDN	SEQ ID NO:48
NNIENIMPN	SEQ ID NO:49
ENLEKIMDQ	SEQ ID NO:50
QQLLENIMDN	SEQ ID NO:51
QNLERIMDQ	SEQ ID NO:52
QNLEKIMDQ	SEQ ID NO:53
QQLLENKMEN	SEQ ID NO:54
QELENIMDN	SEQ ID NO:55
QQLEKIMDQ	SEQ ID NO:56
QQLEHIMDQ	SEQ ID NO:57
EQLEKIMDQ	SEQ ID NO:58
NNLENIMDQ	SEQ ID NO:59
NELENHMDQ	SEQ ID NO:60
NNYENIMDN	SEQ ID NO:61
QNLEHIMDQ	SEQ ID NO:62
QNWEHLMDQ	SEQ ID NO:63
NDIKHMMEQ	SEQ ID NO:64
EHQEHRKMD	SEQ ID NO:65
HQEHRKMDN	SEQ ID NO:66
EDQEHQKMD	SEQ ID NO:67
DQEHQKMDN	SEQ ID NO:68
EQHFHQKMD	SEQ ID NO:69

ES 2 661 372 T3

(continuación)

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
QHFHQKMDN	SEQ ID NO:70
DENEHRKMD	SEQ ID NO:71
ENEHRKMDQ	SEQ ID NO:72
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO:73
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO:74
Gln-Gln-Leu-Glu-Lys-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO:75
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Glu	SEQ ID NO:76
Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO:77
Glu-His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO:78
Asp-Gln-Glu-His-Gln-Lys-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO:79
Gln-His-Phe-His-Gln-Lys-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO:80
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Asn	SEQ ID NO:81
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Asn	SEQ ID NO:82
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Glu	SEQ ID NO:83
Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Gln	SEQ ID NO:84
Glu-His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO <sub>2</sub> -Asp	SEQ ID NO:85
DEHQEHRKMD	SEQ ID NO:86
HQEHRKMDNR	SEQ ID NO:87
HEDQEHQKMD	SEQ ID NO:88
DQEHQKMDNK	SEQ ID NO:89
NEQHFHQKMD	SEQ ID NO:90
QHFHQKMDNK	SEQ ID NO:91
HNNLENIMDN	SEQ ID NO:92
NNLENIMDNQ	SEQ ID NO:93
DQQLLENIMDN	SEQ ID NO:94
QQLLENIMDNK	SEQ ID NO:95
HNNLENIMDQ	SEQ ID NO:96
NNLENIMDQQ	SEQ ID NO:97
KQNLEHIMDQ	SEQ ID NO:98
QNLEHIMDQR	SEQ ID NO:99
EQQLEHIMDQ	SEQ ID NO:100
QQLEHIMDQR	SEQ ID NO:101
Asp-Glu-His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO:102
Asp-Gln-Glu-His-Gln-Lys-MetO-Asp-Asn-Lys	SEQ ID NO:103
Asn-Glu-Gln-His-Phe-His-Gln-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO:104
His-Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO:105
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn-Lys	SEQ ID NO:106
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Gln-Gln	SEQ ID NO:107

(continuación)

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
Lys-Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO:108
Glu-Gln-Gln-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO:109
Asp-Glu-His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO <sub>2</sub> -Asp	SEQ ID NO:110
His-Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Asn	SEQ ID NO:111
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Asn-Lys	SEQ ID NO:112
Lys-Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Gln	SEQ ID NO:113
HNNLENIMDNR	SEQ ID NO:114
NNLENIMDNQQ	SEQ ID NO:115
DQQLLENIMDNR	SEQ ID NO:116
QQLENIMDNKH	SEQ ID NO:117
HNNLENIMDQR	SEQ ID NO:118
NNLENIMDQQR	SEQ ID NO:119
AKQNLEHIMDQ	SEQ ID NO:120
QNLEHIMDQRK	SEQ ID NO:121
EQQLEHIMDQR	SEQ ID NO:122
QQLEHIMDQRK	SEQ ID NO:123
His-Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn-Arg	SEQ ID NO:124
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn-Lys-His	SEQ ID NO:125
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Gln-Gln-Arg	SEQ ID NO:126
Ala-Lys-Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO:127
Glu-Gln-Gln-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln-Arg	SEQ ID NO:128
His-Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Asn-Arg	SEQ ID NO:129
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Asn-Lys-His	SEQ ID NO:130
Ala-Lys-Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO <sub>2</sub> -Asp-Gln	SEQ ID NO:131

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

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

10 Por ejemplo, cuando se indica que AA<sub>1</sub> puede ser -Lys-, se entiende que AA<sub>1</sub> se selecciona de -L-Lys-, -D-Lys- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación descritos en el presente documento permiten al experto en la materia la obtención de cada uno de los estereoisómeros del compuesto de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.

15 En el contexto de la presente invención, el término "aminoácidos" incluye los aminoácidos codificados por el código genético así como los aminoácidos no codificados, sean naturales o no. Ejemplos de aminoácidos no codificados son, sin sentido limitativo, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutámico, tienilalanina, hidroxiprolina, *allo*-isoleucina, *allo*-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, β-alanina, norleucina, 20 *N*-metilaminoácidos, α-aminoácidos y β-aminoácidos entre otros, así como sus derivados. Una lista de los

aminoácidos no naturales se puede encontrar en el artículo "*Unusual amino acids in peptide synthesis*" de D.C. Roberts y F. Vellaccio, en *The Peptides, Vol. 5 (1983), Chapter VI, Gross E. and Meienhofer J., Eds., Academic Press, New York, USA* o bien en los catálogos comerciales de las empresas especializadas del sector.

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

Dentro del campo de la presente invención se encuentran también las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados por esta invención. El término "sales cosmética o farmacéuticamente aceptables" significa una sal reconocida para su uso en animales y más particularmente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean inorgánicas, como por ejemplo y sin sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, bien sean orgánicas como por ejemplo y sin sentido limitativo etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden obtenerse por los procedimientos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [Berge S.M. y col., "*Pharmaceutical Salts*", (1977), *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19].

#### 20 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 realizarse según procedimientos convencionales, conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo mediante procedimientos 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*; Lloyd-Williams P. y col., "*Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*", (1997), *CRC, Boca Raton, FL, USA*], la síntesis en solución, la síntesis enzimática [Kullmann W., "*Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides*", (1980), *J. Biol. Chem.*, 255(17), 8234-8238] o mediante cualquier combinación de ellas. Los compuestos se pueden obtener igualmente por fermentación de una cepa bacteriana, modificada o no, por ingeniería genética con el objetivo de producir las secuencias deseadas, o bien por hidrólisis controlada de proteínas de origen animal o vegetal, preferentemente vegetal, que libere fragmentos peptídicos que contengan, al menos, la secuencia deseada.

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

- 35 – acoplamiento de un aminoácido, con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre, sobre un aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo C-terminal protegido o unido a un soporte sólido;
- 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 peptídica deseada;
- eliminación del grupo protector del extremo C-terminal o escisión del soporte sólido.

40 Preferentemente, el extremo C-terminal está unido a un soporte sólido y el procedimiento se desarrolla en fase sólida y, por tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre sobre un 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 repetición de esta secuencia tantas veces sea necesario para obtener así el compuesto de la longitud deseada, seguido finalmente por la escisión del compuesto sintetizado del soporte polimérico original.

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 de manera simultánea u ortogonal al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

50 Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un péptido sobre el soporte polimérico o sobre un péptido o aminoácido previamente unidos al soporte polimérico. Estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por expertos en la materia y se encuentran descritas en Lloyd-Williams P. y col., "*Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis*", (1993), *Tetrahedron*, 49(48), 11065-11133.

55 El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos N-terminal y C-terminal y/o escisión del péptido del soporte polimérico en orden indistinto, utilizando procedimientos y afecciones

estándar conocidas en la técnica, tras lo cual pueden modificarse los grupos funcionales de dichos extremos. La modificación opcional de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal puede realizarse con el compuesto de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez el compuesto ha sido escindido del soporte polimérico.

5 Opcionalmente, R<sub>1</sub> puede introducirse mediante la reacción del extremo *N*-terminal del compuesto de la invención con un compuesto R<sub>1</sub>-X, donde R<sub>1</sub> tiene el significado descrito anteriormente y X es un grupo saliente, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros; mediante una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

10 De forma opcional y/o adicional, los radicales R<sub>2</sub> pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto HR<sub>2</sub> donde R<sub>2</sub> es -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -SR<sub>3</sub>, con un fragmento complementario que se corresponde con el compuesto de fórmula (I) en el que R<sub>2</sub> es -OH en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como por ejemplo una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener así un compuesto según la invención de fórmula general (I), donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o alternativamente otros radicales R<sub>2</sub> pueden introducirse mediante incorporación simultánea al proceso de escisión del compuesto del soporte polimérico.

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

25 La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en afecciones controladas. Los grupos protectores, sus reactividades relativas y las afecciones en las que permanecen inertes son conocidos por el experto en la materia.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son las amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxycarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), *para*-nitrobenciloxycarbonilo (pNZ), *terc*-butiloxycarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o aliloxycarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo] (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc), entre otros; preferiblemente, Boc o Fmoc.

35 Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo son los ésteres, tales como el éster de *terc*-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de Trt), éster de ciclohexilo (cHx), éster de bencilo (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 de 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros; grupos protectores preferidos de la invención son los ésteres de All, tBu, cHx, Bzl y Trt.

40 Las cadenas laterales de los aminoácidos trifuncionales se pueden proteger durante el proceso 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 tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobenciloxycarbonilo (2-BrZ), tBu, All, Bzl o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ) entre otros. La cadena lateral de histidina se puede proteger con 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 glutamina y de asparagina se puede proteger con el grupo Trt o el grupo xantilo (Xan) o emplearse sin protección. Para la protección del grupo carboxilo de la cadena lateral de ácido aspártico y ácido glutámico pueden emplearse ésteres, tales como el éster de tBu, éster de All, éster de trifenilmetilo (éster de Trt), éster de cHx, éster de Bzl, éster de *orto*-nitrobencilo, éster de *para*-nitrobencilo, éster de *para*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de Fm o éster de Dmab, entre otros. La cadena lateral de arginina se puede proteger con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Tos, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (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 se puede proteger con el grupo formilo (For), Boc, Mts o emplearse sin protección. Para la protección de los grupo amino de las cadenas laterales de lisina pueden emplearse 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 se puede proteger en forma de sulfóxido, en forma de sulfona o emplearse sin protección. Las cadenas laterales de metionil(sulfóxido) y metionil(sulfona) no se protegen.

En una realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante ésteres de Bzl, cHx o All, la cadena lateral de tirosina se protege con 2-BrZ o Bzl, la cadena lateral de histidina se protege con el grupo Tos o Bom, las cadenas laterales del ácido aspártico y ácido glutámico se protegen con Bzl, cHx o All, la glutamina y la asparagina se emplean sin protección en su cadena lateral, la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral, la cadena lateral de arginina se protege con Tos, la cadena lateral de triptófano se protege con For o Mts y la cadena lateral de lisina se protege con ClZ, Fmoc o Alloc.

En otra realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Fmoc, los grupos carboxilo se protegen mediante ésteres de tBu, All o Trt, la cadena lateral de tirosina se protege con tBu, la cadena lateral de histidina se protege con el grupo Trt o Mtt, las cadenas laterales del ácido aspártico y ácido glutámico se protegen con tBu o All, la glutamina y la asparagina se emplean protegidas con el grupo Trt en su cadena lateral, la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral, la cadena lateral de arginina se protege con Pmc o Pbf, la cadena lateral de triptófano se protege con Boc o se emplea sin protección, y la cadena lateral de lisina se protege con Boc, Trt o Alloc.

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

Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, se pueden citar como soportes sólidos a utilizar en el procedimiento de la invención, los soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, como por ejemplo y sin sentido limitativo resinas *p*-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y col., "A *p*-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides", (1981), *Peptides*, 2, 45-50], resinas 2-clorotritilo [Barlos K. y col., "Darstellung geschützter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze", (1989), *Tetrahedron Lett.*, 30, 3943-3946; Barlos K. y col., "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriptylchlorid zur Synthese von Leu1-Gastrin 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. y col., "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], el 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 simultánea del compuesto del soporte polimérico.

#### Composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención

Los compuestos de la invención pueden administrarse para inhibir la exocitosis neuronal por cualquier medio que produzca el contacto de los compuestos con el sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el del ser humano, y en forma de composición que los contiene.

En este sentido, 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 excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia [*Harry's Cosmeticology*, Seventh edition, (1982), Wilkinson J.B., Moore R.J., ed. Longman House, Essex, GB].

Los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de la secuencia de aminoácidos o las posibles modificaciones en los extremos N-terminal y/o C-terminal que presenten. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante disolución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo y sin sentido limitativo etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de ellos.

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, estado del sujeto, la naturaleza o severidad de la afección, trastorno o enfermedad a tratar y/o cuidar, la ruta y frecuencia de administración y de la naturaleza en particular de los compuestos a utilizar.

Por "cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz" se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del compuesto o compuestos de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los compuestos de la invención se utilizan en la composición cosmética o farmacéutica de la presente invención a unas concentraciones cosmética o

farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; de forma preferida, respecto al peso total de la composición, entre el 0,0000001% (en peso) y el 20% (en peso); preferentemente entre el 0,000001% (en peso) y el 15% (en peso), más preferentemente entre el 0,00001% (en peso) y el 10% (en peso) y aún más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 5% (en peso).

- 5 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 sistemas de vehiculización y/o en sistemas de liberación sostenida cosméticos o farmacéuticos.

