

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 670**

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/EP2013/057674**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153196**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2013 E 13715986 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2836191**

54 Título: **Compuestos que inhiben la excitosis neuronal**

30 Prioridad:

**13.04.2012 EP 12382145**  
**29.05.2012 US 201261652624 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.04.2018**

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 DOMENECH, NÚRIA y**  
**DELGADO GONZÁLEZ, RAQUEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 663 670 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos que inhiben la exocitosis neuronal

**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 útiles en el tratamiento de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades que requieran la inhibición de la exocitosis neuronal, tal como la espasticidad muscular, el dolor, la inflamación, la transpiración, la asimetría facial y/o las 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 provocando la parálisis de los músculos mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina en el terminal presináptico 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, tal como trastornos y enfermedades de la vejiga urinaria (documento EP 2273976 A2), eyaculación precoz (documento US 2011/052636 A1), priapismo (documento US 6776991 B2), úlceras y reflujo gastroesofágico (documento US 7238357 B2), trastornos y enfermedades asociadas a hiper- e hipotiroidismo (documento US 6740321 B2), trastornos y enfermedades hiperparatiroides primarias (documento US 6974793 B2), transpiración e hiperhidrosis (documentos US 6974578 B2 y US 6683049 B2), trastornos y enfermedades inflamatorias de los ojos (documentos US 7465458 B2 y US 7220422 B2), estrabismo (documento US 6841156), trastornos y enfermedades del oído (documento US 6265379 B2 y US 6358926 B2), exceso de secreción de cerumen (documento US 2010/028385), trastornos y enfermedades neuropsiquiátricas tales como Alzheimer, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión (documento US 7811587 B2), distintos trastornos y enfermedades  
20 compulsivas tales como obsesiones, dermatilomanía, síndrome de Tourette, tricotilomanía (documento US 7393537 B2), parálisis cerebral (documento US 6939852 B2), trastornos y enfermedades relacionados con la gonadotropina (documento WO 02/074327), distintos cánceres (documento US 6139845 B2, documento US7838007 B2), neoplasias (documento US 7709440 B2), distintos tipos de dolor incluyendo dolor de cabeza, migrañas, fibromialgia, artritis o dolor neuropático entre otros (documentos 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 (documento US 6063768 B2), diversos trastornos y enfermedades del sistema nervioso Autónomo, tal como otitis y trastornos sinusoidales (documento US 5766605 A), trastornos y enfermedades del músculo liso (documento US 5437291 A), pinzamientos nerviosos (documento US 2003/0224019), epilepsia (documento US 7357934 B2), distonía (documento US 6872397 B2), temblores (documento US 6861058 B2), enfermedad de Parkinson (documento US 6620415 B2), mareos (documento US 7270287 B2), osteoporosis (documento WO 2011/038015), distintos trastornos y enfermedades de la piel tal como callos, verrugas, úlceras y lesiones de la piel (documento US 8048423 B2, documento US 2011/206731), psoriasis y dermatitis (documento US 5670484 A), hiperreactividad vascular y rosácea (documento WO 2010/114828), acné (documento WO 03/011333), crecimiento y mantenimiento del cabello (documento US 6299893 B1), arrugas faciales (documento US 7255865 B2), ptosis de las cejas y frente (documento US 2011/280978) o comisuras labiales caídas (documento US 6358917 B1) entre otros.

45 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, insuficiencia respiratoria e incluso, en casos más extremos, la muerte del sujeto tratado [FDA News, 8 de febrero de 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 graves,  
50 junto con el elevado coste del tratamiento, limitan 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 inmunitarias, y cuyo coste de producción sea asequible. Las moléculas de  
55 naturaleza peptídica cumplen estas propiedades.

A nivel molecular, las toxinas botulínicas son proteasas que degradan proteínas neuronales que están implicadas en el mecanismo de exocitosis activada por el ion 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, degrada la proteína neuronal SNAP-25. Esta proteína SNAP-25 desempeña un papel clave en la neurosecreción puesto que está implicada 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 de este complejo de fusión está compuesto de las proteínas SNAP-25 y sintaxina, emplazadas en la membrana plasmática presináptica, y la proteína sinaptobrevina de la familia de proteínas VAMP, emplazada 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 un aumento de la concentración de calcio, se favorecerá la fusión de ambas membranas plasmáticas, produciendo así la liberación del neurotransmisor. Por tanto, este complejo proteico SNARE de acoplamiento y fusión vesicular constituye una diana clave para controlar la neurosecreción. El truncamiento de cualquiera de las proteínas que forman el complejo de fusión impide su ensamblaje y, por tanto, inhibe la liberación vesicular e inhibe la exocitosis neuronal.

Se conoce en el estado de la técnica que determinados péptidos procedentes de las secuencias de las proteínas que forman el complejo SNARE son capaces de inhibir la exocitosis neuronal, tal como los péptidos procedentes de los dominios amino y carboxilo terminales 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, Supl.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 procedentes 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 prolinerich peptides shows that the N-terminal domain of vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin is critical for neuro-exocytosis" *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 16826-16830], de la sinaptotagmina [Mehta P.P. 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 snapina [Ildardi J.M. y col. "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission" *Nat. Neurosci.* 1999, 2, 119-124]. Del mismo modo, también se han descrito péptidos sintéticos obtenidos por diseño racional o por búsqueda en quimiotecas sintéticas que son capaces de inhibir la exocitosis neuronal interfiriendo en la formación del complejo SNARE [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 procedentes de SNAP-25 para el tratamiento del dolor y la inflamación, y el documento EP 1856139 A2 describe el uso de péptidos procedentes 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 procedentes del fragmento amino terminal de la proteína SNAP-25 que poseen efectos antiarrugas, la solicitud internacional WO 97/34620 también describe péptidos procedentes de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, en concreto de su región carboxilo terminal, o de la sinaptobrevina o de la sintaxina, capaces de inhibir la exocitosis neuronal, y la solicitud internacional WO 2011/048443 describe péptidos procedentes de la subunidad c del componente de membrana de la V-ATPasa capaces de inhibir la exocitosis neuronal a través de su unión a la sinaptobrevina y su posible aplicación como tratamiento antiarrugas.

Así pues, la presente invención proporciona una alternativa a las necesidades existentes y comprende el descubrimiento de secuencias peptídicas que no proceden de la proteína SNAP-25 capaces de inhibir la exocitosis neuronal.

## **Descripción de la invención**

La presente invención proporciona una alternativa al problema arriba mencionado. Sorprendentemente, los autores de la presente invención han descubierto que la exocitosis neuronal puede ser inhibida por determinados

compuestos que no proceden 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 afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen mediante la inhibición de la exocitosis neuronal.

### **Definiciones**

- 5 Para 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.

En el contexto de la presente invención se entiende por “piel” a las capas que la componen, desde la capa superior o estrato córneo hasta la capa más profunda o hipodermis, ambas incluidas. Estas capas constan de distintos tipos de células tales como queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, mastocitos, neuronas y/o adipocitos, entre otras. El término “piel” comprende también el cuero cabelludo.

El término “tratamiento”, según se usa en el contexto de la presente memoria descriptiva, cuando no va acompañado de las calificaciones “cosmético, no terapéutico”, significa la administración de un compuesto de acuerdo con la invención para aliviar o eliminar una enfermedad o trastorno, o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a esta enfermedad o trastorno. El término “tratamiento” también incluye aliviar o eliminar las consecuencias fisiológicas de la enfermedad o trastorno.

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 membranas mucosas, en particular con el objetivo de mejorar las cualidades cosméticas de la piel, cabello y/o mucosas tales como, pero sin limitación, su nivel 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. Estas cualidades son susceptibles de mejora o se mantienen a través de un tratamiento cosmético y/o el 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, pero sin limitación, úlceras y lesiones de la piel, psoriasis, dermatitis, acné o rosácea, entre otras.

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.

En el contexto de la presente invención, el término “envejecimiento” se refiere a los cambios que experimenta la piel con la edad (cronoenvejecimiento) o por la exposición al sol (fotoenvejecimiento), o a condiciones climáticas ambientales extremas de frío o viento, contaminantes químicos o la polución, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles a través del tacto, tal como, pero sin limitación, el desarrollo de discontinuidades en la piel tal 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 capacidad de recuperar la forma original, descolgamiento de la piel tal como descolgamiento de las mejillas, la aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada, entre otros, cambios del color de la piel, tal como manchas, enrojecimiento, ojeras o aparición de zonas hiperpigmentadas tal como manchas de la edad o peces, entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, caída del cabello, 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 hemangioma aracniforme 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 resultado el envejecimiento prematuro de la piel, y presenta las mismas características físicas que el envejecimiento, tal como, pero sin limitación, flacidez, descolgamiento, cambios de color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anómala y/o excesiva. La suma de varios factores ambientales tales como la exposición al humo del tabaco, la exposición a polución y condiciones climáticas tales como el frío y/o el viento, contribuye también al envejecimiento de la piel.

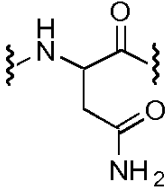
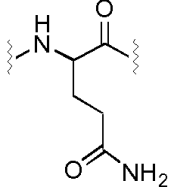
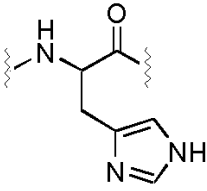
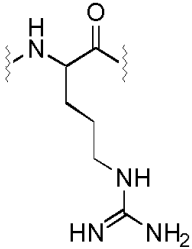
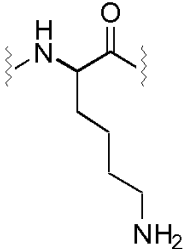
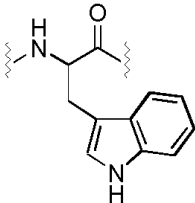
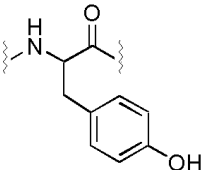
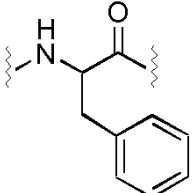
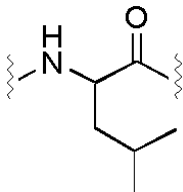
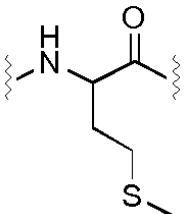
En la presente descripción, las abreviaturas utilizadas para los aminoácidos siguen las recomendaciones de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB de 1983, especificadas en *Eur. J. Biochem.*, (1984), 138, 9-37.

Por lo tanto, 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 guion, que representa el enlace peptídico, elimina el OH del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado en este caso 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 al mismo símbolo (véase la Tabla 1).