El término "sistemas de vehiculización" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto de la invención. Tales vehículos cosméticos o farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo 10 y sin sentido limitativo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. Un experto en la materia conoce los diluyentes, adyuvantes o excipientes que pueden emplearse en los diferentes sistemas de 15 vehiculización en los que se puede administrar el compuesto de la invención.

El término "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo.

20 Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida incluyen, sin sentido limitativo, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, soportes lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, 25 milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, los cuales se pueden añadir para conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo. Sistemas de vehiculización o de liberación sostenida preferidos son liposomas, micelas mixtas fosfolípido tensioactivo, microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con estructura interna de micela inversa y nanocápsulas conteniendo microemulsiones.

Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse mediante los procedimientos conocidos en el estado de la técnica, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica o transdérmica, incluyendo los parches adhesivos, los parches no adhesivos, parches oclusivos y los parches 30 microeléctricos, o por administración sistémica, como por ejemplo y sin sentido limitativo por vía oral o parenteral, incluyendo nasal, rectal, implantación o inyección subcutánea, o implantación o inyección directa en una parte del cuerpo concreta, y preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los compuestos de la invención. La cantidad de compuesto contenida en el sistema de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, del 35 sitio de administración, la cinética y duración de la liberación del compuesto de la invención, así como la naturaleza de la afección, trastorno o enfermedad a ser tratada y/o cuidada.

Los compuestos de la presente invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos como por ejemplo y sin sentido limitativo talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina entre 40 otros.

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 pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, de modo que liberen 45 los compuestos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los compuestos de la invención pueden incorporarse en los tejidos y los tejidos-no-tejidos que se emplean para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo. De manera preferente, los tejidos, tejidos-no-tejidos y productos sanitarios que contienen los compuestos de la invención se emplean para el tratamiento de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o son 50 prevenidos por la inhibición de la excitación neuronal.

Ejemplos de tejidos, tejidos no tejidos, prendas, productos sanitarios y medios de inmovilización de los compuestos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de vehiculización y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, pueden encontrarse descritos en la literatura y son conocidos en el estado de la técnica [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. y col., "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", (2004), *J. Cont. Release*, 97(2), 313-320]. Tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas y productos sanitarios preferidos son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos,

parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.

5 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, pueden emplearse en distintos tipos de composiciones de aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluirán los excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. Un experto en la materia conoce los distintos excipientes que pueden emplearse en las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

10 Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, films de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y vaporizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" y las de enjuagado o "rinse-off". Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, como por ejemplo fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

25 Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los compuestos de la invención, como por ejemplo y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar por iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de ellas, para conseguir una mayor penetración del compuesto de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la afección, trastorno o enfermedad a tratar y/o cuidar.

30 Asimismo, 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 pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su administración oral, preferentemente en forma de cosméticos o fármacos orales, como por ejemplo y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, tabletas, píldoras, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, films de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra presentación conocida por un experto en la materia. En una realización particular, los compuestos de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, como por ejemplo y sin sentido limitativo en barritas dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden solubilizarse en agua, soda, productos lácteos, derivados de soja o ser incorporados en barritas dietéticas. Los compuestos de la invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o suplementos alimentarios, como por ejemplo y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes comunes en la industria alimentaria.

40 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 pueden administrarse además de por vía tópica o transdérmica, por cualquier otro tipo de vía apropiada, por ejemplo por 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 la presente invención, el término "parenteral" incluye vía nasal, auricular, oftálmica, rectal, uretral, vaginal, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intraoculares, intravítreas, intracorneales, intraespinales, intramedulares, intracraneales, intracervicales, intracerebrales, intrameningeales, intraarticulares, intrahepáticas, intratorácicas, intratraqueales, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Un experto en la materia conoce las distintas formas en que se pueden administrar las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

50 Entre los excipientes y/o adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones cosméticas o farmacéuticas, tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros agentes inhibidores de la exocitosis neuronal, otros agentes anticolinérgicos, otros agentes

inhibidores de la contracción muscular, otros agentes antienvjecimiento, otros agentes antiarrugas, otros agentes antitranspirantes, otros agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, otros agentes antiprurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, agentes inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulgentes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes descamantes, 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 estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de cAMP, agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de la síntesis de aquaporinas, proteínas de la familia de las aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes activadores de sirtuínas, proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de las proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como calicreínas, leucocito elastasa o catepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes aceleradores o retardadores de la diferenciación de adipocitos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del DNA, agentes protectores del DNA, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de la expresión de PGC-1 $\alpha$ , agentes moduladores de PPAR $\gamma$ , agentes que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes inhibidores de la actividad de PAR-2, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, agentes retardadores de la caída del cabello, conservantes, perfumes, desodorantes cosméticos y/o absorbentes y/o enmascarantes del olor corporal, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y/o los rayos infrarrojos A, o mezclas de ellos, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los compuestos de la invención. Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los compuestos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento biotecnológico o de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en *CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12th Edition (2008)*. En el contexto de la presente invención, se entiende por procedimiento biotecnológico cualquier procedimiento que produce el principio activo, o parte del mismo, en un organismo, o en una parte del mismo.

Un aspecto adicional de la presente 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, un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos o hidrolizados de extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros, Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-4], Matrixyl® 3000® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Oligopeptide], Matrixyl® Synthe'6™ [INCI: Glycerin, Water, Hydroxypropyl Cyclodextrin, Palmitoyl Tripeptide-38], Essenskin™ [INCI: calcium hydroxymethionine], Renovage [INCI: teprenone], Resistem™ [INCI: Globularia Cordifolia Ferment] o Dermaxyl® [INCI: Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapeptide-3], Syn® Ake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl

Benzylamide Diacetate], Syn<sup>®</sup>-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5], Phytaluronate [INCI: Locust Bean (*Ceratonia siliqua*) Gum] o Preregen<sup>®</sup> [INCI: *Glycine soja* (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol<sup>™</sup> [INCI: Hydrolyzed *Hibiscus esculentus* Extract], Syniorage<sup>™</sup> [INCI: Acetyl Tetrapeptide-11], Dermican<sup>™</sup> [INCI: Acetyl Tetrapeptide-9] o DN AGE<sup>™</sup> LS [INCI: *Cassia alata* leaf Extract] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF, Algisum C<sup>®</sup> [INCI: Methylsilanol Mannuronate] o Hydroxyprosilane CN<sup>®</sup> [INCI: Methylsilanol Hydroxyproline Aspartate] comercializados por Exsymol, Argireline<sup>®</sup> [INCI: Acetyl Hexapeptide-8] (Acetil Hexapéptido-8), SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4] (Acetil Heptapéptido-4), SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3] (Acetil Octapéptido-3), Leuphasyl<sup>®</sup> [INCI: Pentapeptide-18] (Pentapéptido-18), Inyline<sup>™</sup> [INCI: Acetyl Hexapeptide-30] (Acetil Hexapéptido-30), Aldenine<sup>®</sup> [INCI: Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-1] (Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-1), Preventhelia<sup>™</sup> [INCI: Diaminopropionoyl Tripeptide-33] (Diaminopropionoil Tripéptido-33), Decoriny<sup>®</sup> [INCI: Tripeptide-10 Citrulline] (Tripéptido-10 Citrulina), Decorino<sup>®</sup> [INCI: Tripeptide-9 Citrulline] (Tripéptido-9 Citrulina), Trylagen<sup>®</sup> [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1] (Extracto de Fermento de Pseudoalteromonas, Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1), Eyeseryl<sup>®</sup> [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5] (Acetil Tetrapéptido-5), Peptide AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline] (Acetil Tripéptido-30 Citrulina), Relistase<sup>™</sup> [INCI: Acetylglycyltryptophyl Diphenylglycine] (Acetilarginilriptofil Difenilglicina), Thermostressine<sup>®</sup> [INCI: Acetyl Tetrapeptide-22] (Acetil Tetrapéptido-22), Lipochroman<sup>™</sup> [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol] (Dimetilmetoxi Cromanol), Chromabright<sup>™</sup> [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate] (Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato), Antarcticine<sup>®</sup> [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] (Extracto de Fermento de Pseudoalteromonas), dGlyage<sup>™</sup> [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-9 Citrulline] (Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-9 Citrulina), Vilastene<sup>™</sup> [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-10 Citrulline] (Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-10 Citrulina), Hyadisine<sup>™</sup> [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] (Extracto de Fermento de Pseudoalteromonas), Hyanify<sup>™</sup> [proposed INCI: Saccharide Isomerate], Diffuporine<sup>™</sup> [INCI: Acetyl Hexapeptide-37] (Acetil Hexapéptido-37), Silusyne<sup>™</sup> [INCI: Soybean (*Glycine Soja*) Oil, Sorbitan Sesquioleate, Isohexadecane, Sodium Hyaluronate, Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Soy Protein, Acetyl Hexapeptide-39] (Aceite de Soja, Sesquioleato de Sorbitano, Isohexadecano, Hialuronato de Sodio, Proteína de Soja Hidrolizada con Laurildimonio Hidroxipropilo, Acetil Hexapéptido-39) o Adifyline<sup>™</sup> [INCI: Acetyl Hexapeptide-38] (Acetil Hexapéptido-38) comercializados por Lipotec, Kollaren<sup>®</sup> [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl<sup>®</sup> IS [INCI: Hexapeptide-9], Laminixyl IS<sup>™</sup> [INCI: Heptapeptide], Orsirtine<sup>™</sup> GL [INCI: *Oryza sativa* (Rice) Extract], D'Orientine<sup>™</sup> IS [INCI: *Phoenix dactylifera* (Date) Seed Extract], Phytoquintescine<sup>™</sup> [INCI: Einkorn (*Triticum monococcum*) Extract] o Quintescine<sup>™</sup> IS [INCI: Dipeptide-4] comercializados por Vincience/ISP/Ashland, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitec Activos, Deepaline<sup>™</sup> PVB [INCI: Palmitoyl hydrolyzed Wheat Protein] o Sepilift<sup>®</sup> DPHP [INCI: Dipalmitoyl Hydroxyproline] comercializados por Seppic, Gatuline<sup>®</sup> Expression [INCI: *Acmella oleracea* Extract], Gatuline<sup>®</sup> In-Tense [INCI: *Spilanthes acmella* Flower Extract] o Gatuline<sup>®</sup> Age Defense 2 [INCI: *Juglans regia* (Walnut) Seed Extract] comercializados por Gattefossé, Thalassine<sup>™</sup> [INCI: Algae Extract] comercializado por Biotechmarine, ChroNOline<sup>™</sup> [INCI: Caproyl Tetrapeptide-3] o Thymulen-4 [INCI: Acetyl Tetrapeptide-2] comercializados por Atrium/Unipex Innovations, EquiStat [INCI: *Pyrus malus* Fruit Extract, *Glycine soja* Seed Extract] o Juvenesce [INCI: Ethoxydiglicol and Caprylic Triglycerid, Retinol, Ursolic Acid, Phytonadione, Ilomastat] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: Carnosine, Tocopherol, *Silybum marianum* Fruit Extract] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: *Malus domestica* Fruit Cell Culture] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxilift [INCI: *Pimpinella anisum* Extract] o SMS Anti-Wrinkle<sup>®</sup> [INCI: *Annona squamosa* Seed Extract] comercializados por Silab, antagonistas del canal de Ca<sup>2+</sup> como por ejemplo y sin sentido limitativo la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas 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 reparadores del DNA como por ejemplo y sin sentido limitativo fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro entre otros, o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de la presente 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 sea un agente antiprurito como por ejemplo y sin sentido limitativo, 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 involucrata*, *Trichosanthes quinqueangulata*, *Vaccaria pyramidata*, *Ventilago madraspatana*, *Veratrum album* o *Xanthium strumarium* entre otros o bien además al menos un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que sea un agente antiprurito como por ejemplo y sin sentido limitativo mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina

(clorfeniramina), dexclorfeniramina, bronfeniramina, triprolidina, ciclicina, clorciclicina, hidroxicina, meclizina, cetirizina, levocetirizina, prometazina, tenaldina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatidina, ketotifeno, acrivastina, astemizola, cetirizina, loratadina, desloratadina, mizolastina, terfenadina, fexofenadina, azelastina, levocabastina, olopatadina, corticosteroides tales como cortisona, hidrocortisona, dexametasona, prednisona; 5 Neutragen™ [INCI: Water, Butylene Glycol, Dextran, Palmitoyl Tripeptide-8] comercializado por Atrium /Unipex Innovations, Meliprene® [INCI: Dextran, Acetyl Heptapeptide-1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations, Delisens™ [proposed INCI: Acetyl Hexapeptide-46] (Acetil Hexapéptido-46) comercializado por Lipotec, Skinasensyl™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-15] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF, SymSitive® 1609 [INCI: 4-t-Butylcyclohexanol] comercializado por Symrise, 10 Symbiocell™ [INCI: Extract from Cestrum Latifolium] comercializado por BASF, Gatuline® Derma-Sensitive [INCI: Octyldodecyl Myristate, Capparis Spinosa Fruit Extract] comercializado por Gattefossé o MAXnolia [INCI: Magnolia Officinalis Bark Extract, Vitis Vinifera/Vitis Vinifera (Grape) Seed Extract, Tocopherol] comercializado por Mibelle Biochemistry entre otros, o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que 15 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, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por extracto de madecasono, extracto de equinacina, aceite de semilla de amaranto, aceite de madera de sándalo, extracto de hoja de melocotonero, extracto de 20 *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, anti-inflamatorios no 25 esteroideos incluyendo inhibidores de ciclooxigenasa o lipoxigenasa, benzidamina, ácido acetilsalicílico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, derivados de glicirricinato,  $\alpha$ -bisabolol, azuleno y análogos, sericosida, ruscogenina, escina, escolina, rutina y análogos, hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, halobetasol, diflorasona, fluocinonida, amcinonida, triamcinolona, fluticasona, fluocinolona, flurandrenolida, prednicarbo, prednisona, paracetamol, amoxiprin, benorilato, salicilato de colina, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, 30 diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, ibuprofeno, dexibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, miroprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebufona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, 35 fenazona, sulfpirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, naproxcinod, fluprocuazona o licofelona, ácidos grasos omega-3 y omega-6, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, brupenorfina, benzocaína, lidocaína, clorprocaina, tetracaína, procaína, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, bisabolol, Neutragen™ [INCI: Water, Butylene Glycol, Dextran, Palmitoyl Tripeptide-8] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, 40 Delisens™ [proposed INCI: Acetyl Hexapeptide-46] (Acetil Hexapéptido-46) comercializado por Lipotec, Meliprene® [INCI: Dextran, Acetyl Heptapeptide-1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations, Skinasensyl™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-15] o Anasensyl™ [INCI: Mannitol, Ammonium Glycyrrhizate, Caffeine, Hippocastanum (Horse Chestnut) Extract] comercializados por Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF, Calmosensine™ [INCI: Acetyl Dipeptide-1] comercializado por Sederma/Croda, coenzima Q10 o éteres de 45 alquiglicerina, entre otros, o mezclas de los mismos.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que 50 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 inhibidor de la excitación neuronal, agente anticolinérgico, agente inhibidor de la agregación de los receptores de acetilcolina y/o un agente inhibidor de la 55 contracción muscular seleccionado, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por extractos de *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Mandragora officinarum*, *Chondrodendron tomentosum*, plantas del género de las *Brugmansias*, o del género de las *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 sinaptobrevina, péptidos derivados de la proteína snapin, baclofen, carbidopa, levodopa, bromocriptina, clorfenesin, clorzoxazona, donepezil, mefenoxalona, reserpina, tetrabenazina, dantroleno, tiocolquicosida, tizanidina, clonidina, prociclidina, glicopirrolato, atropina, hiosciamina, benzotropina, escopolamina, prometazina, difenhidramina, dimenhidrinato, diciclomina, ciclobenzaprina, orfenadrina, flavoxato, ciclopentolato, ipratropio, oxibutinina, pirenzepina, tiotropio, trihexifenidil, tolterodina, tropicamida, solifenacina, darifenacina, 60 mebeverina, trimetafano, atracurio, cisatracurio, doxacurio, fazadinio, metocurina, mivacurio, pancuronio, pipecuronio, rapacuronio, tubocuranina, dimetilubocuranina, rocuronio, vecuronio, suxametonio, 18-metoxicoronaridina, carisoprodol, febarbamato, meprobamato, metocarbamol, fenprobamato, tibamato, agentes anticonvulsivos tales como levetiracetam, estiripentol, fenobarbital, metilfenobarbital, pentobarbital, metarbital, barbexaclona, pirimidona, carbamazepina, oxcarbazepina, benzodiazepinas tales como por ejemplo y sin sentido

limitativo clonazepam, cloxazolam, clorazepato, diazepam, flutoprazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nimetazepam, fenazepam, temazepam, tetrazepam, clobazam, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8] (Acetil Hexapéptido-8), SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4] (Acetil Heptapéptido-4), SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3] (Acetil Octapéptido-3), Leuphasyl® [INCI: Pentapeptide-18] (Pentapéptido-18) o Inyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-30] (Acetil Hexapéptido-30) comercializados por Lipotec, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitec Activos, y Vialox® [INCI: Pentapeptide-3] o Syn® Ake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate] comercializados por Pentapharm/DSM entre otros, o mezclas de los mismos.

Otro aspecto adicional de la presente 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 desodorante cosmético y/o absorbente y/o enmascarante del olor corporal y/o agente antitranspirante, perfume y/o aceite perfumado seleccionado, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por la sal compleja de zinc del ácido ricinoleico, derivados del ácido abiótico, esencia de salvia, esencia de manzanilla, esencia de clavel, esencia de melisa, esencia de menta, esencia de hojas de canela, esencia de flores de tilo, esencia de bayas de enebro, esencia de vetiver, esencia de olíbano, esencia de gálbano, esencia de labdano, esencia de lavanda, esencia de hierbabuena, benjuí, bergamota, dihidromircenol, lillial, liral, citronelol, esencia de limón, esencia de mandarina, esencia de naranja, esencia de lavanda, moscatel, esencia de geranio bourbon, anís, cilantro, comino, enebro, extractos de flores de lis, lila, rosas, jazmín, nerolí; acetato de bencilo, acetato de *p-terc*-butilciclohexilo, 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, alcanales lineales con de 8 a 18 átomos de carbono, citral, ácido ricinoleico, citronelal, citroneliloxiacetaldehído, ciclamenaldehído, hidroxicitronelal, bourgeonal, iononas, metilcedrilcetona, anetol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalool, terpineol, feniletilalcohol,  $\alpha$ -hexilcinamoaldehído, geraniol, bencilacetona, ciclamenaldehído, ambroxan, indol, hediona, sandelice, ciclovertal,  $\beta$ -damascona, glicolato de alilamilo, dihidromircenol, isobutirato de fenoxietileno, salicilato de ciclohexilo, ácido fenilacético, acetato de geranilo, romilato, irotilo, floramato, sales de aluminio como alumbre, cloruro de aluminio, clorohidrato de aluminio, diclorohidrato de aluminio, sesquiclorohidrato de aluminio, hidroxialantoinato de aluminio, clorotartarato de aluminio, triclorohidrato de aluminio y de circonio, tetraclorohidrato de aluminio y de circonio, pentaclorohidrato de aluminio y de circonio y/o sus mezclas, Leuphasyl® [INCI: Pentapeptide-18] (Pentapéptido-18), SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4] (Acetil Heptapéptido-4), SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3] (Acetil Octapéptido-3), Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8] (Acetil Hexapéptido-8) o Inyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-30] (Acetil Hexapéptido-30) comercializados por Lipotec, Vialox® [INCI: Pentapeptide 3] o Syn® Ake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate] comercializados por Pentapharm/DSM y BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitec Activos entre otros, o mezclas de los mismos.

### 35 Aplicaciones

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



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

- 40 (i) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu-, y -Phe-;  
 AA<sub>4</sub> es -His-;  
 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
 45 AA<sub>6</sub> es -Lys-;  
 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> es -Asp-;  
 AA<sub>9</sub> es un enlace; o
- 50 (ii) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Leu-;  
 AA<sub>4</sub> es -Glu-;  
 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
 AA<sub>6</sub> es -Ile- ;  
 55 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> es -Asp-; y  
 AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-;

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;

$R_1$  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-, donde  $R_5$  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;

$R_2$  se selecciona del grupo formado por  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  y  $-SR_3$ , donde  $R_3$  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

$R_1$  o  $R_2$  no son  $\alpha$ -aminoácidos, para su uso en medicina.

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



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

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

$AA_2$  se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Asp-;

$AA_3$  se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Phe-

$AA_4$  es -His-;

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

$AA_6$  es -Lys-;

$AA_7$  se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;

$AA_8$  es -Asp-;

$AA_9$  es un enlace;

o

(ii) ( $AA_1$  se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

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

$AA_3$  se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Leu-;

$AA_4$  es -Glu-;

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

$AA_6$  es -Ile-;

$AA_7$  se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;

$AA_8$  es -Asp-; y

$AA_9$  se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

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

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

$R_1$  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-, donde  $R_5$  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;

$R_2$  se selecciona del grupo formado por  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  y  $-SR_3$ , donde  $R_3$  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

$R_1$  o  $R_2$  no son  $\alpha$ -aminoácidos,

para su uso en el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, hiperhidrosis y/o de enfermedades y/o trastornos neurológicos, compulsivos y/o neuropsiquiátricos que mejoran por la inhibición de la exocitosis neuronal seleccionados del grupo formado por espasticidad muscular, distonías, distonías focales, blefarospasmo, distonía de torsión, distonía cervical o tortícolis, distonía laríngea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades, calambre del escritor, calambre del músico, distonías de los pies, bruxismo, escoliosis facial, espasmo hemifacial, tics, estrabismo, distonías segmentarias, síndrome de Meige, distonías multifocales, hemidistonías, distonía sensible a dopamina, distonía de Segawa, temblores, enfermedad de Parkinson, pinzamientos nerviosos, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Tourette.

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



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

- 5 AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- y -Tyr-;  
 AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Glu- y -Asp-;
- 10 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- y -Arg-;  
 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- y -Pro-;  
 AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- o un enlace;
- 15 W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;  
 n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;  
 n+m+p+q es menor o igual a 2;
- 20 R<sub>1</sub> 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<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> 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;
- 25 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos,

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

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



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

- 35 (i) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Phe-;  
 AA<sub>4</sub> es -His-;  
 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
 AA<sub>6</sub> es -Lys-;
- 40 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> es -Asp-;  
 AA<sub>9</sub> es un enlace;  
 o
- 45 (ii) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Leu-;  
 AA<sub>4</sub> es -Glu-;

AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
 AA<sub>6</sub> es -Ile- ;  
 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> es -Asp-; y  
 AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-;

5

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;  
 n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;  
 n+m+p+q es menor o igual a 2;

10 R<sub>1</sub> 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<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> 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 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos,

20 para el tratamiento cosmético, no terapéutico y/o cuidado de la piel, cabello y/o membranas mucosas, en particular para la prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel, cabello y/o membranas mucosas, el tratamiento y/o prevención de las arrugas y/o arrugas de expresión, tratamiento y/o prevención de la sudoración, tratamiento y/o cuidado de trastornos de la piel seleccionados del grupo formado por callos, verrugas, tratamiento estimulador del crecimiento del cabello y/o prevención de la caída del cabello.

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



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

30 (i) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Phe-;  
 AA<sub>4</sub> es -His-;  
 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
 AA<sub>6</sub> es -Lys-;  
 35 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> es -Asp-;  
 AA<sub>9</sub> es un enlace;  
 o

40 (ii) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Leu-;  
 AA<sub>4</sub> es -Glu-;  
 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
 AA<sub>6</sub> es -Ile- ;  
 45 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> es -Asp-; y  
 AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;  
 n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;  
 n+m+p+q es menor o igual a 2;

50 R<sub>1</sub> 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<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> 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;

55 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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

60

R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos,

para su uso en la inhibición de la excitación neuronal.

5 En el presente documento también se desvela un procedimiento de tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, hiperhidrosis y/o de enfermedades y/o trastornos neurológicos, compulsivos y/o neuropsiquiátricos que mejoran por la inhibición de la excitación neuronal seleccionados del grupo formado por espasticidad muscular, distonías, distonías focales, blefarospasmo, distonía de torsión, distonía cervical o torticolis, distonía laríngea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades, calambre del escritor, calambre del músico, distonías de los pies, bruxismo, escoliosis facial, espasmo hemifacial, tics, estrabismo, distonía segmentaria, síndrome de Meige, distonía multifocal, hemidistonia, distonía sensible a dopamina, distonía de Segawa, temblores, enfermedad de Parkinson, pinzamientos nerviosos, 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):



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

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- y -Tyr-;

20 AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- y -Arg-;

AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;

AA<sub>8</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- y -Pro-;

25 AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- o un enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

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

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

30 R<sub>1</sub> 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<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> 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;

35 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos.

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



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

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- y -Tyr-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Glu- y -Asp-;

5 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- y -Arg-;

AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;

AA<sub>8</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- y -Pro-

AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- o un enlace

10 W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

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

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

15 R<sub>1</sub> 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<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> 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;

20 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos.

25 En el presente documento también se desvela un procedimiento 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):



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

30 AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- y -Tyr-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Lys-, -His-, -Glu- y -Asp-;

35 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- y -Arg-;

AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;

AA<sub>8</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- y -Pro-;

AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- o un enlace;

40 W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

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

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

R<sub>1</sub> 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 R<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> 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;

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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

R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos.

De acuerdo con una realización preferida, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol y R<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, heterocicilo 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 y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono y R<sub>5</sub>-CO- no es un α-aminoácido. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, acetilo, *tert*-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R<sub>1</sub> es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo.

De acuerdo con otra realización preferida, R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub>, -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, heterocicilo 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 alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono y -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> no es un α-aminoácido. Opcionalmente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>. Más preferiblemente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Aún más preferiblemente R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R<sub>2</sub> se selecciona de -OH y -NH<sub>2</sub>.

De acuerdo con otra realización preferida, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-, AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Phe-, AA<sub>4</sub> es -His-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -y Asn-, AA<sub>6</sub> es -Lys-, AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -Asp- y AA<sub>9</sub> es un enlace. Más preferentemente, m, p y q son 0.

De acuerdo con una realización preferente, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-, AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Leu- y -Glu-, AA<sub>4</sub> es -Glu-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-, AA<sub>6</sub> es -Ile-, AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -Asp- y AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-. Más preferentemente, AA<sub>3</sub> es -Leu-. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.

De acuerdo con otra realización aún más preferida, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Gln-, -L-His- y -L-Asp-, AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -L-His-, -L-Gln- y -L-Asn-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Glu-, -L-Leu- y -L-Phe-, AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -L-His- y -L-Glu-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn- y -L-His-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Ile- y -L-Lys-, AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Gln-, -L-Asn- o un enlace, y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

De acuerdo con otra realización de esta invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por L-Asn-, -L-Gln-, -L-Arg-, -L-Lys-, -L-His-, -L-Glu- and -L-Asp-, AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Arg-, -L-Lys-, -L-His- and -L-Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Glu- and -L-Phe-, AA<sub>4</sub> es -L-His-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-

Asn-, -L-Gln-, -L-Arg-, -L-Lys- and -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Lys-, AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es un enlace, y R<sub>2</sub> se selecciona de entre el grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferiblemente, n, m, p y q son 0.