55

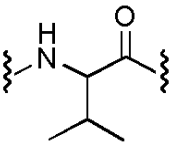
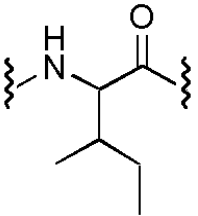
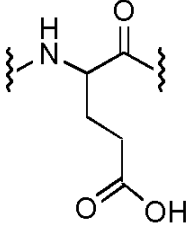
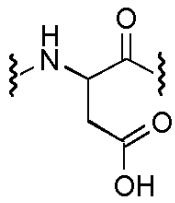
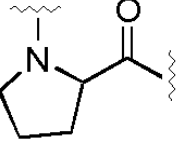
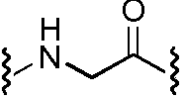
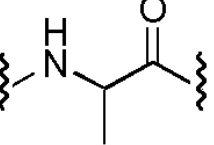
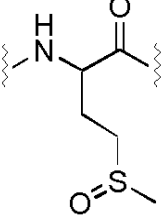
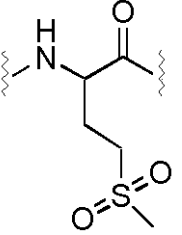
Tabla 1

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

Nombre	Residuo	Símbolo	Resto
Asparagil-Asn-N		Glutaminil-Gln-Q	
Histidil-His-H		Arginil-Arg-R	
Lisil-Lys-K		Triptofil-Trp-W	
Tirosil-Tyr-Y		Fenilalanil-Phe-F	
Leucil-Leu-L		Metionil-Met-M	

(continuación)

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

Nombre	Residuo	Símbolo	Resto
Valil-Val-V		Isoleucil-Ile-I	
Glutamil-GluE		Aspartil-Asp-D	
Proil-ProP		Glicil-Gly-G	
Alanil-Ala-A		Metionil (sulfóxido)- MetO-	
Metionil(sulfona)- MetO <sub>2</sub> -			

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

5

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

10 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 palmitoilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CO-) y la abreviatura “Mir-” se utiliza para designar al grupo miristoilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CO-).

La expresión “grupo alifático no cíclico” se utiliza en la presente invención para incluir los grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo, lineales o ramificados.

5 La expresión “grupo alquilo” se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, preferentemente entre 1 y 16, más preferentemente entre 1 y 14, aún más preferentemente entre 1 y 12, todavía más preferentemente 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, pero sin limitación, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

10 La expresión “grupo alqueniilo” se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, más preferentemente entre 2 y 14, aún más preferentemente entre 2 y 12, todavía más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferentemente 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, pero sin limitación, el grupo vinilo ( $-\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ), alilo ( $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), oleílo, linoleílo y similares.

15 La expresión “grupo alquinilo” se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, más preferentemente entre 2 y 14, aún más preferentemente entre 2 y 12, todavía más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces triple carbono-carbono, preferentemente 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 pero sin limitación, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, tal como 1-pentinilo y similares. Los grupos alquinilo pueden también  
20 contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, el grupo but-1-en-3-inilo, pent-4-en-1-inilo y similares.

La expresión “grupo alicíclico” se utiliza en la presente invención para incluir, por ejemplo, pero sin limitación, grupos cicloalquilo o cicloalqueniilo, o cicloalquinilo.

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

30 El término “cicloalqueniilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferentemente entre 5 y 16, más preferentemente entre 5 y 14, aún más preferentemente entre 5 y 12, todavía más preferentemente 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferentemente 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, pero sin limitación, el grupo ciclo-pent-1-en-1-ilo y similares.

35 El término “cicloalquinilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 8 y 24, preferentemente entre 8 y 16, más preferentemente entre 8 y 14, aún más preferentemente entre 8 y 12, todavía más preferentemente 8 o 9 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferentemente 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, pero sin limitación, el grupo ciclooct-2-in-1-ilo y similares. Los grupos cicloalquinilo pueden también contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono incluyendo, por ejemplo, pero  
40 sin limitación, el grupo ciclooct-4-en-2-inilo y similares.

La expresión “grupo arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferentemente entre 6 y 18, más preferentemente entre 6 y 10, aún más preferentemente 6 o 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 o 4 anillos aromáticos, unidos mediante un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros; o a un grupo aralquilo.

45 La expresión “grupo aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, con entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo por ejemplo, pero sin limitación,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -fenilo,  $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -(1-naftilo),  $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -(2-naftilo),  $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)<sub>2</sub> y similares.

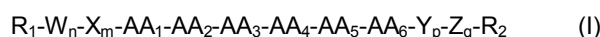
50 La expresión “grupo heterocíclico” se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferentemente 1, 2 o 3 de los átomos del anillo, es un elemento distinto al carbono, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede ser saturado o insaturado.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

La expresión "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 distintos del carbono e incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación,  $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -tienilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -furilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

- 5 Como se entiende en este campo técnico, puede haber un determinado nivel de sustitución de los grupos anteriormente mencionados. Por lo tanto, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención cuando se indique de forma específica. Las referencias en el 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, preferentemente en 1, 2 o 3 posiciones, más preferentemente en 1 o 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Estos 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; azida; alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; tiol; alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ariloxilo tal como fenoxilo;  $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$ ; en el que 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>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo 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.

### Compuestos en la invención

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



- 20 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, caracterizada porque:

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

AA<sub>2</sub> es -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Ile- y -Phe-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Asp-;

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

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Trp-;

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;

- 30 n+m+p+q es menor o igual a 2; con la condición de que si AA<sub>1</sub> es -Gln-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> es -Ile-, AA<sub>5</sub> es -Arg- y AA<sub>6</sub> es -Trp-, entonces AA<sub>4</sub> es -Ala-;

- 35 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, 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;

- 40 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>, 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> 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 carboxilo terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas, respectivamente.

- 45 En conformidad con una realización preferente de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol y R<sub>5</sub>-CO-, en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo 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, cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinilo 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, anillo heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos del carbono, y una cadena alquímica de 1 a 6 átomos de carbono y

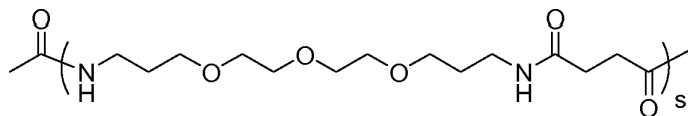


5  $R_5$ -CO- no es un  $\alpha$ -aminoácido. Más preferentemente,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, acetilo, *terc*-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexanocarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferentemente,  $R_1$  es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferente,  $R_1$  es acetilo o palmitoilo.

10 En conformidad con otra realización preferente,  $R_2$  se selecciona del grupo formado por  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$ ,  $-SR_3$ , en el que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, alquilo  $C_1$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, alquenoilo  $C_2$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, alquinoilo  $C_2$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalquenoilo  $C_5$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalquinoilo  $C_8$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, arilo  $C_6$ - $C_{30}$  sustituido o no sustituido, aralquilo  $C_7$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, anillo heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos del carbono, en la que la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono y  $-NR_3R_4$  no es un  $\alpha$ -aminoácido. Opcionalmente,  $R_3$  y  $R_4$  pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferentemente,  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$ . Más preferentemente,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferentemente,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo, y todavía más preferentemente,  $R_3$  es H y  $R_4$  se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. En conformidad con una realización aún más preferente,  $R_2$  se selecciona de  $-OH$  y  $-NH_2$ .

15 En conformidad con otra realización de la presente invención,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, preferentemente  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo, y  $R_2$  se selecciona del grupo formado por  $-OH$  y  $-NH_2$ .

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



en donde  $s$  es un número comprendido entre 1 y 125.

En conformidad con otra realización de la presente invención  $n$ ,  $m$ ,  $p$  y  $q$  son 0.

30 Preferentemente,  $AA_1$  se selecciona del grupo formado por  $-Arg-$ ,  $-Gln-$ ,  $-Asn-$ ,  $-Glu-$  y  $-Asp-$ ,  $AA_2$  es  $-Asp-$ ,  $AA_3$  es  $-Ile-$ ,  $AA_4$  es  $-Ala-$ ,  $AA_5$  se selecciona del grupo formado por  $-Lys-$ ,  $-Gln-$ ,  $-Asn-$ ,  $-Glu-$  y  $-Arg-$ ,  $AA_6$  se selecciona del grupo formado por  $-Met-$ ,  $-MetO-$  y  $-MetO_2-$ . Todavía aún más preferentemente,  $n$ ,  $m$ ,  $p$  y  $q$  son 0.

35 En conformidad con otra realización de la presente invención,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo,  $AA_1$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Arg-$ ,  $-L-Gln-$ ,  $-L-Asn-$ ,  $-L-Glu-$  y  $-L-Asp-$ ,  $AA_2$  es  $-L-Asp-$ ,  $AA_3$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Ile-$  y  $-L-Phe-$ ,  $AA_4$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Ala-$  y  $-L-Asp-$ ,  $AA_5$  se selecciona del grupo formado por  $L-Lys-$ ,  $-L-Gln-$ ,  $-L-Asn-$ ,  $-L-Glu-$  y  $-L-Arg-$ ,  $AA_6$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Met-$ ,  $-L-MetO-$ ,  $-L-MetO_2-$  y  $-L-Trp-$ ,  $R_2$  se selecciona del grupo formado por  $-NR_3R_4$  y  $-OR_3$  en donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo y con la condición de que si  $AA_1$  es  $-L-Gln-$ ,  $AA_2$  es  $-L-Asp-$ ,  $AA_3$  es  $-L-Ile-$ ,  $AA_5$  es  $-L-Arg-$  y  $AA_6$  es  $-L-Trp-$ , entonces  $AA_4$  es  $-L-Ala-$ . Aún más preferentemente,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo,  $AA_1$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Arg-$ ,  $-L-Gln-$ ,  $-L-Asn-$ ,  $-L-Glu-$  y  $-L-Asp-$ ,  $AA_2$  es  $-L-Asp-$ ,  $AA_3$  es  $-L-Ile-$ ,  $AA_4$  es  $-L-Ala-$ ,  $AA_5$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Lys-$ ,  $-L-Gln-$ ,  $-L-Asn-$ ,  $-L-Glu-$  y  $-L-Arg-$ ,  $AA_6$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Met-$ ,  $-L-MetO-$  y  $-L-MetO_2-$ , y  $R_2$  se selecciona del grupo formado por  $-NR_3R_4$  y  $-OR_3$  en donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Aún más preferentemente,  $n$ ,  $m$ ,  $p$  y  $q$  son 0.

45 En conformidad con otra realización de la presente invención,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo,  $AA_1$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Asn-$ ,  $-L-Arg-$  y  $-L-Asp-$ ,  $AA_2$  es  $-L-Asp-$ ,  $AA_3$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Ile-$  y  $-L-Phe-$ ,  $AA_4$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Asp-$  y  $-L-Ala-$ ,  $AA_5$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Gln-$  y  $-L-Asn-$ ,  $AA_6$  se selecciona del grupo formado por  $-L-Trp-$  y  $-L-Met-$ ,  $-L-MetO-$  y  $-L-MetO_2-$ , y  $R_2$  se selecciona del grupo formado por  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$  en donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Aún más preferentemente,  $n$ ,  $m$ ,  $p$  y  $q$  son 0.