- 5 De acuerdo con otra realización de esta invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Glu- and -L-Asp-, AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Gln-, -L-Asn- and -L-Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Glu- and -L-Leu-, AA<sub>4</sub> es -L-Glu-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Arg-, -L-Lys- and -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Ile-, AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado by -L-Met-, -L-MetO- and -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> -L-Gln- and -L-Asn-, y R<sub>2</sub> se selecciona de entre el grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, AA<sub>3</sub> es -L-Leu-. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferiblemente, n, m, p y q son 0.

15 En una realización preferente, el prurito se selecciona del prurito asociado a afecciones, enfermedades y/o trastornos, como por ejemplo y sin sentido limitativo, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis herpetiforme, fotodermatosis, fotosensibilidad, dermatosis relacionadas con el embarazo, dermatosis relacionadas con la menopausia, eczema, piel sensible, psoriasis, varicela, herpes, herpes zóster, síndrome de Netherton, síndrome de piel decidual, liquen plano, acné, caspa, seborrea, dermatitis seborreica, alopecia, pie de atleta, candidiasis, hemorroides, picor vaginal, picor perianal, picor anogenital, quemaduras solares, urticaria, otitis prurítica, picor de ojos, prurito senil, prurito acuagénico, prurigo nodularis, prurigo planus, pitiriasis rosada, xerosis y piel seca, o el prurito asociado con diálisis, infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida, neoplasias malignas, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma, linfoma, tumores sólidos, adenocarcinomas, cáncer de pulmón, enfermedades hepáticas, ictericia, colestasis, fallo hepático, cirrosis, policitemia, síndrome hipereosinofílico, trombocitemia esencial, síndrome mielodisplásico, anemia por deficiencia de hierro, lupus sistémico eritematoso, enfermedades endocrinas, enfermedades tiroideas, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedades paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades renales, fallo renal, uremia, infecciones parasitarias, sarna, piojos, lombrices intestinales, reacciones alérgicas, alergias a medicamentos, alergias a alimentos, alergias a productos químicos, exposición a plantas venenosas, exposición a picaduras de insectos, quimioterapia, estrés y ansiedad, entre otros.

20 En otra realización particular, el dolor se selecciona, por ejemplo y sin sentido limitativo, 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 pancreático, dolor hepático, dolor debido a cálculos biliares, colestasis, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor debido a úlcera duodenal, dolor debido a esofagitis, dolor debido a reflujo gastroesofágico, dolor del bazo, dolor de los vasos sanguíneos, dolor debido al síndrome talámico, síndrome del colon irritable, dolor asociado con la enfermedad de Crohn, dolor asociado a colitis ulcerosa, diverticulitis, mucositis gastrointestinal, dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza asociado a sinusitis, migraña, dolor ocular, síndrome del ojo seco, dolor post-operatorio, dolor post-operatorio debido a las incisiones quirúrgicas, dolor post-operatorio debido a la inserción de implantes en los huesos, dolor post-operatorio debido a la sustitución de huesos, dolor post-operatorio debido a las infecciones, dolor post-operatorio debido a amputaciones de miembros, dolor debido a fracturas óseas, dolor debido a cáncer, el dolor debido a cáncer de huesos, dolor asociado a tumores óseos benignos, dolor asociado a osteomas osteoides, dolor asociado a osteoblastomas, dolor debido al tratamiento del cáncer, dolor debido a quimioterapia, dolor debido a emesis, dolor debido a emesis consecuencia de un tratamiento de quimioterapia, dolor músculoesquelético, dolor muscular espástico, fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo, dolor psicogénico, dolor neurálgico, dolor debido a enfermedades desmielinizantes, dolor de cuello asociado a distonias cervicales, dolor de espalda, lumbalgias, ciáticas, inflamación neurogénica, neuritis, causalgia, sensibilidad al tacto, sensibilidad al frío, sensibilidad al calor, irritación cutánea, irritación cutánea post-depilación, irritación cutánea post-afeitado, psoriasis, pieles sensibles, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eczema, liquen plano, quemaduras, quemaduras solares, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriática, uveitis, dolor debido a lesiones nerviosas, neuralgias, neuralgia post-herpética, neuropatías, neuropatías periféricas, dolor fantasma, alodinia, hiperalgesia, hiperalgesia al frío, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor quemante, síndrome de Grierson-Gopalan (más conocido como el síndrome de ardor en los pies), síndrome de boca ardiente, parestesias, enfermedad de Fabry, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a diabetes, dolor neuropático debido a SIDA, dolor orofacial, dolor dental, dolor por extracción de muelas, dolor por extracción de la muela del juicio, sensibilidad dental al frío, sensibilidad dental al calor, mucositis oral, dolor de la articulación temporomandibular, dolor articular causado por gota, dolor asociado de procesos de tatuaje o a eliminación de tatuajes, dolor debido a juanetes, dolor testicular, dolor miofascial, dolor de la vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, cistitis, dolor debido a cálculos renales, cólicos renales, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor post-parto, dolor menstrual, dolor escrotal, dolor perineal, dolor o hipersensibilidad pélvica, dolor o irritación cutánea tras una intervención quirúrgica, tras un tratamiento con terapia de luz pulsada (IPL, Intense Pulse Light), tras un tratamiento con terapia de 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, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por inflamación neurogénica, inflamación de 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 inflamación crónica, con inflamación aguda, nefritis, lupus sistémico eritematoso, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide adulta y juvenil, enfermedad de Still, artritis psoriática, osteoartritis, artritis provocada por gota, espondilitis reumatoide, glomerulonefritis, neuritis, inflamación del tejido nervioso, esclerosis múltiple, trastornos del sistema inmunológico, síndrome de Sjögren, aterosclerosis, miocarditis, pericarditis, vasculitis, afecciones inflamatorias de la piel, psoriasis, pieles sensibles, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eczema, rosácea, acné, enfermedad hiperproliferativa de la piel, quemaduras, quemaduras solares, inflamación cutánea tras una intervención quirúrgica, tras un tratamiento con terapia de luz pulsada (IPL, Intense Pulse Light), tras un tratamiento con terapia de luz pulsada monocromática (láser), tras un tratamiento con agentes descamantes químicos o tras una sobreexposición a agentes externos agresivos, inflamación de las mucosas vaginales, vulvodinia, vaginitis, inflamación de las mucosas orales, gingivitis, periodontitis, enfermedades inflamatorias de los ojos, uveítis, conjuntivitis ocular y vernal, sarcoidosis, úlceras pépticas, urticaria, pénfigo bulloso, escleroderma, fibrosis, angioedema, anafilaxis, alopecia, cirrosis hepática, restenosis, polimialgia reumática, espondilartropatías seronegativas, incluyendo espondilitis anquilosante y enfermedad de Reiter, dermatomiositis, mioisitis de cuerpos de inclusión, polimiositis y linfangioleiomatosis, entre otras.

En otra realización particular, las enfermedades y/o trastornos neurológicos, compulsivos y neuropsiquiátricos que mejoran por la inhibición de la exocitosis neuronal se seleccionan, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por espasticidad muscular, distonías, y más particularmente las distonías focales como por ejemplo blefarospasmo, distonía de torsión, distonía cervical o torticolis, distonía laríngea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades como el calambre del escritor, calambre del músico o distonías de los pies, bruxismo, escoliosis facial, espasmo hemifacial, tics y/o estrabismo; distonías segmentarias, síndrome de Meige, distonías multifocales, hemidistonías, distonía sensible a dopamina y distonía de Segawa, temblores, enfermedad de Parkinson, pinzamientos nerviosos, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Tourette., entre otros.

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

En otra realización particular, el tratamiento y/o cuidado del cabello es un tratamiento estimulador del crecimiento del cabello y/o prevención de la caída del cabello.

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

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio que produzca el contacto de los compuestos con el sitio de acción del mismo en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el del ser humano, y más preferiblemente en forma de composición que los contiene. La administración de los compuestos de la presente invención se realiza de forma tópica, transdérmica, oral o parenteral. En un aspecto más en particular la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas mediante presión, mediante parches microeléctricos, mascarillas faciales o cualquier combinación de ellas.

La frecuencia de la aplicación puede variar ampliamente, dependiendo de las necesidades de cada sujeto, sugiriéndose un intervalo de aplicación desde una vez al mes hasta 10 veces al día, preferentemente desde una vez a la semana hasta 4 veces al día, más preferentemente desde tres veces por semana hasta dos veces al día, aún más preferentemente una vez al día.

### Ejemplos de administración

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en el presente documento sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención reivindicada en el presente documento.

### Metodología general

#### Abreviaturas

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

®, resina; 2,6-diClZ, 2,6-diclorobencilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxycarbonilo; 2-ClTrt-®, resina 2-clorotritilo; Ac, acetilo; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; Ala, alanina; All, alilo; Alloc, aliloxycarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; Arg, arginina; Asn, asparagina; Asp, ácido aspártico; Boc, *tert*-butiloxycarbonilo; Bom, benciloximetilo; Brz, bromobenciloxycarbonilo; BSA, albúmina de suero bovino; Bzl, bencilo; c.s., cantidad suficiente; c.s.p., cantidad suficiente para; Cbz, benciloxycarbonilo; cHx, ciclohexilo; ClZ, 2-clorobencilo; Cys, cisteína; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano, cloruro de metileno; Dde, *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-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 etilendiaminotetraacético; equiv, equivalente; ES-MS, espectrometría de masas por ionización electrospray; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo; For, formilo; Gln, glutamina; Glu, ácido glutámico; Gly, glicina; GST, glutatión *S*-transferasa; His, histidina; HOAt, 1-hidroxiazabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; Ile, isoleucina; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; IPL, Intense Pulse Light; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexilideno)-3-metil-butilo; LDMA-25, proteína laurildimónio hidroxilada; Leu, leucina; Lys, lisina; MBHA, *p*-metilbenzohidrilamina; Me, metilo; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; Met, metionina; MetO, metionina(sulfóxido); MetO<sub>2</sub>, metionina(sulfona); MLV, vesículas multilaminares; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo; Mts, mesitilensulfonilo; Mtt, metoxitritilo o metiltritilo; Myr, miristoilo; MW, masa 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; Phe, fenilalanina; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; pNZ, *para*-nitrobenciloxycarbonilo; Pro, prolina; SEM, error estándar de la media; Ser, serina; SNAP-25, proteína sinaptosomal asociada 25; SNARE, Receptor de las proteínas solubles de unión al factor sensible a la *N*-etilmaleimida (Soluble NSF Attachment Protein Receptor); tBu, *tert*-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; Thr, treonina; TIS, triisopropilsilano; Tos, tosilo o *p*-toluensulfonilo; TPA, 12-*O*-tetradecanoilforbol-13-acetato; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo; Trp, triptofano; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Tyr, tirosina; IUPAC, Unión Internacional de Química Aplicada y Pura; IUB, Unión Internacional de Bioquímica; ULV, vesículas unilaminares; UVA, radiación ultravioleta A; UVB, radiación ultravioleta B; Val, valina; VAMP, proteínas de membrana asociadas a vesículas; Xan, xantilo; Z, benciloxycarbonilo.

### 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 fueron de calidad para síntesis y se usaron sin ningún tratamiento adicional. Los disolventes y los reactivos solubles se eliminaron por succión. La eliminación del grupo Fmoc se llevó a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 ml/g resina) [Lloyd-Williams P. y col., "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 disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se realizaron con 3 ml disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se realizó mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E. y col., "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides", (1970), *Anal. Biochem.*, 34(2), 595-598] o 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 transformaciones sintéticas y lavados se llevaron a cabo a 25 °C.

El análisis cromatográfico por HPLC se llevó a cabo en un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase inversa termoestabilizada a 30 °C (250 x 4.0 mm, Kromasil C<sub>8</sub>, 5 µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución se realizó mediante un gradiente de acetonitrilo (+0,07% TFA) en agua (+0,1% TFA) a un flujo de 1 ml/min y la detección se realizó a 220 nm. El análisis por espectrometría de masas por electrospray se llevó a cabo en un equipo WATERS Alliance con un detector ZQ 2000 empleando una mezcla de MeCN:H<sub>2</sub>O 4:1 (+0,1% TFA) como fase móvil y un flujo de 0,2 ml/min.

### Ejemplo 1

Obtención de Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-AA<sub>8</sub>-AA<sub>9</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-AM-MBHA-®, en el que AA<sub>1</sub> es -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>2</sub> es -L-Gln-, -L-Asn- o -L-Glu-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-; AA<sub>4</sub> es -L-Glu-; AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys- o -L-Asn-; AA<sub>6</sub> es -L-Ile-; AA<sub>7</sub> es -L-Met- o -L-MetO-; AA<sub>8</sub> es -L-Asp-; AA<sub>9</sub> es -L-Gln- o -L-Asn-; 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-Gln(Trt)-OH or Fmoc-L-Asn(Trt)-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 procedimientos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repitió para acoplar el siguiente aminoácido. El grupo Fmoc *N*-terminal se desprotegió como se describe en los procedimientos generales y secuencialmente se acoplaron 2,5 equiv of Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Met-OH o Fmoc-L-MetO-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Ile-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH o Fmoc-L-Asn(Trt)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-

Glu(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Leu-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH o Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH y, por último, 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 sobre las resinas de peptidilo durante 1 hora, acoplando cada uno en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI y usando DMF como disolvente.

5 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<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-AA<sub>8</sub>-AA<sub>9</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-CITrt®*, en el que AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>2</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>-, -L-Glu-, -L-Asp-, -L-Phe-, -L-Trp- o -L-Tyr-; AA<sub>4</sub> es -L-Lys-, -L-His-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>6</sub> es -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>-, -L-Ile-, -L-Leu-, -L-Val-, -L-His-, -L-Lys- o -L-Arg-; AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-; AA<sub>8</sub> es -L-Glu-, -L-Asp-, -Gly-, -L-Ala- o -L-Pro-; AA<sub>9</sub> es -L-Gln- o -L-Asn-; y n, m, p y q son 0

Se acoplan 8,8 mmol (1 equiv) de Fmoc-L-Gln(Trt)-OH o Fmoc-L-Asn(Trt)-OH disueltos en 55 ml de DCM a los que se añaden 0,86 equivalentes de DIEA, 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 procedimientos generales y se acoplan 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-Ala-OH o Fmoc-L-Pro-OH 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 procedimientos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repite para acoplar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplan secuencialmente 2,5 equiv de Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH o Fmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-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-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH o Fmoc-L-Tyr(tBu)-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 y, por último, 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 en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI en cada acoplamiento.

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

### 35 Ejemplo 3

Obtención de *Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-AM-MBHA®*, AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>2</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn- o -L-Asp-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, -L-Met-, -L-Glu-, -L-Asp- o -L-Phe-; AA<sub>4</sub> es -L-His- o -L-Glu-; AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn- o -L-Asp-; AA<sub>6</sub> es -L-Ile-, -L-Lys- o -L-Arg-; AA<sub>7</sub> es -L-Met- o -L-MetO-; AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, -Gly- o -L-Ala-; AA<sub>9</sub> es un enlace; y n, m, p y q son 0.

Se trataron 5 mmol (1 equiv) de la resina Fmoc-AM-MBHA con una funcionalización de 0,73 mmol/g con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el fin de eliminar el grupo Fmoc. Se incorporaron 2,5 equiv de Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH o Fmoc-L-Ala-OH 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.

45 A continuación, se lavaron las resinas como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para acoplar el siguiente aminoácido. Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los procedimientos generales y se acoplaron secuencialmente 2,5 equiv de Fmoc-L-Met-OH o Fmoc-L-MetO-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-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, o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-His(Trt)-OH o Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Phe-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 o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH and finally 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 sobre las resinas de peptidilo durante 1 hora, cada acoplamiento en presencia de 2,5 equiv de HOBt and 2,5 equiv de DIPCDI, y usando 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 4**

Síntesis profética de obtención de *Fmoc-W<sub>n</sub>X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-AA<sub>8</sub>-AA<sub>9</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-CITrt-®*, en el que AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>2</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>-, -L-Glu-, -L-Asp-, -L-Phe-, -L-Trp- o -L-Tyr-; AA<sub>4</sub> es -L-Lys-, -L-His-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>6</sub> es -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>-, -L-Ile-, -L-Leu-, -L-Val-, -L-His-, -L-Lys- o -L-Arg-; AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-; AA<sub>8</sub> es -L-Glu-, -L-Asp-, -Gly-, -L-Ala- o -L-Pro-; AA<sub>9</sub> es un enlace- o -L-Asn-; y n, m, p y q son 0.

Se añaden 8,8 mmol (1 equiv) de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-Ala-OH o Fmoc-L-Pro-OH disueltos en 55 ml de DCM a los que se añaden 0,86 equiv de DIEA sobre la resina 2-clorotritilo (5,5 g; 8,8 mmol) seca. 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 procedimientos generales y se acoplan 2,5 equivalentes de Fmoc-L-MetOH, Fmoc-L-MetO-OH o Fmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OH 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 procedimientos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repite para acoplar el siguiente aminoácido.. Siguiendo los protocolos descritos se acoplan secuencialmente 2,5 equiv de Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-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-Glu(OtBu)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH o Fmoc-L-Tyr(tBu)-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 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, cada acoplamiento en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI.

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

**Ejemplo 5**

*Procedimiento general de escisión de grupo protector Fmoc N-terminal.*

Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal de las resinas de peptidilo obtenidas en los ejemplos 1, 2, 3 y 4 tal como se describe en los procedimientos generales (20 % de piperidina en DMF, 1 x 5 min + 1 x 20 min). Las resinas de peptidilo se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron a vacío.

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

**Ejemplo 6**

*Procedimiento de introducción de grupo R<sub>1</sub> palmitoilo sobre las resinas de peptidilo obtenidas en el Ejemplo 5 para la SEQ ID NO:51..*

Sobre 1 mmol (1 equiv) de las resinas de peptidilo obtenidas en el Ejemplo 5 para la **SEQ ID NO:51** se añadieron 10 equiv de ácido palmítico predisuuelto en DMF (1 ml) en presencia de 10 equiv de HOBt y 10 equiv de DIPCDI. Se dejaron reaccionar durante 15 horas, pasadas las cuales 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 a vacío.

Proféticamente, siguiendo el mismo protocolo, el grupo palmitoilo R<sub>1</sub> se introduce en las resinas de peptidilo obtenidas proféticamente en los Ejemplos 1 a 4 después de desproteger el extremo N-terminal siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 5.

**Ejemplo 7**

*Procedimiento de introducción de grupo R<sub>1</sub> acetilo sobre las resinas de peptidilo obtenidas en el Ejemplo 5.*

Se trató 1 mmol (1 equiv) de las resinas de peptidilo obtenidas en el Ejemplo 5 con 25 equiv de anhídrido acético en presencia de 25 equiv de DIEA utilizando 5 ml de DMF como disolvente. Se dejaron reaccionar durante 30 minutos, pasados los cuales las resinas de peptidilo se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron a vacío.

Proféticamente, siguiendo el mismo protocolo, el grupo acetilo R<sub>1</sub> se introduce en las resinas de peptidilo obtenidas proféticamente en el Ejemplo 5.

### Ejemplo 8

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

5 Se trataron 200 mg de las resinas de peptidilo secas obtenidas en los Ejemplos 6 y 7 con 5 ml de TFA:TIS:H<sub>2</sub>O (90:5:5) durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los filtrados sobre 50 ml 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 éter dietílico. Los precipitados finales se secaron a vacío.

10 El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07 % de TFA) en H<sub>2</sub>O (+0,1 % de TFA) mostró una pureza superior al 80 % en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó mediante ES-MS.

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 del soporte polimérico y funcionalización con R<sub>2</sub> amina sustituida: Obtención de Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-AA<sub>8</sub>-AA<sub>9</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>, en el que AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>2</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>-, -L-Glu-, -L-Asp-, -L-Phe-, -L-Trp- o -L-Tyr-; AA<sub>4</sub> es -L-Lys-, -L-His-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>6</sub> es -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>-, -L-Ile-, -L-Leu-, -L-Val-, -L-His-, -L-Lys- o -L-Arg-; AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-; AA<sub>8</sub> es -L-Glu-, -L-Asp-, -Gly-, -L-Ala- o -L-Pro-; AA<sub>9</sub> es -L-Gln-, -L-Asn- o un enlace; y n, m, p y q son 0.*

25 Los compuestos Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-AA<sub>8</sub>-AA<sub>9</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-OH con cadenas laterales totalmente protegidas se obtienen mediante el tratamiento de 150 mg de las resinas de peptidilo proféticas Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-AA<sub>8</sub>-AA<sub>9</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2CITrt® 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. Se recogen los filtrados 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 H<sub>2</sub>O 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<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-AA<sub>7</sub>-AA<sub>8</sub>-AA<sub>9</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub> 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 H<sub>2</sub>O y se liofilizan.

35 La pureza de los péptidos obtenidos se determina mediante análisis HPLC en gradientes de MeCN (+ 0,07% de TFA) en H<sub>2</sub>O (+ 0,1 % de TFA). La identidad de los péptidos obtenidos se confirma mediante ESI-EM.

### Ejemplo 10

40 Siguiendo los protocolos generales descritos en los ejemplos 1 a 9, variando de manera rutinaria la naturaleza de los reactivos y de las secuencias peptídicas, también se obtuvieron los siguientes compuestos, que incluyen compuestos definidos en las reivindicaciones duntas.

Tabla 3

Identificador	PM promedio	PM experimental
Ac-SEQ ID NO:1-NH <sub>2</sub>	1140,29	1140,43 ± 0,25
Ac-SEQ ID NO:2-NH <sub>2</sub>	1093,23	1093,86 ± 0,77
Ac-SEQ ID NO:3-NH <sub>2</sub>	1098,25	1099,08 ± 1,06
Ac-SEQ ID NO:4-NH <sub>2</sub>	1112,28	1112,26 ± 0,36
Ac-SEQ ID NO:5-NH <sub>2</sub>	1121,25	1121,25 ± 0,17
Ac-SEQ ID NO:6-NH <sub>2</sub>	1113,22	1113,37 ± 0,20
Ac-SEQ ID NO:7-NH <sub>2</sub>	1099,24	1099,43 ± 0,27

ES 2 661 372 T3

(continuación)

<b>Identificador</b>	<b>PM promedio</b>	<b>PM experimental</b>
Ac-SEQ ID NO:8-NH <sub>2</sub>	1126,27	1126,31 ± 0,17
Ac-SEQ ID NO:11-NH <sub>2</sub>	1071,14	1070,67 + 0,88
Ac-SEQ ID NO:12-NH <sub>2</sub>	1057,15	1057,16 ± 0,04
Ac-SEQ ID NO:13-NH <sub>2</sub>	1058,09	1057,50 ± 0,86
Ac-SEQ ID NO:14-NH <sub>2</sub>	1099,19	1099,77 + 0,67
Ac-SEQ ID NO:15-NH <sub>2</sub>	1098,21	1099,42 ± 1,44
Ac-SEQ ID NO:18-NH <sub>2</sub>	1099,19	1101,01 ± 2,46
Ac-SEQ ID NO:19-NH <sub>2</sub>	1122,23	1123,35 ± 1,58
Ac-SEQ ID NO:20-NH <sub>2</sub>	1079,16	1078,73 ± 1,18
Ac-SEQ ID NO:21-NH <sub>2</sub>	1084,27	1083,73 ± 1,84
Ac-SEQ ID NO:22-NH <sub>2</sub>	1121,25	1121,49 ± 0,52
Ac-SEQ ID NO:23-NH <sub>2</sub>	1108,20	1108,17 ± 0,54
Ac-SEQ ID NO:24-NH <sub>2</sub>	1141,28	1142,17 ± 1,48
Ac-SEQ ID NO:25-NH <sub>2</sub>	1121,29	1121,91 ± 0,67
Ac-SEQ ID NO:26-NH <sub>2</sub>	1145,31	1145,00 ± 1,70
Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	1111,25	1112,40 ± 1,29
Ac-SEQ ID NO:28-NH <sub>2</sub>	1117,25	1116,62 ± 1,85
Ac-SEQ ID NO:29-NH <sub>2</sub>	1014,24	1014,20 + 0,13
Ac-SEQ ID NO:30-NH <sub>2</sub>	987,13	987,11 ± 0,09
Ac-SEQ ID NO:31-NH <sub>2</sub>	1000,17	1000,13 ± 0,14
Ac-SEQ ID NO:32-NH <sub>2</sub>	1120,26	1120,41 ± 0,29
Ac-SEQ ID NO:33-NH <sub>2</sub>	1124,34	1124,63 ± 0,31
Ac-SEQ ID NO:34-NH <sub>2</sub>	1017,13	1017,46 ± 0,39
Ac-SEQ ID NO:35-NH <sub>2</sub>	1026,14	1026,18 ± 0,17
Ac-SEQ ID NO:36-NH <sub>2</sub>	1089,24	1089,06 ± 0,75
Ac-SEQ ID NO:40-NH <sub>2</sub>	1137,25	1137,79 ± 0,58
Ac-SEQ ID NO:41-NH <sub>2</sub>	1087,14	1087,24 ± 0,19
Ac-SEQ ID NO:43-NH <sub>2</sub>	1127,25	1127,96 ± 1,70
Ac-SEQ ID NO:47-NH <sub>2</sub>	1146,29	1146,39 ± 0,10
Ac-SEQ ID NO:48-NH <sub>2</sub>	1117,21	1115,38 ± 2,51
Ac-SEQ ID NO:50-NH <sub>2</sub>	1160,31	1160,16 ± 0,75
Ac-SEQ ID NO:51-NH <sub>2</sub>	1145,26	1145,27 ± 2,60
Palm-SEQ ID NO:51-NH <sub>2</sub>	1341,64	1342,87 ± 1,95
Ac-SEQ ID NO:52-NH <sub>2</sub>	1187,34	1186,80 ± 1,38
Ac-SEQ ID NO:53-NH <sub>2</sub>	1159,33	1159,53 ± 0,76
Ac-SEQ ID NO:56-NH <sub>2</sub>	1173,36	1173,32 ± 2,23
Ac-SEQ ID NO:57-NH <sub>2</sub>	1182,32	1182,04 ± 1,25
Ac-SEQ ID NO:58-NH <sub>2</sub>	1174,34	1175,64 ± 1,62
Ac-SEQ ID NO:59-NH <sub>2</sub>	1131,23	1130,82 ± 0,66
Ac-SEQ ID NO:62-NH <sub>2</sub>	1168,30	1168,28 ± 0,33

(continuación)

Identificador	PM promedio	PM experimental
Ac-SEQ ID NO:73-NH <sub>2</sub>	1133,2	1133,47 ± 2,18
Ac-SEQ ID NO:74-NH <sub>2</sub>	1161,26	1161,19 ± 0,67
Ac-SEQ ID NO:76-NH <sub>2</sub>	1147,22	1148,26 ± 1,83
Ac-SEQ ID NO:77-NH <sub>2</sub>	1184,30	1184,34 ± 0,13