55 En conformidad con otra realización de la presente invención,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo,  $AA_1$  es  $-L-Asn-$ ,  $AA_2$  es  $-L-Asp-$ ,  $AA_3$  es  $-L-Ile-$ ,  $AA_4$  es  $-L-Ala-$ ,  $AA_5$  es  $-L-Gln-$ ,  $AA_6$  es  $-L-Met-$ ,  $-L-MetO-$  o  $-L-MetO_2-$  y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$ , donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente  $R_2$  es  $-OH$  o  $-NH_2$ . Más preferentemente,  $R_1$  es acetilo o palmitoilo y  $R_2$  es  $-NH_2$ . Aún más preferentemente,  $n$ ,  $m$ ,  $p$  y  $q$  son 0.

5 En conformidad 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-Arg-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Phe-, AA<sub>4</sub> es -L-Asp-, AA<sub>5</sub> es -L-Gln-, AA<sub>6</sub> es -L-Trp- 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, preferentemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, 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.

10 En conformidad 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-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Ile-, AA<sub>4</sub> es -L-Ala-, AA<sub>5</sub> es -L-Asn-, AA<sub>6</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>- 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, preferentemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, 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.

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

Tabla 2

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
RHLDHY	SEQ ID NO:1
RHLDQY	SEQ ID NO:2
QDIAKM	SEQ ID NO:3
RDIARM	SEQ ID NO:4
RDIADM	SEQ ID NO:5
RHLDNY	SEQ ID NO:6
QDIANY	SEQ ID NO:7
DKIAQY	SEQ ID NO:8
KHLDQY	SEQ ID NO:9
QDIAEM	SEQ ID NO:10
QDIARM	SEQ ID NO:11
NDIADM	SEQ ID NO:12
QDIADM	SEQ ID NO:13
NDIANM	SEQ ID NO:14
EDIANM	SEQ ID NO:15
NDIAKM	SEQ ID NO:16
NHLDKY	SEQ ID NO:17
KDIANM	SEQ ID NO:18
DDMDNM	SEQ ID NO:19
EDLDNM	SEQ ID NO:20
RKMDNM	SEQ ID NO:21
NHLDEY	SEQ ID NO:22
EDIAQM	SEQ ID NO:23
DDIAQM	SEQ ID NO:24
RDIANM	SEQ ID NO:25
NDIAQM	SEQ ID NO:26
RDFDQW	SEQ ID NO:27
KDFDNW	SEQ ID NO:28
RDLDNW	SEQ ID NO:29
EDIAKM	SEQ ID NO:30
NKIAQM	SEQ ID NO:31
DDIANM	SEQ ID NO:32

(continuación)

<b>SECUENCIA</b>	<b>IDENTIFICADOR</b>
RDMDDEM	SEQ ID NO:33
NDMAQM	SEQ ID NO:34
QDLAQM	SEQ ID NO:35
RKFAHW	SEQ ID NO:36
KHMDRW	SEQ ID NO:37
EKFAHY	SEQ ID NO:38
KDMDRY	SEQ ID NO:39
RKFDQW	SEQ ID NO:40
EDIAHW	SEQ ID NO:41
RDFAQY	SEQ ID NO:42
Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO	SEQ ID NO:43
Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO	SEQ ID NO:44
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO	SEQ ID NO:45
Glu-Asp-Ile-Ala-Lys-MetO	SEQ ID NO:46
Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub>	SEQ ID NO:47
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO <sub>2</sub>	SEQ ID NO:48
ERDIARM	SEQ ID NO:49
RDIARMR	SEQ ID NO:50
RRDIADM	SEQ ID NO:51
RDIADMM	SEQ ID NO:52
EQDIAEM	SEQ ID NO:53
QDIAEMR	SEQ ID NO:54
QNDIAQM	SEQ ID NO:55
NDIAQMR	SEQ ID NO:56
EEDIAQM	SEQ ID NO:57
EDIAQMQ	SEQ ID NO:58
RRDFDQW	SEQ ID NO:59
RDFDQWM	SEQ ID NO:60
EEDIAKM	SEQ ID NO:61
EDIAKMR	SEQ ID NO:62
NDDIANM	SEQ ID NO:63
DDIANMW	SEQ ID NO:64
RKMDEMW	SEQ ID NO:65
ERKMDEM	SEQ ID NO:66
Glu-Arg-Asp-Ile-Ala-Arg-MetO	SEQ ID NO:67
Arg-Asp-Ile-Ala-Arg-MetO-Arg	SEQ ID NO:68
Glu-Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO	SEQ ID NO:69
Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO-Arg	SEQ ID NO:70
Gln-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO	SEQ ID NO:71
Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO-Arg	SEQ ID NO:72
Arg-Asp-Phe-Asp-Gln-Trp-MetO	SEQ ID NO:73
Asn-Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO	SEQ ID NO:74

(continuación)

<b>SECUENCIA</b>	<b>IDENTIFICADOR</b>
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO-Trp	SEQ ID NO:75
Gln-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub>	SEQ ID NO:76
Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub> -Arg	SEQ ID NO:77
Asn-Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO <sub>2</sub>	SEQ ID NO:78
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO <sub>2</sub> -Trp	SEQ ID NO:79
ERDIARMQ	SEQ ID NO:80
RDIARMQE	SEQ ID NO:81
QRRDIADM	SEQ ID NO:82
RDIADMMR	SEQ ID NO:83
NEQDIAEM	SEQ ID NO:84
EQDIAEMR	SEQ ID NO:85
DNDIAQMW	SEQ ID NO:86
EDNDIAQM	SEQ ID NO:87
EEDIAQMW	SEQ ID NO:88
EDIAQMWR	SEQ ID NO:89
ERRDFDQW	SEQ ID NO:90
RRDFDQWM	SEQ ID NO:91
EEDIAKMR	SEQ ID NO:92
EDIAKMRW	SEQ ID NO:93
NNDDIANM	SEQ ID NO:94
DDIANMWQ	SEQ ID NO:95
RKMDEMWW	SEQ ID NO:96
DERKMDDEM	SEQ ID NO:97
Asn-Glu-Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO	SEQ ID NO:98
Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO-Arg	SEQ ID NO:99
Asp-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO-Trp	SEQ ID NO:100
Glu-Asp-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO	SEQ ID NO:101
Asn-Asn-Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO	SEQ ID NO:102
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO-Trp-Gln	SEQ ID NO:103
Asp-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub> -Trp	SEQ ID NO:104
Glu-Asp-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub>	SEQ ID NO:105
Asn-Asn-Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO <sub>2</sub>	SEQ ID NO:106
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn- MetO <sub>2</sub> -Trp-Gln	SEQ ID NO:107

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

- 5 Por el término "variante funcionalmente equivalente", tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a todos aquellos compuestos obtenidos de la secuencia de los compuestos de la invención modificada por sustitución de uno o dos aminoácidos, siempre y cuando el compuesto mencionado mantenga la funcionalidad en al menos un 20 %, al menos un 50 %, al menos un 80%, con respecto a la funcionalidad del correspondiente compuesto no modificado. En una realización particular, la funcionalidad del compuesto de la invención y sus variantes
- 10 funcionalmente equivalentes se determina mediante la cuantificación de su capacidad de inhibición de la exocitosis neuronal, concretamente mediante la cuantificación de la inhibición de la formación del complejo SNARE. La función principal del complejo de fusión SNARE es aproximar y poner en contacto las vesículas cargadas de neurotransmisor con la membrana plasmática presináptica, y permitir la fusión mediada por calcio de las vesículas, con la consecuente liberación de los neurotransmisores. Sin embargo, cuando se añade un compuesto que inhibe la

formación del complejo SNARE o una variante funcionalmente equivalente, la concentración de neurotransmisor liberado disminuye con respecto a la de las células sin tratar con el compuesto inhibidor o una variante funcionalmente equivalente. En el contexto de la presente invención, la modificación del compuesto de la invención para generar una variante funcionalmente equivalente se realiza mediante sustitución de uno o dos aminoácidos del péptido de la invención por uno de sus correspondientes aminoácidos equivalentes en cuanto a sus propiedades. Se consideran equivalentes en cuanto a sus propiedades los siguientes aminoácidos: ácido glutámico (E) y ácido aspártico (D); treonina (T) y serina (S); valina (V), leucina (L) e isoleucina (I); asparagina (N) y glutamina (Q); lisina (K), arginina (R) e histidina (H), y por último los aminoácidos aromáticos fenilalanina (F), triptófano (W) y tirosina (Y).

Un compuesto de la invención o una variante funcionalmente equivalente se considera que inhibe la formación del complejo SNARE si su formación está disminuida en al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o un 100 %, con respecto al control de células a las que no se ha añadido ningún compuesto inhibidor.

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

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 obtener cada uno de los estereoisómeros del compuesto de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración correcta.

En el contexto de la presente invención, el término "aminoácidos" incluye los aminoácidos codificados por el código genético, así como los aminoácidos no codificados, ya sean naturales o no. Ejemplos de aminoácidos no codificados son, pero sin limitación, 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, *alo*-isoleucina, *alo*-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, β-alanina, norleucina, *N*-metilaminoácidos, α-aminoácidos y β-aminoácidos, entre otros, así como sus derivados. Un listado 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), Capítulo VI, Gross E. y Meienhofer J., Eds., Academic Press, Nueva York, EE. UU. o en los catálogos comerciales de las empresas especializadas del sector.

En el contexto de la presente invención, cuando n, m, p o q no son 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 no tiene efecto sobre ella.

*Dentro del campo de la presente invención se encuentran también las sales cosmética y farmacéuticamente aceptables de los compuestos que proporciona la presente 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 base, bien sean inorgánicas, tal como pero sin limitación, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio, entre otras, ya sean orgánicas, tal como pero sin limitación etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina, entre otras, o sales de adición de ácido, ya sean orgánicas, tal como pero sin limitación acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato, entre otros, o inorgánicas, tal como pero sin limitación 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 péptidos 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].*

#### 50 Procedimientos de preparación de los compuestos de la invención

La síntesis de los compuestos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, conocidos en el estado de la técnica, tal como utilizando procedimientos de síntesis de péptidos en fase sólida [Stewart J.M. y Young J.D., "*Solid Phase Peptide Synthesis*, 2<sup>o</sup> Edición", (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, EE. UU], 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 cualquier combinación de ellos. Los compuestos se pueden obtener igualmente por fermentación de una cepa bacteriana,

modificada o no modificada, por ingeniería genética, con el objetivo de producir las secuencias deseadas, o por hidrólisis controlada de proteínas de origen animal, fúngico o preferentemente vegetal, que libere fragmentos peptídicos que contengan, al menos, la secuencia deseada.

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

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

15 Preferentemente, el extremo *C*-terminal está unido a un soporte sólido y el procedimiento se lleva a cabo en fase sólida y, por tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo *N*-terminal protegido y el extremo *C*-terminal libre con un aminoácido con el extremo *N*-terminal libre y el extremo *C*-terminal unido a un soporte polimérico; eliminación del grupo que protege el 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.

20 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 procedimiento de escisión del péptido del soporte polimérico.