## Ejemplo 11

*Estudio de la inhibición de la formación del complejo SNARE con detección del complejo por ELISA*

- 5 Con el objetivo de determinar la capacidad de inhibición de la formación del complejo SNARE de los compuestos de la invención, se estudió la inhibición competitiva de los compuestos frente a SNAP-25 respecto a la formación de dicho complejo. Se determinó la proporción de complejo SNARE formado mediante la técnica de ELISA, utilizando una de las proteínas del complejo unida a GST. En una placa de 96 pocillos se inmovilizó VAMP (utilizando una solución 0,037  $\mu$ M) y posteriormente se bloquearon los espacios libres con BSA (3%). En paralelo a este proceso, se incubó SNAP-25 unido a GST (0.0185  $\mu$ M), sintaxina (0.037  $\mu$ M) y un compuesto de la invención (compuestos a 2.5
- 10 mM y 0.5 mM) durante 1 hora. Una vez finalizada la incubación, las muestras se transfirieron a la placa con VAMP inmovilizada y se incubaron durante 1 hora para permitir la formación del complejo SNARE. A continuación, se realizaron lavados de la placa y se procedió a la detección del complejo mediante un anticuerpo primario anti-GST (Antibody anti-GST epítotope TAG, Fisher Cat. n°:PA1-982A). La lectura se realizó a una longitud de onda de 490 nm en un lector espectrofotométrico TECAN GENios.
- 15 En la Tabla 4 se incluyen los resultados de la inhibición competitiva de la formación del complejo SNARE mediante 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 la formación del complejo SNARE	
	Concentración del compuesto	
	2,5 mM	0,5 mM
Ac-SEQ ID NO:1-NH <sub>2</sub>	58	28
Ac-SEQ ID NO:2-NH <sub>2</sub>	51	19
Ac-SEQ ID NO:3-NH <sub>2</sub>	51	16
Ac-SEQ ID NO:4-NH <sub>2</sub>	64	30
Ac-SEQ ID NO:5-NH <sub>2</sub>	73	35
Ac-SEQ ID NO:6-NH <sub>2</sub>	68	23
Ac-SEQ ID NO:7-NH <sub>2</sub>	63	20
Ac-SEQ ID NO:8-NH <sub>2</sub>	56	18
Ac-SEQ ID NO:11-NH <sub>2</sub>	75	32
Ac-SEQ ID NO:12-NH <sub>2</sub>	47	25
Ac-SEQ ID NO:14-NH <sub>2</sub>	52	12
Ac-SEQ ID NO:15-NH <sub>2</sub>	52	13
Ac-SEQ ID NO:18-NH <sub>2</sub>	75	30
Ac-SEQ ID NO:19-NH <sub>2</sub>	68	19
Ac-SEQ ID NO:20-NH <sub>2</sub>	57	25
Ac-SEQ ID NO:21-NH <sub>2</sub>	56	22

(continuación)

Compuesto	% inhibición de la formación del complejo SNARE	
	Concentración del compuesto	
	2,5 mM	0,5 mM
Ac-SEQ ID NO:23-NH <sub>2</sub>	55	No estudiado
Ac-SEQ ID NO:25-NH <sub>2</sub>	56	17
Ac-SEQ ID NO:26-NH <sub>2</sub>	61	2
Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	69	34
Ac-SEQ ID NO:28-NH <sub>2</sub>	60	18
Ac-SEQ ID NO:29-NH <sub>2</sub>	60	21
Ac-SEQ ID NO:33-NH <sub>2</sub>	49	5
Ac-SEQ ID NO:34-NH <sub>2</sub>	68	26
Ac-SEQ ID NO:35-NH <sub>2</sub>	65	15
Ac-SEQ ID NO:36-NH <sub>2</sub>	64	6
Ac-SEQ ID NO:40-NH <sub>2</sub>	No estudiado	42
Ac-SEQ ID NO:47-NH <sub>2</sub>	53	No estudiado
Ac-SEQ ID NO:48-NH <sub>2</sub>	83	43
Ac-SEQ ID NO:50-NH <sub>2</sub>	57	15
Ac-SEQ ID NO:51-NH <sub>2</sub>	90	63
Ac-SEQ ID NO:52-NH <sub>2</sub>	64	11
Ac-SEQ ID NO:53-NH <sub>2</sub>	67	21
Ac-SEQ ID NO:56-NH <sub>2</sub>	65	31
Ac-SEQ ID NO:57-NH <sub>2</sub>	68	31
Ac-SEQ ID NO:58-NH <sub>2</sub>	68	26
Ac-SEQ ID NO:59-NH <sub>2</sub>	65	56
Ac-SEQ ID NO:62-NH <sub>2</sub>	62	37
Ac-SEQ ID NO:74-NH <sub>2</sub>	No estudiado	34

**Ejemplo 12**

*Estudio de la inhibición de la formación del complejo SNARE con detección del complejo por electroforesis*

- 5 Se incubaron VAMP (6  $\mu$ M), syntaxina (6  $\mu$ M) y el compuesto de la invención (compuestos a 5 mM o 1 mM) durante 3 horas. Posteriormente, se añadió SNAP-25 (0,6  $\mu$ M) y se incubó la mezcla durante 15 horas más para permitir la formación del complejo SNARE. Finalizada la incubación, se añadió el tampón de carga (Laemli Simple Buffer) y se analizó mediante SDS-PAGE en gel del 10% de acrilamida. La proporción de complejo se determinó mediante el software de análisis de imágenes Image-Pro Plus de MediaCybernetics.
- 10 En la Tabla 5 se muestran 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 la formación del complejo SNARE	
	Concentración del compuesto	
	5 mM	1 mM
Ac-SEQ ID NO:5-NH <sub>2</sub>	100	100
Ac-SEQ ID NO:11-NH <sub>2</sub>	100	76
Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	100	78
Ac-SEQ ID NO:48-NH <sub>2</sub>	100	4
Ac-SEQ ID NO:51-NH <sub>2</sub>	100	41
Ac-SEQ ID NO:59-NH <sub>2</sub>	82	16
Ac-SEQ ID NO:62-NH <sub>2</sub>	80	72

**Ejemplo 13**

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

10 La inducción de la liberación de noradrenalina con TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato)/Ionomicina permite una medida directa de la exocitosis neuronal. Para el estudio del efecto inhibitorio de los compuestos de la invención sobre la liberación de noradrenalina, se preincubaron células de una línea celular de neuroblastoma humano ( $1 \times 10^6$  células/pocillo) durante 60 minutos con el compuesto de la invención (compuestos a 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 100  $\mu$ M, 500  $\mu$ M o 1 mM), y a continuación se procedió a la inducción de la liberación de noradrenalina. Se indujo la liberación del neurotransmisor noradrenalina mediante un pretratamiento de 8 minutos con una solución de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) 100nM, que movilizaba las vesículas intracelulares que contenían el neurotransmisor; seguido de una incubación de 5 minutos con TPA/Ionomicina (100nM/10 $\mu$ M), que indujo la liberación del neurotransmisor contenido en esas vesículas. La cantidad de neurotransmisor liberado al medio de cultivo se cuantificó por ELISA (Noradrenalin ELISA kit, IBL International ref. RE59261), en un ensayo mediado por anticuerpos específicos contra noradrenalina y finalizado mediante una reacción enzimática basada en la reacción de la fosfatasa alcalina, que daba lugar a una señal de color cuantificable. Para ello, se midió la absorbancia a 405 nm en un equipo Multiskan Ascent de Thermo Scientific.

20 El bloqueo del complejo SNARE por los compuestos de la invención dio lugar a una inhibición de la exocitosis neuronal y por tanto, a una disminución de 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:5-NH <sub>2</sub>	10 $\mu$ M	85,68	8,81
	100 $\mu$ M	81,50	3,94
	1000 $\mu$ M	51,45	0,35
Ac-SEQ ID NO:51-NH <sub>2</sub>	10 $\mu$ M	81,13	11,13
	100 $\mu$ M	101,40	9,38
	1000 $\mu$ M	35,37	1,84
Ac-SEQ ID NO:62-NH <sub>2</sub>	10 $\mu$ M	77,76	8,74
	100 $\mu$ M	82,72	5,58
	1000 $\mu$ M	63,99	3,61

**Ejemplo 14**

*Preparación profética de una composición cosmética facial que contiene Ac-SEQ ID NO:5-NH<sub>2</sub>.*

En un recipiente adecuado se disolvieron los componentes de la fase A. A continuación, se añadió carbómero (INCI: CARBOMER) (fase A1) lentamente, con agitación, hasta la disolución completa. La mezcla se calienta a 70-75 °C.

- 5 En otro recipiente se mezclaron los componentes de la fase B y se calentó la mezcla a 70-75 °C.

A continuación se adicionó la mezcla de la fase B sobre la disolución acuosa de las Fases A+A1 con agitación en turbina para formar una emulsión.

- 10 A la emulsión anterior a 40 °C se añaden, uno a uno y con agitación, hasta homogeneización, el compuesto Ac-SEC ID N° 5-NH<sub>2</sub>, 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: CICLOPENTASILOXANO) (fase C). Después, lentamente se añadió perfume (INCI: FRAGRANCIA (PERFUME)) (fase D), en agitación hasta homogeneización..

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

15

Tabla 7

<b>Composición facial cosmética</b>		
<b>Fase</b>	<b>INGREDIENTE</b>	<b>% en peso</b>
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	EDTA DISÓDICO	0,30
A	PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN, ISOBUTILPARABEN):	
	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
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

(continuación)

Composición facial cosmética		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
B	ALCOHOL CETEARÍLICO	1,00
C	Ac-SEC ID N° 5-NH <sub>2</sub>	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 15***Preparación de una composición cosmética facial conteniendo Ac-SEQ ID NO:51-NH<sub>2</sub>*

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

A continuación se añadió la mezcla de la fase B sobre la disolución acuosa de las Fase A con agitación en turbina para formar una emulsión. Se calentó la emulsión a 40 °C y el compuesto Ac-SEC ID N° 51-NH<sub>2</sub>, la solución acuosa de ARGIRELINE® (INCI: AGUA (AQUA), ACETIL HEXAPÉPTIDO-8) y ANTARTICINE® (INCI: AGUA (AQUA), EXTRACTO DE FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS) (fase C) se añadieron con agitación. Por último, lentamente se añade el perfume (INCI: FRAGRANCIA (PERFUME)) (fase D).

10

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
A	PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN):	
	FENOXIETANOL	0,363

(continuación)

Composición facial cosmética		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
	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-SEC ID N° 51-NH <sub>2</sub>	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 16**Preparación de una crema facial conteniendo Ac-SEQ ID NO:11-NH<sub>2</sub>.*

- 5 En un recipiente adecuado se disolvieron en agua pentilenglicol [INCI: PENTILENGLICOL], alcohol bencílico [INCI: ALCOHOL BENCÍLICO], INYLINE™ [INCI: ACETIL HEXAPÉPTIDO-30] y el compuesto Ac-SEQ ID NO:11-NH<sub>2</sub> (fase A) se disolvieron en agua en agitación ligera constante. Una vez homogeneizado se añade carbómero [INCI: CARBÓMERO] (fase A1) y la mezcla se agitó hasta su completa disolución. A continuación se añadió 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.

- 15 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).

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
A	Ac-SEC ID N° 11-NH <sub>2</sub>	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):	
	ESTEARATO DE GLICERILLO	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 17**

*Preparación de un suero antitranspirante que contiene Ac-SEQ ID NO:62-NH<sub>2</sub>.*

- 5 En un recipiente adecuado se agitó hasta disolución la Fase B. En otro recipiente, se calentaron a 60 °C los ingredientes de la fase C hasta total disolución, y se adicionó, con agitación, la fase C sobre la fase B.

En un recipiente separado se disolvieron en agua el compuesto Ac-SEQ ID NO:62-NH<sub>2</sub> y PHENONIP® [INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN, ISOBUTILPARABEN] (fase A), con agitación.

- 10 Finalmente, se adicionó la fase A sobre la mezcla de las fases B+C, con agitación hasta homogeneización.

Tabla 10

Composición de suero antiperspirante		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	0,50
A	Ac-SEC ID N° 62-NH <sub>2</sub>	0,50
A	PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN, ISOBUTILPARABEN): FENOXIETANOL	0,36
	METILPARABEN	0,08
	ETILPARABEN	0,02
	BUTILPARABEN	0,02
	PROPILPARABEN	0,01
	ISOBUTILPARABEN	0,01
B	SILICONA 9040 (INCI: CROSPOLÍMERO DE CICLOPENTASILOXANO, DIMETICONA): 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 18***Preparación profética de una crema facial que contiene Palm-SEQ ID NO:48-NH<sub>2</sub>*

- 5 En un recipiente adecuado se disolvieron en agua pentilenglicol (PENTILENGLICOL), alcohol bencílico (INCI: ALCOHOL BENCÍLICO), glicerina (INCI: GLICEROL), urea (INCI: UREA) y el compuesto Palm-SEQ ID NO:48-NH<sub>2</sub> (fase A). A continuación, se añadió carbómero (INCI: CARBÓMERO) (fase A1) lentamente, con agitación, hasta su disolución completa. La mezcla se calienta a 70-75 °C.
- 10 Se añade la mezcla de la fase B sobre la disolución acuosa de las Fases A+A1 con agitación en turbina para formar una emulsión.
- Sobre la emulsión anterior a 40 °C se añade el perfume (INCI: FRAGANCIA (PERFUME)) (fase C).
- Finalmente, en caso necesario, se ajusta el pH de la mezcla a 6,0-6,5 con disolución acuosa de hidróxido sódico al 20 %.