25 Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede llevar a cabo utilizando una estrategia convergente, acoplando un péptido al soporte polimérico o a un péptido o aminoácido previamente unido al soporte polimérico. Las estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas para los 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.*

30 El procedimiento puede comprender las fases 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 condiciones estándar conocidas en la técnica, tras lo cual pueden modificarse los grupos funcionales de estos extremos. La modificación opcional de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal puede llevarse a cabo con el péptido de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez que el compuesto se separa del soporte polimérico.

35 Opcionalmente,  $R_1$  puede introducirse mediante la reacción del extremo *N*-terminal del compuesto de la invención con un compuesto  $R_1-X$ , en el que  $R_1$  tiene el significado mencionado anteriormente y  $X$  es un grupo saliente, tal como pero sin limitación, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno, entre otros; a través de una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados, y en el que los fragmentos que tienen los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C están convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

40 De forma opcional y/o adicional, los radicales  $R_2$  pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto  $HR_2$ , en el que  $R_2$  es  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$  o  $-SR_3$ , con un fragmento complementario que se corresponde con el compuesto de fórmula (I), en el que  $R_2$  es  $-OH$  en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina, o un aditivo tal como, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, obteniendo de este modo un péptido de acuerdo con la invención de fórmula general (I), en el que los fragmentos que tienen los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C están convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o alternativamente otros radicales  $R_2$  pueden introducirse mediante incorporación simultánea al procedimiento de escisión del péptido del soporte polimérico.

50 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 distinto, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores, sus reactividades relativas y las condiciones en las que permanecen inertes son conocidos para 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)etil]o (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc), entre otros, preferentemente, Boc o Fmoc.

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; los grupos protectores preferentes de la invención son los ésteres de All, tBu, cHx, Bzl y Trt.

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

El grupo hidroxilo de la cadena lateral de 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 grupos 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 preferente, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en la que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante 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 preferente, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en la 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 en la literatura [Atherton B. y Sheppard R.C., "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", (1989), IRL Oxford University Press]. La expresión "grupos protectores" incluye también a los soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.

Cuando la síntesis tiene lugar total o parcialmente en fase sólida, los posibles soportes sólidos utilizados en el procedimiento de la invención implican soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, tales como, pero sin limitación, resinas de *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 enlazador inestable, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F. y col., "Preparation and application of the

5-*(4-(9-fluorenylmethoxycarbonyl) 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-Alkoxybenzylloxycarbonylhydrazide 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 péptido del soporte polimérico.

#### Composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención

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

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, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, junto con al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la materia [*"Harry's Cosmetology"*, Séptima edición, (1982), Wilkinson J.B., Moore R.J., ed. Longman House, Essex, GB].

Los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, de acuerdo con la naturaleza de sus secuencias de aminoácidos o cualquiera de las posibles modificaciones en los extremos N-terminal y/o C-terminal. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante disolución acuosa, y los que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como, pero sin limitación, 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 gravedad de la afección, trastorno o enfermedad a tratar y/o atender, la vía y frecuencia de administración, y de la naturaleza 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 concentraciones cosmética o farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; de forma preferente, respecto al peso total de la composición, de entre el 0,00000001 % (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).

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

La expresión "sistemas de suministro" 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 tensioactivos, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tal como pero sin limitación aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceite de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinolos, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. Un experto en la materia conoce los diluyentes, adyuvantes o excipientes que pueden emplearse en los distintos sistemas de suministro en los que se puede administrar el compuesto de la invención.

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

Los ejemplos de sistemas de suministro o de liberación sostenida incluyen, pero sin limitación, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, transportadores lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, 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 suministro o de liberación sostenida preferentes son los liposomas, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con una estructura interna de micela inversa y nanocápsulas conteniendo microemulsiones.



Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse mediante 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 microeléctricos, o por administración sistémica, por ejemplo, pero sin limitación, por vía oral o parenteral, incluyendo la 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 dónde se va a administrar la composición, la cinética y duración de la liberación del compuesto de la invención, así como la naturaleza de la afección, trastorno o enfermedad a tratar y/o atender.

Los compuestos de la presente invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos tal como, pero sin limitación, talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina entre otros.

Las composiciones que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, también pueden incorporarse a tejidos, telas no tejidas y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, que liberen así los compuestos de la invención bien por biodegradación del sistema de unión al tejido, tela no tejida o producto sanitario, o bien por la fricción de estos con el cuerpo, debido a la humedad corporal, el pH de la piel o la temperatura corporal. Además, los compuestos de la invención pueden incorporarse en los tejidos y las telas no tejidas utilizadas para fabricar prendas de vestir que estén en contacto directo con el cuerpo. Preferentemente, los tejidos, telas no-tejidas y productos sanitarios que contienen los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento y/o atención de afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen por la inhibición de la excitación neuronal.

Ejemplos de tejidos, telas no tejidas, prendas de vestir, productos sanitarios y medios de inmovilización de los compuestos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de suministro y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, pueden encontrarse en la literatura y son conocidos en el estado de la técnica [Schaab C.K. (1986) HAPPI, mayo de 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, Suiza; 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]. Los tejidos, telas no tejidas, prendas y productos sanitarios preferidos son las 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.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, pueden emplearse en distintos tipos de composiciones de aplicación tópica o transdérmica que, opcionalmente, incluyen 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.

Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden producirse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, tal como, pero sin limitación, cremas, emulsiones múltiples tales tal como, pero sin limitación, 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 en crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, *serums*, películas de polisacárido, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles (*sprays*), incluyendo las formulaciones de permanencia (*leave-on*) y las de enjuagado (*rinse-off*). Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden incorporarse, utilizando técnicas conocidas para los expertos en la materia, a distintos tipos de accesorios sólidos tales tal como, pero sin limitación, 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 maquillaje tales como fondos de maquillaje, tal como 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 y polvos labiales, entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los compuestos de la presente invención, tal como, pero sin limitación, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol, entre otros. Además, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la presente invención pueden aplicarse en las zonas locales a tratar por iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, tal como inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de ellos, 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 atender.

Además, las composiciones cosméticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, pueden utilizarse en distintos tipos de formulaciones para la administración oral, preferentemente en forma de cosméticos o fármacos orales, tal como pero sin limitación en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacárido, jaleas o gelatinas, y cualquier otra presentación conocida para el experto en la materia. En una realización particular, los compuestos de la invención pueden incorporarse en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, tal como, pero sin limitación, en barras dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Estos polvos pueden disolverse en agua, gaseosa, productos lácteos, derivados de soja o pueden incorporarse en barras dietéticas. Los compuestos de la presente invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes comunes para las composiciones orales o complementos alimenticios, tal como, pero sin limitación, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes comunes en el sector alimentario.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, pueden administrarse además de por vía tópica o transdérmica, por cualquier otra vía apropiada, tal como la vía oral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de la presente invención, el término "parenteral" incluye nasal, auricular, oftálmica, rectal, uretral, vaginal, inyecciones tales como subcutáneas, intradérmicas, intravasculares, intravenosas, intramusculares, intraoculares, intravítreas, intracorneales, intrarraquídeas, intramedulares, intracraneales, intracervicales, intracerebrales, intrameningeas, intrarticulares, intrahepáticas, intratorácicas, intratraqueales, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección o técnica de infusión similar. Un experto en la materia conoce los distintos medios en que se pueden administrar las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

Entre los excipientes y/o adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención, se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones cosméticas o farmacéuticas, tales como, pero sin limitación, otros agentes que inhiben la exocitosis neuronal, otros agentes anticolinérgicos, otros agentes que inhiben la contracción muscular, otros agentes antienvjecimiento, otros agentes antiarrugas, otros agentes antitranspirantes, otros agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, otros agentes antiprurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes que inhiben la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimulantes 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 la lisil- y/o prolil-hidroxilasa, antioxidantes, eliminadores de radicales libres y/o agentes contra la contaminación atmosférica, eliminadores de especies reactivas de carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antivíricos, agentes antiparasitarios, emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que conservan 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, emulsionantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes capaces de reducir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes descamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas, y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes estimulantes de la síntesis de elastina, agentes estimulantes de la síntesis de decorina, agentes estimulantes de la síntesis de laminina, agentes estimulantes de la síntesis de defensinas, agentes estimulantes de la síntesis de chaperonas, agentes estimulantes de la síntesis de cAMP, agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de la síntesis de aquaporina, proteínas de la familia de las acuaporinas, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimulantes de la síntesis de glucosaminoglucanos, agentes estimulantes de la síntesis de fibronectina, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuína, agentes activadores de sirtuínas, proteínas de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de las proteínas de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de lípidos y de componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes que inhiben la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la metaloproteínasa de matriz, agentes que inhiben la degradación de elastina, agentes que inhiben las serina proteasas tales como las calicreínas, la leucocito elastasa o la catepsina G, agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos, agentes estimulantes de la proliferación de queratinocitos, agentes estimulantes de la proliferación de adipocitos, agentes que estimulan la proliferación de melanocitos, agentes que estimulan la diferenciación de queratinocitos, agentes que estimulan o retrasan la diferenciación de adipocitos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o cuidado de la piel sensible, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes aglutinantes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o que estimulan la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de la expresión de PGC-1 $\alpha$ , agentes moduladores de PPAR $\gamma$ , agentes que aumentan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes que inhiben la actividad de PAR-2, agentes que estimulan la cicatrización, agentes