Tabla 11

<b>Composición de la crema facial</b>		
<b>Fase</b>	<b>INGREDIENTE</b>	<b>% en peso</b>
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-SEC ID N° 48-NH <sub>2</sub>	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
C	FRAGANCIA (PERFUME)	0,20
D	20% HIDRÓXIDO SÓDICO	c.s.p. pH 6,0 – 6,5

**Ejemplo 19**

*Preparación profética de liposomas que contienen Palm-SEQ ID NO:59-NH<sub>2</sub>*

- 5 Se pesó dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y se disolvió en cloroformo. El disolvente se evaporó a vacío hasta obtener una fina capa de fosfolípido, y esta capa se hidrató por tratamiento a 55 °C con una solución acuosa que contenía el compuesto a la concentración deseada (que contiene PHENONIP®), obteniendo los liposomas MLV. Los liposomas ULV se obtuvieron sumergiendo los liposomas MLV en un baño de ultrasonidos a 55 °C durante 8 ciclos de 2 minutos en intervalos de 5 minutos.

10

Tabla 12

<b>INGREDIENTE</b>	<b>% EN PESO</b>
AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
DIPALMITOILFOSFATIDILCOLINA	4,00
Palm-SEC ID N° 59-NH <sub>2</sub>	0,20
PHENONIP® (INCI: FENOXIETANOL, METILPARABEN, ETILPARABEN, BUTILPARABEN, PROPILPARABEN, ISOBUTILPARABEN):	
ISOBUTILPARABEN	0,01
FENOXIETANOL	0,36
METILPARABEN	0,08
ETILPARABEN	0,02
BUTILPARABEN	0,02
PROPILPARABEN	0,01

**Ejemplo 20**

*Preparación de una microemulsión agua en aceite (a/ac) que contiene Ac-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub>.*

5 En un recipiente adecuado se mezclaron triglicérido caprílico/cáprico [INCI: TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO], ácido oleico [INCI: ÁCIDO OLEICO], Edenor LS2M GS [INCI: ÁCIDO ESTEÁRICO, ÁCIDO PALMÍTICO] y ceramida [INCI: CERAMIDA 3] (ingredientes de la fase A1), y se llevó la mezcla a 80 - 85 °C.

Se añadieron beta sitosterol [INCI: BETA-SITOSTEROL] (fase A2) y glicosilceramidas IRB3 [INCI: LECITINA, GLICOLÍPIDOS] (fase A3) en agitación constante y se dejó enfriar la mezcla hasta los 40 °C.

10 Se mezclaron en agitación aceite de onagra [INCI: ACEITE DE ONAGRA (OENOTHERA BIENNIS) OIL], aceite de semillas de borraja [INCI: ACEITE DE SEMILLAS DE BORAGO OFFICINALIS], Vitamina F éster de glicerilo CLR™ [INCI: LINOLEATO DE GLICERILO, LINOLENATO DE GLICERILO], y acetato de tocoferilo [INCI: ACETATO DE TOCOFERILO] (ingredientes de la fase B) y se mezcló con la fase A a 40 °C.

15 En un recipiente separado se mezclaron en agitación ácido isoesteárico [INCI: ÁCIDO ISOESTEÁRICO] y Perlagent GM4175 [INCI: AGUA (AQUA), LAURETH SULFATO SÓDICO, ESTEARATO DE GLICOL, COCAMIDA MEA, COCAMIDA DEA, PROPILENGLICOL, FENOXIETANOL, ÁCIDO BENZOICO, ÁCIDO DIHIDROOACÉTICO] (ingredientes de la fase C) y luego se añadió alcohol desnaturizado [INCI: ALCOHOL DESNAT], Palm-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub> (ingredientes de la fase C1). Esta mezcla de las fases C y C1 se vertió sobre la primera mezcla de fase A1, A2, A3 y fase B en agitación constante, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones que se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13

Microemulsión		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A1	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	c.s.p. 100
A1	ÁCIDO OLEICO	0,018
A1	EDENOR L2SM GS [INCI: ÁCIDO ESTEÁRICO, ÁCIDO PALMÍTICO]:	
	ÁCIDO ESTEÁRICO	0,00225
	ÁCIDO PALMÍTICO	0,00225
A1	CERAMIDA 3	0,0045
A2	BETA SITOSTEROL	0,0225
A3	GLICOSILCERAMIDAS IRB 3 [INCI: LECITINA, GLICOLÍPIDOS]:	
	LECITINA	0,0131
	GLICOLÍPIDOS	0,0004
B	ACEITE DE ONAGRA (OENOTHERA BIENNIS)	9
B	ACEITE DE SEMILLA DE BORAGO OFFICINALIS	9
B	VITAMINA F ÉSTER DE GLICERILO CLR™ [INCI: LINOLEATO DE GLICERILO, LINOLENATO DE GLICERILO]:	
	LINOLEATO DE GLICERILO	4,05
	LINOLENATO DE GLICERILO	0,45
B	ACETATO DE TOCOFERILO	0,45
C	ÁCIDO ISOESTEÁRICO	7,87
C	PERLAGENT GM4175 [INCI: AGUA (AQUA), LAURETH SULFATO SÓDICO, ESTEARATO DE GLICOL, COCAMIDA MEA, COCAMIDA DEA, PROPILENGLICOL, FENOXIETANOL, ÁCIDO BENZOICO, ÁCIDO DESHIDROOACÉTICO]:	
	AGUA (AQUA)	0,8055
	LAURETH SULFATO SÓDICO	0,2433
	ESTEARATO DE GLICOL	0,2433
	COCAMIDA ME	0,0417
	COCAMIDA DEA	0,0417
	PROPILENGLICOL	0,0076

(continuación)

Microemulsión		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
	FENOXIETANOL	0,0056
	ÁCIDO BENZOICO	0,0008
	ÁCIDO DESHIDROACÉTICO	0,0006
C1	ALCOHOL DESNAT.	0,745
C1	Ac-SEC ID N° 27-NH <sub>2</sub>	0,001

**Ejemplo 21**

Preparación de cápsulas de coacervación que contienen el compuesto Palm-SEQ ID NO:51-NH<sub>2</sub>

a) Preparación de una emulsión del compuesto Palm-SEQ ID NO:51-NH<sub>2</sub>

- 5 En un recipiente adecuado se disolvió el compuesto 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: TRISTEARATO DE SORBITÁN] (fase B), calentando la mezcla a 80 °C hasta disolución del Span 65. Una vez fundido, se incorporó la fase A sobre la fase B lentamente bajo agitación intensa con turbina. Una vez mezclados los componentes, la mezcla se dejó en agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Tabla 14

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA PURIFICADA	56,00
B	ACEITE DE SOJA (GLYCINE SOJA)	33,00
B	CETIL PEG/PPG-10/1 DIMETICONA	5,00
B	TRISTEARATO DE SORBITÁN	4,00
A	Palm-SEQ ID NO:51-NH <sub>2</sub>	2,00

b) Preparación de una emulsión microfluidificada del compuesto Palm-SEQ ID NO:51-NH<sub>2</sub>

- 15 Se mezclaron en agua los componentes de la fase A: Zemea Propanediol [INCI: PROPANODIOL], fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL], estructura XL [INCI: ALMIDÓN DE HIDROXIPROPILFOSFATO], Amigel [INCI: GOMA DE ESCLEROCIO] y ácido hialurónico en polvo [INCI: HIALURONATO SÓDICO], calentado la mezcla a 70 °C bajo agitación. En otro recipiente, se mezclaron la emulsión del apartado a), y los componentes de la fase B: Massocare HD [INCI: ISOHEXADECANO], Arlacel 83 [INCI: SESQUIOLEATO DE SORBITÁN], LIPOCHROMAN™ [INCI: DIMETILMETOXI CROMANOL], calentado la mezcla a 80 °C con agitación.

- 20 Una vez alcanzada dicha temperatura, se adicionó la fase B sobre la fase A muy lentamente bajo agitación intensa con turbina.

La muestra se pasó, sin enfriar, por un microfluidificador durante tres ciclos a una presión de entrada de 80 bar 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 15

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	70,36
B	Emulsión apartado a)	10,95
B	ISOHEXADECANO	5,48
A	PROPANODIOL	5,48
B	SESQUIOLEATO DE SORBITÁN	4,38
A	FENOXIETANOL	2,85
A	HIDROXIPROPILFOSFATO DE ALMIDÓN	0,33

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	GOMA DE ESCLEROCIO	0,11
B	DIMETILMETOXI CROMANOL	0,05
A	HIALURONATO SÓDICO	0,01

c) *Obtención de cápsulas de coacervación que contienen el compuesto Palm-SEQ ID NO:51-NH<sub>2</sub>*

5 En un recipiente se pesó la emulsión del apartado b) (fase A). En otro recipiente se disolvió Sensomer CI 50 [INCI: AGUA (AQUA); CLORURO DE HIDROXIPROPILTRIMONIO ALMIDÓN; UREA; LACTATO SÓDICO; CLORURO SÓDICO; BENZOATO SÓDICO] en agua (fase B). Se añadió la fase B sobre la fase A con agitación intensa.

A la mezcla anterior se le adicionó Amigel [INCI: GOMA DE ESCLEROCIO] (fase C) muy lentamente y bajo agitación intensa. La mezcla se dejó en agitación durante 2 horas para conseguir una buena hidratación de la goma.

10 A continuación, se añadió Structure XL [INCI: HIDROXIPROPILFOSFATO ALMIDÓN] (fase D), manteniendo una hora más la agitación para conseguir la hidratación total de los biopolímeros añadidos.

Finalmente, se añadió Sepigel 305 [INCI: POLIACRILAMIDA; AGUA (AQUA); C13-14 ISOPARAFINA; LAURETH-7] (fase E), manteniendo la agitación hasta obtener una suspensión homogénea. El tamaño medio de las cápsulas en suspensión obtenidas determinado mediante dispersión dinámica de luz láser fue de aproximadamente 300 nm.

Tabla 16

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

15

LISTADO DE SECUENCIAS

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

20 <120> COMPUESTOS QUE INHIBEN LA EXOCITOSIS NEURONAL (II)

<130> P7942PC00

25 <150> EP 12382146.4  
<151> 13/04/2012

<150> US 61/652655  
<151> 29/05/2012

ES 2 661 372 T3

<160> 131

<170> PatentIn versión 3.5

5 <210> 1  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 1

Gln Arg Glu His Arg Lys Met Asp  
1 5

15 <210> 2  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 2

Lys Gln Glu His His Lys Met Asp  
1 5

25 <210> 3  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 3

Lys Asn Glu His Arg Lys Met Asp  
1 5

35 <210> 4  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 4

Lys Gln Glu His Arg Lys Met Asp  
1 5

45 <210> 5  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

50 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 5

His Gln Glu His Arg Lys Met Asp  
1 5

55 <210> 6  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

60 <220>  
<223> Péptido sintético

ES 2 661 372 T3

	<400> 6								
5	<210> 7								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
10	<400> 7								
15	<210> 8								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
20	<400> 8								
25	<210> 9								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
30	<400> 9								
35	<210> 10								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
40	<400> 10								
45	<210> 11								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
50	<400> 11								
55	<210> 12								
	<211> 8								
	<212> PRT								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Péptido sintético								
60	<400> 12								











ES 2 661 372 T3

<210> 42  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO  
 10  
 <400> 42  
 Glu Asn Glu His Arg Lys Xaa Asp  
 1 5  
 <210> 43  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO  
 25  
 <400> 43  
 Gln His Phe His Gln Lys Xaa Asp  
 1 5  
 <210> 44  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO2  
 40  
 <400> 44  
 His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp  
 1 5  
 <210> 45  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO2  
 55  
 <400> 45  
 Asp Gln Glu His Gln Lys Xaa Asp  
 1 5  
 <210> 46  
 <211> 8

ES 2 661 372 T3

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

10  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO2

<400> 46  
                   Gln His Phe His Gln Lys Xaa Asp  
                   1                  5

15  
 <210> 47  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 47  
                   Asp Asn Leu Glu Lys Ile Met Asp Gln  
                   1                  5

25  
 <210> 48  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 48  
                   Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn  
                   1                  5

35  
 <210> 49  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 49  
                   Asn Asn Ile Glu Asn Ile Met Pro Asn  
                   1                  5

45  
 <210> 50  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 50  
                   Glu Asn Leu Glu Lys Ile Met Asp Gln  
                   1                  5

55  
 <210> 51  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

60  
 <220>  
 <223> Péptido sintético







ES 2 661 372 T3

		Glu Gln His Phe His Gln Lys Met Asp
		1 5
	<210> 70	
	<211> 9	
5	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
10	<400> 70	
		Gln His Phe His Gln Lys Met Asp Asn
		1 5
	<210> 71	
	<211> 9	
15	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
20	<400> 71	
		Asp Glu Asn Glu His Arg Lys Met Asp
		1 5
	<210> 72	
	<211> 9	
25	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
30	<400> 72	
		Glu Asn Glu His Arg Lys Met Asp Gln
		1 5
	<210> 73	
	<211> 9	
35	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
40	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (7)..(7)	
	<223> Xaa es MetO	
45	<400> 73	
		Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn
		1 5
	<210> 74	
	<211> 9	
50	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
55	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (7)..(7)	
	<223> Xaa es MetO	
60	<400> 74	
		Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn
		1 5