coadyuvantes de la cicatrización, agentes que estimulan la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citocinas, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes que estimulan la angiogénesis, agentes que inhiben la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre el metabolismo celular, agentes para mejorar la unión dérmica-epidérmica, agentes que inducen el crecimiento del cabello, agentes que inhiben o retardan el crecimiento del cabello, agentes retardantes 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 obtenidos de un procedimiento biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, filtros solares o agentes fotoprotectores orgánicos o mineral activos frente a los rayos ultravioleta A y/o B, y/o los rayos infrarrojos A, o mezclas de los mismos, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y, en particular, con los compuestos de la invención. Asimismo, la naturaleza de estos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los compuestos de la presente invención. La naturaleza de estos ingredientes adicionales puede ser sintética o natural, tal como extractos vegetales, o provenir de un procedimiento biotecnológico o de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico. Pueden encontrarse ejemplos adicionales en *CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12ª edición (2008)*. En el contexto de la presente invención, se entiende por procedimiento biotecnológico cualquier procedimiento para producir 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, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, así como 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 tal como, pero sin limitación, los extractos o extractos hidrolizados de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium alpinum* o *Dunaliella salina*, entre otros, Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-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® Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5], Phytaluronate [INCI: Locust Bean (*Ceratonia siliqua*) Gum] o Preregen® [INCI: *Glycine soja* (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed *Hibiscus esculentus* Extract], Syniorage™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-11], Dermican™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-9] o DN AGE™ LS [INCI: *Cassia alata* leaf Extract] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF, Algisum C® [INCI: Methylsilanol Mannuronate] o Hydroxyprolisilane CN® [INCI: Methylsilanol Hydroxyproline Aspartate] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8], SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4], SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3], Leuphasy® [INCI: Pentapeptide-18], Inyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-30], Aldenine® [INCI: Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-1], Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionoyl Tripeptide-33], Decorinyl® [INCI: Tripeptide-10 Citrulline], Decorinol® [INCI: Tripeptide-9 Citrulline], Trylagen® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1], Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5], Peptide AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline], Relistase™ [INCI: Acetylarginyltriptophyl Diphenylglycine], Thermostressine® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-22], Lipochroman™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol], Chromabright™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate], Antarcticine® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract], dGlyage™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-9 Citrulline], Vilastene™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-10 Citrulline], Hyadisine™ [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract], Hyanify™ [INCI: propuesto: Saccharide Isomerate], Diffuporine™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-37], Silusyne™ [INCI: Soybean (*Glycine soja*) Oil, Sorbitan Sesquioleate, Isohexadecane, Sodium Hyaluronate, Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Soy Protein, Acetyl Hexapeptide-39] o Adifyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-38] comercializados por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: Hexapeptide-9], Laminixyl IS™ [INCI: Heptapeptide], Orsirtine™ GL [INCI: *Oryza sativa* (Rice) Extract], D'Orientine™ IS [INCI: *Phoenix dactylifera* (Date) Seed Extract], Phytoquintescine™ [INCI: Einkorn (*Triticum monococcum*) Extract] o Quintescine™ IS [INCI: Dipeptide-4] comercializados por Vincienc/ISP/Ashland, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: Palmitoyl hydrolyzed Wheat Protein] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoyl Hydroxyproline] comercializados por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: *Acmella oleracea* Extract], Gatuline® In-Tense [INCI: *Spilanthes acmella* Flower Extract] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: *Juglans regia* (Walnut) Seed Extract] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: Algae Extract] comercializado por Biotechmarine, Chronoline™ [INCI: Caprooyl 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® [INCI: *Annona squamosa* Seed Extract] comercializados por Silab, antagonistas del canal de Ca<sup>2+</sup>, tales como, pero sin limitación, la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, determinadas aminos secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus

derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadoras del ADN tales como, pero sin limitación, fotoliasa o endonucleasa T4 tipo V, o agonistas de canales de cloruro entre otros, o mezclas de los mismos.

5 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, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes y, además, una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto natural o aceite esencial que sea un agente antiprurito tal como, pero sin limitación, extractos de  
 10 *Abelmoschus esculentus*, *Actaea alba*, *Aglaiia 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, así como al menos un compuesto sintético o  
 20 producto de origen biotecnológico que sea un agente antiprurito tal como, pero sin limitación, mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfeniramina, bronfeniramina, triprolidina, ciclicina, clorciclicina, hidroxicina, meclicina, cetirizina, levocetirizina, prometazina, tenaldina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatidina, ketotifeno, acrivastina, astemizola, cetirizina, loratadina, desloratadina, mizolastina, terfenadina, fexofenadina, azelastina, levocabastina, olopatadina, corticoesteroides tales como cortisona, hidrocortisona, dexametasona, prednisona; Neutrazen™ [INCI: Water, Butylene Glycol, Dextran, Palmitoyl Tripeptide-8] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, Meliprene® [INCI: Dextran, Acetil Heptapeptide-1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations, Delisens™ [INCI propuesto: Acetyl Hexapeptide-46] comercializado por Lipotec, Skinasensyl™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-15] comercializado por Laboratoires  
 25 Sérobiologiques/Cognis/BASF, SymSitive® 1609 [INCI: 4-t-Butylcyclohexanol] comercializado por Symrise, 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.

35 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente antiinflamatorio y/o analgésico seleccionado, por ejemplo, pero sin limitación, del grupo formado por el extracto de madecacosido, extracto de equinacina, aceite de semilla de amaranto, aceite de madera de sándalo, extracto de hoja de melocotonero, extracto de *Aloe vera*, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *Asarum maximum*, *Calendula officinalis*, *Capsicum*, *Centipeda cunninghamii*, *Chamomilla recutita*, *Crinum asiaticum*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Hypericum perforatum*, *Lilium candidum*, *Malva sylvestris*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum majorana*, *Origanum vulgare*, *Prunus laurocerasus*, *Rosmarinus officialis*, *Salix alba*, *Silybum marianum*,  
 40 *Tanacetum parthenium*, *Thymus vulgaris*, *Uncaria guianensis* o *Vaccinum myrtillus*, furoato de mometasona, prednisolona, antiinflamatorios no esteroides incluyendo inhibidores de ciclooxigenasa o lipoxigenasa, bencidamina, ácido acetilsalicílico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, derivados de glicirricinato, α-bisabolol, azuleno y análogos, sericosida, ruscogenina, escina, escolina, rutina y análogos, hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, halobetasol, diflorasona, fluocinonida, amcinonida, triamcinolona, fluticasona, fluocinolona, flurandrenolida, prednicarboato, prednisona, paracetamol, amoxiciprin, benorilato, salicilato de colina, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, 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 tiaprofenico, suprofeno, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido  
 45 tolfenámico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebusona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, fenazona, sulfipirazona, 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, brupenorfinina, benzocaina, lidocaina, cloroprocaína, tetracaina, procaína, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, bisabolol, Neutrazen™ [INCI: Water, Butylene Glycol, Dextran, Palmitoyl Tripeptide-8] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, Delisens™ [INCI propuesto: Acetyl Hexapeptide-46] comercializado por Lipotec, Meliprene® [INCI: Dextran, Acetil 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 Sérobiologiques/Cognis/BASF,  
 50  
 55  
 60

Calmosensine™ [INCI: Acetyl Dipeptide-1] comercializado por Sederma/Croda, coenzima Q10 o éteres de alquiglicerina, entre otros, o mezclas de los mismos.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente que inhibe la exocitosis neuronal, un agente anticolinérgico, un inhibidor de la agregación de los receptores de acetilcolina y/o un inhibidor de la contracción muscular seleccionado por ejemplo, pero sin limitación, del grupo formado por extractos de *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, *Mandragora officinarum*, *Chondodendron tomentosum*, plantas del género *Brugmansias* o del género *Daturas*, toxina de *Clostridium botulinum*, péptidos procedentes de la proteína SNAP-25, péptidos derivados de la proteína sinaptotagmina, péptidos derivados de la proteína sintaxina, péptidos derivados de la proteína sinaptobrevina, péptidos derivados de la proteína snapina, baclofen, carbidopa, levodopa, bromocriptina, clorfenesina, clorzoxazona, donepezilo, mefenoxalona, reserpina, tetrabenazina, dantroleno, tiocolchicósido, 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, 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 por ejemplo, pero sin limitación, clonazepam, cloxazolam, clorazepato, diazepam, flutoprazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nimetazepam, fenazepam, temazepam, tetrazepam, clobazam, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8], SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4], SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3], Leuphasyl® [INCI: Pentapeptide-18] o Inyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-30], comercializados por Lipotec, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infnitec 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 contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, 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, pero sin limitación, del grupo formado por la sal compleja de zinc del ácido ricinoleico, derivado 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 lys, lirio, rosas, jazmín, neroli; 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, alcanos lineales con de 8 a 18 átomos de carbono, citral, ácido ricinoleico, citronelal, citroneliloxiacetaldehído, aldehído ciclamen, hidroxicitronelal, bourgeonal, iononas, metilcedrilcetona, anetol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalool, terpineol, feniletilalcohol,  $\alpha$ -hexilcinamaldehído, geraniol, bencilacetona, ciclamenaldehído, ambroxan, indol, hediona, sandelice, ciclovertal,  $\beta$ -damascona, glicolato de alilamilo, dihidromircenol, isobutirato de fenoxietileno, salicilato de ciclohexilo, ácido fenilacético, acetato de geraniol, romilato, irotilo, floramato, sales de aluminio tales como alumbre, cloruro de aluminio, clorohidrato de aluminio, diclorohidrato de aluminio, sesquiclorohidrato de aluminio, hidroxialantoinato de aluminio, clorotartrato de aluminio, triclorohidrato de aluminio y mezclas de los mismos, tetraclorohidrato de aluminio y de circonio, pentaclorohidrato de aluminio y de circonio, y/o sus mezclas, Leuphasyl® [INCI: Pentapeptide-18], SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4], SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3], Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8] o Inyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-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 Infnitec Activos, entre otros, o mezclas de los mismos.

#### 55 Aplicaciones

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



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

60

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

AA<sub>2</sub> es -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado -Ile- y -Phe-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Asp-;

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

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Trp-;

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 con la condición de que si AA<sub>1</sub> es -Gln-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> es -Ile-, AA<sub>5</sub> es -Arg- y AA<sub>6</sub> es -Trp-, entonces AA<sub>4</sub> es -Ala-;

15 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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, 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>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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 medicina.

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

25 
$$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2 \quad (I)$$

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

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

AA<sub>2</sub> es -Asp-;

30 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Ile- y -Phe-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Asp-;

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

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Trp-;

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

35 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;

con la condición de que si AA<sub>1</sub> es -Gln-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> es -Ile-, AA<sub>5</sub> es -Arg- y AA<sub>6</sub> es -Trp-, entonces AA<sub>4</sub> es -Ala-;

40 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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 R<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por H, 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 o 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>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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

5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son α-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, distonía, distonía focal, blefaroespasmo, distonía de torsión, distonía cervical o torticolis, distonía laríngea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades, calambre de los escribientes, calambre del músico, distonía del pie, bruxismo, escoliosis facial, espasmo hemifacial, tics, estrabismo, distonía segmentaria, síndrome de Meige, distonía multifocal, hemidistonia, distonía reactiva a dopamina, distonía de Segawa, temblores, enfermedad de Parkinson, pinzamientos nerviosos, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Tourette.

10

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula general (I):

15 
$$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2 \quad (I)$$

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

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

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

20 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Phe-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- 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>-, -Tyr- y -Trp-;

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

25 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, 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, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

30

R<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>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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 su uso en el tratamiento de la piel, cabello y/o mucosas.

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

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

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

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

AA<sub>2</sub> es -Asp-;

45 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Ile- y -Phe-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Asp-;

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

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Trp-;

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

5 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;

con la condición de que si AA<sub>1</sub> es -Gln-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> es -Ile-, AA<sub>5</sub> es -Arg- y AA<sub>6</sub> es -Trp-, entonces AA<sub>4</sub> es -Ala-;

10 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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, 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>-, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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

20 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, cabello y/o mucosas, en particular para la prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel, cabello y/o mucosas, el tratamiento y/o prevención de las arrugas y/o arrugas de expresión, el tratamiento y/o prevención de la transpiración, tratamiento y/o atención de trastornos de la piel seleccionados del grupo formado por callos, verrugas, tratamiento estimulante del crecimiento del cabello y/o prevención de la caída del cabello.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula general (I):

25 
$$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2 \quad (I)$$

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

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

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

30 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Leu-, -Ile-, -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Phe-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- 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>-, -Tyr- y -Trp-;

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

35 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;

40 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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, 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;

45 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>-, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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;

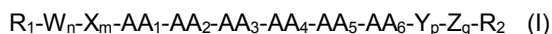
y



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

para su uso en la inhibición de la exocitosis neuronal.

También se desvela en el presente documento un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, prurito, hiperhidrosis y/o 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, distonía, distonía focal, blefaroespasmos, distonía de torsión, distonía cervical o torticolis, distonía laríngea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades, calambre de los escribientes, calambre del músico, distonía del pie, bruxismo, escoliosis facial, espasmo hemifacial, tics, estrabismo, distonía segmentaria, síndrome de Meige, distonía multifocal, hemidistonia, distonía reactiva 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, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, caracterizado porque:

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

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

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

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Asp-;

20 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>-, -Tyr- y -Trp-;

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;

25 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

30 R<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>-, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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.

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



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

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

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

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

45 AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- 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>-, -Tyr- y -Trp-;

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;

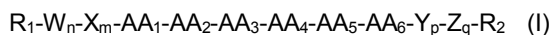
n+m+p+q es menor o igual a 2;

5 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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, 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>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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

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

También se desvela en el presente documento un procedimiento para la 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):



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

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

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

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

25 AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- 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>-, -Tyr- y -Trp-;

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;

30 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, 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, 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>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, 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

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

En conformidad con una realización preferente, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol y R<sub>5</sub>-CO-, se selecciona del grupo formado por radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo 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, cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinilo 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, anillo heterocicilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos distintos del carbono y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono, y R<sub>5</sub>-CO- no es un α-aminoácido.

Más preferentemente, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de un peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, acetilo, *terc*-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexanocarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferentemente, R<sub>1</sub> es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo.

En conformidad con otra realización preferente, 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>, en los que 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, anillo de heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos distintos del carbono, en el que 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 preferentemente, R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>. Más preferentemente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de un peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Aún más preferentemente, R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. En conformidad con una realización aún más preferente, R<sub>2</sub> se selecciona de -OH y -NH<sub>2</sub>.

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Ile- y -Phe-, AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Asp-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Arg-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Trp-, y con la condición de que si AA<sub>1</sub> es -Gln-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> es -Ile-, AA<sub>5</sub> es -Arg- y AA<sub>6</sub> es -Trp-, entonces AA<sub>4</sub> es -Ala-. Preferentemente, AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> es -Ile-, AA<sub>4</sub> es -Ala-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Arg-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-. Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

En conformidad 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-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Ile- y -L-Phe-, AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Ala- y -L-Asp-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Arg-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>- y -L-Trp-, R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub>, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, y con la condición de que si AA<sub>1</sub> es -L-Gln-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Ile-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg- y AA<sub>6</sub> es -L-Trp-, entonces AA<sub>4</sub> es -L-Ala-. Aún más preferentemente, 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-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Ile-, AA<sub>4</sub> es -L-Ala-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Arg-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO<sub>2</sub>-, y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub>, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

En conformidad con otra realización aún más preferente, 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-Arg- y -L-Asp-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Ile- y -L-Phe-, AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asp- y -L-Ala-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Gln- y -L-Asn-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Trp- y -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO<sub>2</sub>-, y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

En una realización preferente, el prurito se selecciona de prurito asociado a afecciones, enfermedades y/o trastornos, por ejemplo pero sin limitación, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis herpetiforme, fotodermatitis, fotosensibilidad, dermatitis relacionada con el embarazo, dermatitis relacionada con la menopausia, eccema, piel sensible, psoriasis, varicela, herpes, herpes zóster, síndrome de Netherton, síndrome de piel descamada, liquen plano, acné, caspa, seborrea, dermatitis seborreica, alopecia, dermatofitosis del pie, candidiasis, hemorroides, picor vaginal, picor perianal, picor anogenital, quemaduras solares, urticaria, otitis prurítica, picor de ojos, prurito senil, prurito acuagénico, prurigo nodular, prurigo plano, 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, insuficiencia hepática, cirrosis, policitemia, síndrome hipereosinofílico, trombocitemia esencial, síndrome mielodisplásico, anemia por deficiencia de hierro, lupus eritematoso sistémico, enfermedades endocrinas, enfermedades tiroideas, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedades paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades renales, insuficiencia 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.

En otra realización particular, el dolor se selecciona, por ejemplo, pero sin limitación, 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 genitourinario, 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 úlceras duodenales, dolor debido a esofagitis, dolor debido a reflujo gastroesofágico, dolor del bazo, dolor de los vasos sanguíneos, síndrome de dolor 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 injerto de hueso, dolor post-operatorio debido a la sustitución de hueso, dolor post-operatorio debido a infecciones, dolor post-operatorio debido a amputaciones de miembros, dolor debido a fracturas óseas, dolor debido a cáncer, dolor debido a cáncer de hueso, 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 vómitos como consecuencia de un tratamiento de quimioterapia, dolor musculoesquelético, dolor muscular espástico, fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo, dolor psicogénico, dolor neurálgico, dolor debido a enfermedades desmielinizantes, dolor de cuello asociado a distonía cervical, 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, piel sensible, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eczema, liquen plano, quemaduras, quemaduras solares, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriática, uveítis, 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, ardor, síndrome de Grierson-Gopalan (más conocido como el síndrome de ardor en los pies), síndrome de ardor de boca, parestesias, enfermedad de Fabry, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a diabetes, dolor neuropático debido al 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 a procedimientos 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 intensa pulsada (IPL, forma siglada de *intense pulse light*), tras un tratamiento con luz pulsada monocromática (láser), tras un tratamiento con agentes descamantes químicos o tras una sobreexposición a agentes externos agresivos, y dolor debido a alcoholismo crónico, entre otros.

En otra realización particular, la inflamación se selecciona, por ejemplo pero sin limitación, 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 eritematoso sistémico, 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, piel sensible, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eccema, rosácea, acné, enfermedad hiperproliferativa de la piel, quemaduras, quemaduras solares, inflamación cutánea tras una intervención quirúrgica, tras un tratamiento con luz intensa pulsada (IPL), tras un tratamiento con 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, penfigoide ampolloso, esclerodermia, fibrosis, angioedema, anafilaxis, alopecia, cirrosis hepática, reestenosis, polimialgia reumática, espondilartropatías seronegativas, incluyendo espondilitis anquilosante y enfermedad de Reiter, dermatomiositis, mioisitis de cuerpos de inclusión, polimiositis y linfangoileiomatosis, entre otras.

En otra realización particular, las enfermedades y/o trastornos neurológicos, compulsivos y/o neuropsiquiátricos que mejoran por la inhibición de la exocitosis neuronal se seleccionan, por ejemplo, pero sin limitación, del grupo formado por espasticidad muscular, distonía y, más particularmente, las distonía focal tal como blefaroespasmos, distonía de torsión, distonía cervical o tortícolis, distonía laríngea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades tal como el calambre de los escribientes, calambre del músico o distonía del pie, bruxismo, escoliosis facial, espasmo hemifacial, tics y/o estrabismo; distonía segmentaria, síndrome de Meige, distonía multifocal, hemidistonía, distonía reactiva 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 transpiración, tratamiento y/o atención de trastornos de la piel seleccionados, por ejemplo, pero sin limitación, del grupo formado por callos y verrugas, entre otros. En una

realización aún más 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 estimulante del crecimiento del cabello y/o de prevención de la caída del cabello.

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

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

15 La frecuencia de la aplicación puede variar enormemente, dependiendo de las necesidades de cada sujeto, recomendándose una aplicación desde una vez al mes hasta diez veces al día, preferentemente, desde una vez a la semana hasta cuatro 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

20 Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en este caso ilustran 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 que se reivindica en el presente documento.

### Metodología general

#### Abreviaturas

25 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.

30 ®, 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, seroalbúmina bovina; Bzl, bencilo; 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 electropulverización; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo; For, formilo; Gln, glutamina; Glu, ácido glutámico; Gly, glicina; GST, glutatión *S*-transferasa; His, histidina; HOAt, 1-hidroxiabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxiabenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; Ile, isoleucina; INCI, *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*, Nomenclatura Internacional de Ingredientes de Cosméticos; IPL, *Intense Pulse Light*; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexilideno)-3-metil-butilo; LDMA-25, proteína laurildimónio hidroxilada; Leu, leucina; 35 Lys, lisina; MBHA, *p*-metilbenzhdilamina; 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, miristoílo; PM, peso molecular; *N*-terminal, amino terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoílo; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametilhidrobenzofuran-5-sulfonilo; PEG, polietilenglicol; Phe, fenilalanina; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; pNZ, *p*-nitrobenciloxycarbonilo; Pro, prolina; c.s., cantidad suficiente; c.s.p., cantidad suficiente para; ETM, error típico de la media; Ser, serina; SNAP-25, proteína asociada a sinaptosomas 25; SNARE, receptores de proteínas de fijación soluble de NSF; 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; 40 Tyr, tirosina; IUPAC, *International Union of Pure and Applied Chemistry* (Unión internacional de química aplicada y pura); IUB, *International Union of Biochemistry*, 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

55 Todos los procedimientos 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 utilizaron sin ningún

tratamiento adicional. Los disolventes y los reactivos solubles se eliminaron por succión. El grupo Fmoc se eliminó con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 ml/g resina) [Lloyd-Williams P. y col., "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", (1997), CRC, Boca Raton (FL, EE. UU.)]. Los lavados entre las fases de desprotección, acoplamiento y, otra vez, desprotección se llevaron a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 ml de disolvente/g de resina. Las reacciones de acoplamiento se realizaron con 3 ml de disolvente/g de resina. El control de los acoplamientos se realizó llevando a cabo la prueba 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 la prueba del cloranilo [Christensen T., "A Qualitative Test for Monitoring Coupling Completeness in Solid Phase Peptide Synthesis Using Chloranil", (1979), Acta Chem. Scand., 33B, 763-766]. Todas las reacciones sintéticas y lavados se llevaron a cabo a 25 °C.

El análisis cromatográfico por HPLC se llevó a cabo con un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase inversa termostaticada a 30 °C (250 x 4,0 mm, Kromasil C<sub>8</sub>, 5 µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución se llevó a cabo utilizando un gradiente de acetonitrilo (+TFA al 0,07 %) en agua (+TFA al 0,1 %) a un caudal de 1 ml/min y la detección se llevó a cabo a 220 nm. La espectrometría de masas por ionización electropulverización se llevó a cabo en un detector WATERS Alliance ZQ 2000 empleando una mezcla de MeCN:H<sub>2</sub>O 4:1 (+TFA al 0,1 %) como fase móvil y un caudal 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>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-AM-MBHA®*, en el que AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>2</sub> es -L-His-, -L-Lys- o -L-Asp-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Met- o -L-Phe-; AA<sub>4</sub> es -L-Ala- 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-Tyr-, -L-Trp-, -L-Met- o -L-MetO; y n, m, p y q son 0.

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

Después, las resinas se lavaron 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 se acoplaron de forma secuencial 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-Ala-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Met-OH o Fmoc-L-Phe-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH y finalmente 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-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 las peptidil-resinas, durante 1 hora, cada acoplamiento en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI, y utilizando DMF como disolvente.

Finalizada las síntesis, las peptidil-resinas se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron por corriente de nitrógeno.