ES 2 661 372 T3

<210> 75  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO  
 10  
 <400> 75  
 Gln Gln Leu Glu Lys Ile Xaa Asp Gln  
 15 1 5  
 <210> 76  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO  
 25  
 <400> 76  
 Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Gln  
 30 1 5  
 <210> 77  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO  
 40  
 <400> 77  
 Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln  
 45 1 5  
 <210> 78  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es MetO  
 55  
 <400> 78  
 Glu His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp  
 60 1 5  
 <210> 79  
 <211> 9

ES 2 661 372 T3

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 5 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 10 <223> Xaa es MetO  
  
 <400> 79  
 Asp Gln Glu His Gln Lys Xaa Asp Asn  
 1 5  
  
 <210> 80  
 15 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 20 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 25 <223> Xaa es MetO  
  
 <400> 80  
 Gln His Phe His Gln Lys Xaa Asp Asn  
 1 5  
  
 <210> 81  
 30 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 35 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 40 <223> Xaa es MetO2  
  
 <400> 81  
 Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn  
 1 5  
  
 <210> 82  
 45 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 50 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 55 <223> Xaa es MetO2  
 <400> 82  
 Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn  
 1 5  
  
 <210> 83  
 60 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 661 372 T3

<220>  
 <223> Péptido sintético

5 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO2

<400> 83  
 10 Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Glu  
 1 5

<210> 84  
 <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> 84  
 25 Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln  
 1 5

<210> 85  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Péptido sintético

35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es MetO2

<400> 85  
 40 Glu His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp  
 1 5

<210> 86  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 86  
 50 Asp Glu His Gln Glu His Arg Lys Met Asp  
 1 5 10

<210> 87  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 87  
 60 His Gln Glu His Arg Lys Met Asp Asn Arg  
 1 5 10

ES 2 661 372 T3

	<210> 88	
	<211> 10	
	<212> PRT	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 88	
10		His Glu Asp Gln Glu His Gln Lys Met Asp 1 5 10
	<210> 89	
	<211> 10	
	<212> PRT	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 89	
20		Asp Gln Glu His Gln Lys Met Asp Asn Lys 1 5 10
	<210> 90	
	<211> 10	
	<212> PRT	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 90	
30		Asn Glu Gln His Phe His Gln Lys Met Asp 1 5 10
	<210> 91	
	<211> 10	
	<212> PRT	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 91	
40		Gln His Phe His Gln Lys Met Asp Asn Lys 1 5 10
	<210> 92	
	<211> 10	
	<212> PRT	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 92	
50		His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn 1 5 10
	<210> 93	
	<211> 10	
	<212> PRT	
55	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 93	
60		Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Gln 1 5 10



ES 2 661 372 T3

<210> 100  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 100  
 Glu Gln Gln Leu Glu His Ile Met Asp Gln  
 1 5 10  
 <210> 101  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 101  
 Gln Gln Leu Glu His Ile Met Asp Gln Arg  
 1 5 10  
 <210> 102  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (9).. (9)  
 <223> Xaa es MetO  
 <400> 102  
 Asp Glu His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp  
 1 5 10  
 <210> 103  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO  
 <400> 103  
 Asp Gln Glu His Gln Lys Xaa Asp Asn Lys  
 1 5 10  
 <210> 104  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (9).. (9)  
 <223> Xaa es MetO



ES 2 661 372 T3

		Lys	Gln	Asn	Leu	Glu	His	Ile	Xaa	Asp	Gln
		1				5					10
	<210>	109									
	<211>	10									
	<212>	PRT									
5	<213>	Secuencia artificial									
	<220>										
	<223>	Péptido sintético									
10	<220>										
	<221>	MISC_FEATURE									
	<222>	(8)..(8)									
	<223>	Xaa es MetO									
15	<400>	109									
		Glu	Gln	Gln	Leu	Glu	His	Ile	Xaa	Asp	Gln
		1				5					10
	<210>	110									
	<211>	10									
	<212>	PRT									
20	<213>	Secuencia artificial									
	<220>										
	<223>	Péptido sintético									
25	<220>										
	<221>	MISC_FEATURE									
	<222>	(9).. (9)									
	<223>	Xaa es MetO2									
30	<400>	110									
		Asp	Glu	His	Gln	Glu	His	Arg	Lys	Xaa	Asp
		1				5					10
	<210>	111									
	<211>	10									
	<212>	PRT									
35	<213>	Secuencia artificial									
	<220>										
	<223>	Péptido sintético									
40	<220>										
	<221>	MISC_FEATURE									
	<222>	(8)..(8)									
	<223>	Xaa es MetO2									
45	<400>	111									
		His	Asn	Asn	Leu	Glu	Asn	Ile	Xaa	Asp	Asn
		1				5					10
	<210>	112									
	<211>	10									
	<212>	PRT									
50	<213>	Secuencia artificial									
	<220>										
	<223>	Péptido sintético									
55	<220>										
	<221>	MISC_FEATURE									
	<222>	(7)..(7)									
	<223>	Xaa es MetO2									
60	<400>	112									
		Gln	Gln	Leu	Glu	Asn	Ile	Xaa	Asp	Asn	Lys
		1				5					10

ES 2 661 372 T3

<210> 113  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 10  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es MetO2  
 <400> 113  
 Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln  
 1 5 10  
 <210> 114  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 114  
 His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Arg  
 1 5 10  
 <210> 115  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 115  
 Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Gln Gln  
 1 5 10  
 <210> 116  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 116  
 Asp Gln Gln Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Arg  
 1 5 10  
 <210> 117  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 117  
 Gln Gln Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Lys His  
 1 5 10  
 <210> 118  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60  
 <220>

ES 2 661 372 T3

	<223> Péptido sintético	
	<400> 118	His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Gln Arg
5	<210> 119	1 5 10
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 119	Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Gln Gln Arg
15	<210> 120	1 5 10
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 120	Ala Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Met Asp Gln
25	<210> 121	1 5 10
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 121	Gln Asn Leu Glu His Ile Met Asp Gln Arg Lys
35	<210> 122	1 5 10
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 122	Glu Gln Gln Leu Glu His Ile Met Asp Gln Arg
45	<210> 123	1 5 10
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 123	Gln Gln Leu Glu His Ile Met Asp Gln Arg Lys
55	<210> 124	1 5 10
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Péptido sintético	

ES 2 661 372 T3

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es MetO  
 5  
 <400> 124  
 His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Arg  
 1 5 10  
 <210> 125  
 <211> 11  
 10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 15  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO  
 20  
 <400> 125  
 Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Lys His  
 1 5 10  
 <210> 126  
 <211> 11  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 30  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO  
 35  
 <400> 126  
 Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Gln Gln Arg  
 1 5 10  
 <210> 127  
 <211> 11  
 40 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 45  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa es MetO  
 50  
 <400> 127  
 Ala Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln  
 1 5 10  
 <210> 128  
 <211> 11  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 60  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

ES 2 661 372 T3

<222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es MetO

<400> 128

5                   Glu Gln Gln Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln Arg  
                   1                   5                   10

<210> 129  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es MetO2

15

<400> 129

20                   His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Arg  
                   1                   5                   10

<210> 130  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO2

30

<400> 130

35                   Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Lys His  
                   1                   5                   10

<210> 131  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (9).. (9)  
 <223> Xaa es MetO2

45

<400> 131

50                   Ala Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln  
                   1                   5                   10

## 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:**

(i) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Phe-;

AA<sub>4</sub> es -His-;

10 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;

AA<sub>6</sub> es -Lys-;

AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;

AA<sub>8</sub> es -Asp-;

AA<sub>9</sub> es un enlace;

o

(ii) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Leu-;

AA<sub>4</sub> es -Glu-;

20 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;

AA<sub>6</sub> es -Ile- ;

AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;

AA<sub>8</sub> es -Asp-; y

AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-; y

25 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;

30 R<sub>1</sub> 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 R<sub>5</sub>-CO-, en el que R<sub>5</sub> 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;

35 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -OR<sub>3</sub> and -SR<sub>3</sub>-, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos.

40 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-His-, AA<sub>2</sub> es -L-Gln-, AA<sub>3</sub> es -L-Glu-, AA<sub>4</sub> es -L-His-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Lys-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- or -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es un enlace y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

45 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-His-, AA<sub>2</sub> es -L-Gln-, AA<sub>3</sub> es -L-Glu-, AA<sub>4</sub> es -L-His-, AA<sub>5</sub> es -L-Gln-, AA<sub>6</sub> es -L-Lys-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es un enlace y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

50 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Gln-, AA<sub>2</sub> es -L-Gln-, AA<sub>3</sub> es -L-Phe-, AA<sub>4</sub> es -L-His-, AA<sub>5</sub> es -L-Gln-, AA<sub>6</sub> es -L-Lys-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- or -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es un enlace y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

55 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Asn-, AA<sub>2</sub> es -L-Asn-, AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, AA<sub>4</sub> es -L-Glu-, AA<sub>5</sub> es -L-Asn-, AA<sub>6</sub> es -L-Ile-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es -L-Gln- o -L-Asn- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Gln-, AA<sub>2</sub> es -L-Gln-, AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, AA<sub>4</sub> es -L-Glu-, AA<sub>5</sub> es -L-Asn-, AA<sub>6</sub> es -L-Ile-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es -L-Asn- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Gln-, AA<sub>2</sub> es -L-Asn-, AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, AA<sub>4</sub> es -L-Glu-, AA<sub>5</sub> es -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Ile-, AA<sub>7</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, AA<sub>8</sub> es -L-Asp-, AA<sub>9</sub> es -L-Gln- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
- 5 8. 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, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con al menos uno o cosméticamente excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 10 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, 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, 15 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.
- 20 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, 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, 25 jaleas y gelatinas.
- 30 11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, 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, agentes antiinflamatorios y / o 35 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 propigmentantes, agentes autobronceadores, agentes inhibidores de la NO sintasa, agentes de inhibición de la 5α-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 40 humedad, ácidos alfa-hidroxiácidos beta-hidroxi-ácidos, 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 - síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y / o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes 45 estimulantes - síntesis de colágeno, agentes estimulantes - síntesis de elastina, agentes estimulantes - síntesis de decorina, agentes estimulantes - síntesis de laminina, agentes estimulantes - síntesis de defensina, agentes estimulantes - síntesis de chaperona, agentes estimulantes - síntesis de AMPc, agentes moduladoras de AQP-3, agentes moduladoras - síntesis de acuaporina, proteínas de la familia de las acuaporinas, agentes estimulantes - síntesis de ácido hialurónico, agentes estimulantes - síntesis de glucosaminaglicano, agentes estimulantes - síntesis de fibronectina, agentes estimulantes - síntesis de sirtuina, agentes activadores de sirtuina, proteínas del shock 50 térmico, agentes estimulantes - síntesis - 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, 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 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 60 adipogénicos, agentes moduladores de la expresión de PGC-1α, agentes moduladores de la actividad del PPARγ, 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 coadyuvantes de cicatrización,

- agentes estimulantes de la reepitelización, agentes coadyuvante de reepitelización, 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.
- 5
- 10 12. Un 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 9, para su uso en medicina.
13. Compuesto de fórmula general (I),



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

- (i) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Phe-;  
 AA<sub>4</sub> es -His-;
- 20 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
 AA<sub>6</sub> es -Lys-;  
 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> es -Asp-;  
 AA<sub>9</sub> es un enlace;
- 25 o

- (ii) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Leu-;  
 AA<sub>4</sub> es -Glu-;
- 30 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
 AA<sub>6</sub> es -Ile- ;  
 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> es -Asp-; y  
 AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-; y

- 35 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;

- R<sub>1</sub> 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 R<sub>5</sub>-CO-, en el que R<sub>5</sub> 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;

- 45 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -OR<sub>3</sub> and -SR<sub>3</sub>-, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos.

- 50 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 excitación neuronal, seleccionados de entre el grupo formado por espasticidad muscular, distonía, distonía focal, blefaroespasmos, distonía de torsión, distonía cervical o tortícolis, 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,
- 55 hemidistonia, distonía que responde a la dopamina, distonía de Segawa, temblores, enfermedad de Parkinson, pinzamientos de nervios, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Tourette.

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:**

- 5 (i) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Phe-;  
AA<sub>4</sub> es -His-;  
AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;
- 10 AA<sub>6</sub> es -Lys-;  
AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
AA<sub>8</sub> es -Asp-;  
AA<sub>9</sub> es un enlace;
- o
- 15 (ii) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Leu-;  
AA<sub>4</sub> es -Glu-;
- 20 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
AA<sub>6</sub> es -Ile- ;  
AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
AA<sub>8</sub> es -Asp-; y  
AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-; y

- W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente de entre ellos mismos;
- 25 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;
- R<sub>1</sub> 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<sub>5</sub>-CO-, en el que R<sub>5</sub> se
- 30 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;
- R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> and -SR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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
- 35 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos,  
para el tratamiento cosmético, no terapéutico y / o cuidado de la piel, el cabello y / o las membranas mucosas.

- 40 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.

45 16. Un compuesto de fórmula general (I),



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

- 50 (i) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Phe-;  
AA<sub>4</sub> es -His-;  
AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;
- 55 AA<sub>6</sub> es -Lys-;  
AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
AA<sub>8</sub> es -Asp-;  
AA<sub>9</sub> es un enlace;
- o

- (ii) AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Asn- y -Asp-;  
 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Leu-;  
 AA<sub>4</sub> es -Glu-;
- 5 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- y -Asn-;  
 AA<sub>6</sub> es -Ile- ;  
 AA<sub>7</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-;  
 AA<sub>8</sub> es -Asp-; y  
 AA<sub>9</sub> se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-; y
- 10 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;
- 15 R<sub>1</sub> 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<sub>5</sub>-CO-, en el que R<sub>5</sub> 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;
- 20 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> and -SR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> 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<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son α-aminoácidos,  
 para su uso en la inhibición de la excitación neuronal.