### Ejemplo 2

*Síntesis predictiva 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>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-Clrt®*, en el que AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, -Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>2</sub> es -L-His-, -L-Lys- o -L-Asp-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>- o -L-Phe-; AA<sub>4</sub> es -L-Ala- 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-Tyr-, -L-Trp-, -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-; y n, m, p y q son 0.

Se añaden 0,86 equiv de DIEA a 8,8 mmol (1 equiv) de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH o Fmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OH, disueltos en 55 ml de DCM, se acoplan a la resina de 2-clorotritilo seca (5,5 g; 8,8 mmol). Se agitan durante 5 min, después de lo cual se añaden 1,66 equiv de DIEA. La mezcla se deja reaccionar durante 40 min. Los grupos cloruro restantes se bloquean mediante tratamiento con 4,4 ml de MeOH.

El grupo Fmoc N-terminal se desprotege como se describe en los procedimientos generales y se acoplan 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 las peptidil-resinas en presencia de 2,5 equiv de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBt, utilizando DMF como disolvente, durante 1 hora. Después, las resinas se lavan 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 de forma secuencial 2,5 equiv de Fmoc-L-Ala-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OH o Fmoc-L-Phe-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH o Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH y finalmente 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-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.

Finalizada la síntesis, las peptidil-resinas se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron por corriente de nitrógeno.

**Ejemplo 3**

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

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

De forma predictiva, utilizando el mismo protocolo se desprotege, lava y seca el grupo Fmoc N-terminal de las peptidil-resinas obtenidas en el ejemplo 2.

**Ejemplo 4**

10 *Procedimiento de introducción del grupo R<sub>1</sub> palmitoílo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 para la SEQ ID NO: 27.*

15 Sobre 1 mmol (1 equiv) de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 para la SEQ ID NO: 27 se añadieron 10 equiv de ácido palmítico predisuelto 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 al vacío.

De forma predictiva, siguiendo el mismo protocolo, el grupo palmitoílo en R<sub>1</sub> se introduce en las otras peptidil-resinas obtenidas en los Ejemplos 1 y 2, después de desproteger el N-terminal siguiendo el protocolo descrito en el Ejemplo 3.

**Ejemplo 5**

20 *Procedimiento de introducción del grupo R<sub>1</sub> acetilo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3.*

1 mmol (1 equiv) de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 se trataron 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 min, pasados los cuales las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

25 De forma predictiva, siguiendo el mismo protocolo se introdujo el grupo R<sub>1</sub> acetilo sobre las peptidil-resinas obtenidas de forma predictiva en el Ejemplo 3.

**Ejemplo 6**

*Procedimiento de escisión del soporte polimérico de las peptidil-resinas obtenidas en los Ejemplos 4 y 5.*

30 200 mg de las peptidil-resinas secas obtenidas en los Ejemplos 3 y 5 se trataron 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 de éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso y se lavaron 5 veces con 50 ml de éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.

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

De forma predictiva, siguiendo el mismo protocolo, se realiza la escisión del soporte polimérico para las otras peptidil-resinas obtenidas de forma predictiva en los Ejemplos 3 a 5.

**Ejemplo 7**

40 *Procedimiento de escisión del soporte polimérico de forma predictiva y funcionalización con amina sustituida en R<sub>2</sub>: 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>-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-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- o -L-Asp-; AA<sub>2</sub> es -L-His-, -L-Lys- o -L-Asp-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>- o -L-Phe-; AA<sub>4</sub> es -L-Ala- 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-Tyr-, -L-Trp-, -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-; y n, m, p y q son 0.*

45 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>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron tratando 150 mg de las peptidil-resinas 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>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-CITrt-® del Ejemplo 5, previamente desecadas al vacío en presencia de KOH, con 3 ml de una solución de TFA al 3 % en DCM durante 5 min. Los filtrados se recogieron sobre 50 ml de éter dietílico frío y se repitió el tratamiento tres veces. Se evaporaron las soluciones de éter a presión reducida a sequedad y a temperatura ambiente, se redisolvieron los precipitados en MeCN al 50 % en H<sub>2</sub>O y se liofilizaron. Se pesaron en un matraz 10 mg de los péptidos crudos obtenidos y se añadieron 3 equiv de

50

5 hexadecilamina y 25 ml de DMF anhidra. Se añadieron 2 equiv de DIPCDI y se dejó reaccionar con agitación magnética a 47 °C. Se controlaron las reacciones mediante HPLC hasta la desaparición de los productos iniciales. Se evaporaron los disolventes a sequedad y se coevaporaron dos veces con DCM. Los restos 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>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub> con las cadenas laterales completamente protegidas] se resuspendieron en 25 ml de una mezcla de TFA:DCM:anisol (49:49:2) y se dejaron reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 250 ml de éter dietílico frío, se evaporaron los disolventes a presión reducida y se llevaron a cabo dos coevaporaciones adicionales con éter. Los restos se disolvieron en una mezcla de MeCN al 50 % en H<sub>2</sub>O y se liofilizaron.

10 La pureza de los péptidos obtenidos se determina por análisis por HPLC en gradientes de MeCN (+TFA al 0,07 %) en H<sub>2</sub>O (+TFA al 0,1 %). La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ESI-MS.

### Ejemplo 8

15 Siguiendo los protocolos descritos en los ejemplos 1 a 7, variando de manera rutinaria la naturaleza de los reactivos y de las secuencias peptídicas, se obtuvieron también los siguientes compuestos, que incluyen compuestos definidos en las reivindicaciones adjuntas.

Tabla 3

Identificador	PM medio	PM experimental
Ac-SEQ ID NO:1-NH <sub>2</sub>	880,96	881,00 ± 0,18
Ac-SEQ ID NO:2-NH <sub>2</sub>	871,95	871,88 ± 0,11
Ac-SEQ ID NO:3-NH <sub>2</sub>	745,90	745,89 ± 0,13
Ac-SEQ ID NO:4-NH <sub>2</sub>	801,97	801,99 ± 0,05
Ac-SEQ ID NO:5-NH <sub>2</sub>	760,87	760,87 ± 0,13
Ac-SEQ ID NO:6-NH <sub>2</sub>	857,92	857,89 ± 0,11
Ac-SEQ ID NO:9-NH <sub>2</sub>	843,94	843,89 ± 0,08
Ac-SEQ ID NO:10-NH <sub>2</sub>	746,84	745,52 ± 1,90
Ac-SEQ ID NO:11-NH <sub>2</sub>	773,91	773,89 ± 0,13
Ac-SEQ ID NO:12-NH <sub>2</sub>	718,79	719,44 ± 0,99
Ac-SEQ ID NO:13-NH <sub>2</sub>	732,81	733,93 ± 1,31
Ac-SEQ ID NO:14-NH <sub>2</sub>	717,80	718,86 ± 1,47
Ac-SEQ ID NO:15-NH <sub>2</sub>	732,81	734,16 ± 1,72
Ac-SEQ ID NO:16-NH <sub>2</sub>	731,87	732,31 ± 0,77
Ac-SEQ ID NO:17-NH <sub>2</sub>	829,91	829,83 ± 0,10
Ac-SEQ ID NO:18-NH <sub>2</sub>	731,87	733,21 ± 2,03
Ac-SEQ ID NO:21-NH <sub>2</sub>	850,03	851,12 ± 1,67
Ac-SEQ ID NO:22-NH <sub>2</sub>	830,85	830,81 ± 0,11
Ac-SEQ ID NO:23-NH <sub>2</sub>	746,84	747,07 ± 0,56
Ac-SEQ ID NO:24-NH <sub>2</sub>	732,81	733,68 ± 1,42
Ac-SEQ ID NO:25-NH <sub>2</sub>	759,88	760,76 ± 1,38
Ac-SEQ ID NO:26-NH <sub>2</sub>	731,83	732,97 ± 1,78
Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	906,95	906,88 ± 0,12
Palm-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	1103,33	1103,54 ± 1,46
Ac-SEQ ID NO:30-NH <sub>2</sub>	746,88	746,14 ± 0,96
Ac-SEQ ID NO:32-NH <sub>2</sub>	718,79	719,32 ± 0,96
Ac-SEQ ID NO:33-NH <sub>2</sub>	836,95	836,11 ± 1,09
Ac-SEQ ID NO:43-NH <sub>2</sub>	747,83	747,95 ± 0,27
Ac-SEQ ID NO:45-NH <sub>2</sub>	734,79	734,92 ± 0,31



**Ejemplo 9***Estudio de la inhibición de la formación del complejo SNARE con detección del complejo por ELISA*

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 en comparación con SNAP-25, respecto a la formación de este 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 procedimiento, se incubaron SNAP-25 unida a GST (0,0185  $\mu$ M), syntaxina (0,037  $\mu$ M) y un compuesto de la invención (compuestos a 2,5 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 lavó la placa y se detectó el complejo mediante un anticuerpo primario anti-GST (anticuerpo anti-epítipo TAG GST, Fisher n.º de Cat: PA1-982A). La lectura se llevó a cabo a una longitud de onda de 490 nm en un lector espectrofotométrico TECAN GENios.

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

Tabla 4

<b>Compuesto</b>	<b>% de inhibición de formación del complejo SNARE</b>
<b>Concentración del compuesto 2,5 mM</b>	
Ac-SEQ ID NO:1-NH <sub>2</sub>	21
Ac-SEQ ID NO:2-NH <sub>2</sub>	20
Ac-SEQ ID NO:3-NH <sub>2</sub>	55
Ac-SEQ ID NO:4-NH <sub>2</sub>	56
Ac-SEQ ID NO:5-NH <sub>2</sub>	59
Ac-SEQ ID NO:10-NH <sub>2</sub>	62
Ac-SEQ ID NO:11-NH <sub>2</sub>	54
Ac-SEQ ID NO:12-NH <sub>2</sub>	60
Ac-SEQ ID NO:13-NH <sub>2</sub>	51
Ac-SEQ ID NO:14-NH <sub>2</sub>	47
Ac-SEQ ID NO:15-NH <sub>2</sub>	65
Ac-SEQ ID NO:16-NH <sub>2</sub>	61
Ac-SEQ ID NO:18-NH <sub>2</sub>	62
Ac-SEQ ID NO:21-NH <sub>2</sub>	67
Ac-SEQ ID NO:23-NH <sub>2</sub>	70
Ac-SEQ ID NO:24-NH <sub>2</sub>	61
Ac-SEQ ID NO:25-NH <sub>2</sub>	66
Ac-SEQ ID NO:26-NH <sub>2</sub>	74
Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	67
Ac-SEQ ID NO:30-NH <sub>2</sub>	64
Ac-SEQ ID NO:32-NH <sub>2</sub>	63
Ac-SEQ ID NO:33-NH <sub>2</sub>	25
Ac-SEQ ID NO:43-NH <sub>2</sub>	12 (concentración 0,5 mM)

**Ejemplo 11***Estudio de la inhibición de la formación del complejo SNARE con detección del complejo por electroforesis*

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 adicionales para permitir la formación del complejo SNARE. Finalizada la incubación, se añadió el tampón de carga (tampón de muestra Laemli) y se analizó la mezcla mediante SDS-PAGE en gel del 10 % de acrilamida. La cantidad de complejo se determinó mediante el programa informático de análisis de imágenes Image-Pro Plus de MediaCybernetics.

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

Tabla 5

Compuesto	% de inhibición de formación de complejo SNARE	
	Concentración de compuesto	
	5 mM	1 mM
Ac-SEQ ID NO:10-NH <sub>2</sub>	45	5
Ac-SEQ ID NO:26-NH <sub>2</sub>	80	7
Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	100	68
Ac-SEQ ID NO:32-NH <sub>2</sub>	100	60

### 5 Ejemplo 12

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

La inducción de la liberación de noradrenalina con TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato)/Ionomicina permite una medición 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 indujo 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) 100 nM, el cual movilizó las vesículas intracelulares que contenían el neurotransmisor; seguido de una incubación de 5 minutos con TPA/ionomicina (100 nM/10  $\mu$ M), lo que indujo la liberación del neurotransmisor contenido en estas 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 frente a noradrenalina y finalizado mediante una reacción enzimática basada en la reacción de la fosfatasa alcalina, lo que dio como resultado una señal de color cuantificable. Para esto, se midió la absorbancia a 405 nm en un equipo Multiskan Ascent de Thermo Scientific.

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 liberados (Tabla 6).

Tabla 6

TRATAMIENTO	DOSIS	% DE NORADRENALINA LIBERADA	
		Media	ETM
TPA/ION		100,00	3,11
Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	10 $\mu$ M	83,33	3,32
	100 $\mu$ M	69,07	4,33
	1000 $\mu$ M	31,72	0,52
Ac-SEQ ID NO:26-NH <sub>2</sub>	1 $\mu$ M	99,59	1,81
	10 $\mu$ M	94,48	1,76
	100 $\mu$ M	74,79	3,66
	500 $\mu$ M	48,07	3,79
	1000 $\mu$ M	41,05	1,84

### Ejemplo 13

*Preparación de una composición cosmética facial que contiene Ac-SEQ ID NO:26-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 su disolución completa. La mezcla se calentó a 70-75 °C.

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

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

## ES 2 663 670 T3

5 A la emulsión anterior se añadieron, progresivamente y con agitación a 40 °C hasta la homogeneización, el compuesto Ac-SEQ ID NO:26-NH<sub>2</sub>, ALDENINE® C (INCI: WATER (AQUA), HYDROLIZED SOY PROTEIN, HYDROLYZED WHEAT PROTEIN, XANTHAN GUM, TRIPEPTIDE-1), disolución acuosa de LEUPHASYL® (INCI: WATER (AQUA), GLYCERIN, PENTAPEPTIDE-18, CAPRYLYL GLYCOL), SILICONE DC 200 (INCI: DIMETHICONE) y SILICONE DC 245 (INCI: CYCLOPENTASILOXANE) (fase C). A continuación, se añadió lentamente, perfume (INCI: FRAGRANCE (PARFUM)) (fase D), con agitación hasta la homogeneización.

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

Tabla 7

<b>Composición cosmética facial</b>		
<b>Fase</b>	<b>INGREDIENTE</b>	<b>% en peso</b>
A	WATER (AQUA)	c.s.p. 100
A	DISODIUM EDTA	0,30
A	PHENONIP® (INCI: PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN,ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN,PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN): PHENOXYETHANOL,	0,610
	METHYLPARABEN	0,130
	ETHYLPARABEN	0,033
	BUTYLPARABEN	0,033
	PROPYLPARABEN	0,017
	ISOBUTYLPARABEN	0,017
A	IMIDAZOLIDINYL UREA	0,20
A	GLYCERIN	3,00
A1	CARBOMER	0,60
B	MINERAL OIL (PARAFFINUM LIQUIDUM)	7,00
B	BHT	0,05
B	CETYL ALCOHOL	0,80
B	BEESWAX (CERA ALBA)	0,50
B	STEARYL ALCOHOL	1,50
B	LIPOMULSE® 165 (INCI: GLYCERYL STEARATE, PEG-100 STEARATE): GLYCERYL STEARATE	1,25
	PEG-100 STEARATE	1,25
B	DIMETHYLMETHOXY CHROMANOL	0,01
B	BENZOPHENONE-3	0,20
B	ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE	0,90
B	CETEARYL ALCOHOL	1,00
C	Ac-SEQ ID NO:26-NH <sub>2</sub>	0,10
C	ALDENINE® C (INCI: WATER (AQUA), HYDROLIZED SOY PROTEIN, HYDROLYZED WHEAT PROTEIN, XANTHAN GUM, TRIPETIDE-1): WATER (AQUA)	1,195
	HYDROLIZED SOY PROTEIN	0,500
	HYDROLYZED WHEAT PROTEIN	0,300
	XANTHAN GUM	0,003
	TRIPETIDE-1	0,002
C	LEUPHASYL® SOLUTION (INCI: WATER (AQUA), GLYCERIN, PENTAPEPTIDE-18, CAPRYLYL GLYCOL): WATER (AQUA)	4,473

(continuación)

Composición cosmética facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
	GLYCERIN	0,500
	PENTAPETIDE-18	0,003
	CAPRYLYL GLYCOL	0,024
C	DIMETHICONE	0,10
C	CYCLOPENTASILOXANE	1,00
D	FRAGRANCE (PARFUM)	0,05
E	20 % SODIUM HYDROXIDE	c.s.p. pH 5,5 - 7

**Ejemplo 14**

*Preparación de una composición cosmética facial que contiene Ac-SEQ ID NO:27-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 a la disolución acuosa de las Fase A con agitación en turbina para formar una emulsión. Se calentó la emulsión a 40 °C y se añadieron con agitación, el compuesto Ac-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub>, disolución acuosa de ARGIRELINE® (INCI: WATER (AQUA), ACETYL HEXAPEPTIDE-8) y ANTARTICINE® (INCI: WATER (AQUA), PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT) (fase C). Finalmente, se

- 10 añadió el perfume (INCI: FRAGRANCE (PARFUM)) (fase D).

Tabla 8

Composición cosmética facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	WATER (AQUA)	c.s.p. 100
A	GLYCERIN	3,00
A	MAGNESIUM SULFATE	1,00
A	PHENONIP® (INCI: PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN): PHENOXYETANOL	0,363
	METHYLPARABEN	0,077
	ETHYLPARABEN	0,020
	BUTYLPARABEN	0,020
	PROPYLPARABEN	0,010
	ISOBUTYLPARABEN	0,010
A	DISODIUM EDTA	0,15
A	IMIDAZOLIDINYL UREA	0,1
B	MINERAL OIL (PARAFFINUM LIQUIDUM)	10,00
B	ETHYLHEXYL COCOATE	10,00
B	CETYL PEG/PPG-10/1 DIMETHICONE	2,00
B	BEEWAX (CERA ALBA)	1,50
B	HYDROGENATED CASTOR OIL	1,00
B	TOCOPHERYL ACETATE	0,10

(continuación)

<b>Composición cosmética facial</b>		
<b>Fase</b>	<b>INGREDIENTE</b>	<b>% en peso</b>
C	Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	0,10
C	DISOLUCIÓN ARGIRELINE® (INCI: WATER (AQUA), ACETYL HEXAPEPTIDE-8):	
	WATER (AQUA)	9,995
	ACETYL HEXAPEPTIDE-8	0,005
C	ANTARTICINE® (INCI: WATER (AQUA), PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT):	
	WATER (AQUA)	3,750
	PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT	1,250
D	FRAGRANCE (PARFUM)	0,10

**Ejemplo 15**

*Preparación de una crema facial que contiene Ac-SEQ ID NO:32-NH<sub>2</sub>.*

- 5 En un recipiente adecuado se disolvieron en agua pentilenglicol [INCI: PENTYLENE GLYCOL], alcohol bencílico [INCI: BENZYL ALCOHOL], INYLINE™ [INCI: ACETYL HEXAPEPTIDE-30] y el compuesto Ac-SEQ ID NO:32-NH<sub>2</sub> (fase A) en agitación una constante y ligera. Una vez homogeneizados, se añadió carbómero [INCI: CARBOMER] (fase A1) y la mezcla se agitó hasta una disolución completa. A continuación, se añadió cetilfosfato de potasio [INCI: POTASSIUM CETYL PHOSPHATE] (fase A2) hasta que estuvo disperso y se calentó toda la mezcla a 70-75 °C.
- 10 En un recipiente separado se mezclaron los componentes de la fase B, se calentaron a 70-75 °C y, una vez homogeneizados, se añadió la fase B poco a poco a la fase A en agitación constante.
- Con la mezcla a aproximadamente 50 °C, se añadió la fase C lentamente manteniendo la agitación. Después se añadió la fase D hasta la homogeneización.
- 15 Una vez homogeneizada la mezcla, se ajustó el pH hasta 6,0-6,5 con la fase E. Finalmente, se añadió el perfume (fase F).

Tabla 9

<b>Composición crema facial</b>		
<b>Fase</b>	<b>INGREDIENTE</b>	<b>% en peso</b>
A	WATER (AQUA)	c.s.p. 100
A	PENTYLENE GLYCOL	5,00
A	BENZYL ALCOHOL	0,40
A	Ac-SEQ ID NO:32-NH <sub>2</sub>	0,10
A	ACETYL HEXAPEPTIDE-30	0,05
A1	CARBOMER	0,50
A2	POTASSIUM CETYL PHOSPHATE	0,50
B	SOYBEAN (GLYCINE SOJA) OIL	5,00
B	PHYTOCREAM 2000® (INCI: GLYCERYL STEARATE, CETEARYL ALCOHOL, POTASSIUM PALMITOYL HYDROLYZED WHEAT PROTEIN):	
	GLYCERYL STEARATE	2,050
	CETEARYL ALCOHOL	2,050
	POTASSIUM PALMITOYL HYDROLYZED WHEAT PROTEIN	0,900
B	ETHYLHEXYL COCOATE	2,00
B	PHENOXYETHANOL	0,90

(continuación)

<b>Composición crema facial</b>		
<b>Fase</b>	<b>INGREDIENTE</b>	<b>% en peso</b>
C	DIMETHICONE	1,00
D	SEPIGEL™ 305 (INCI: POLYACRYLAMIDE, WATER (AQUA), C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7)	
	POLYACRYLAMIDE	0,400
	WATER (AQUA)	0,340
	C13-14 ISOPARAFFIN	0,200
	LAURETH-7	0,060
E	20 % SODIUM HYDROXIDE	c.s.p. pH 6,0 – 6,5
F	FRAGRANCE (PARFUM)	0,20

**Ejemplo 16**

*Preparación de un serum antitranspirante que contiene Ac-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub>.*

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

En un recipiente separado se disolvieron en agua el compuesto Ac-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub> y PHENONIP® [INCI: PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN] (fase A), con agitación.

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

Tabla 10

<b>Composición de serum antitranspirante</b>		
<b>Fase</b>	<b>INGREDIENTE</b>	<b>% en peso</b>
A	WATER (AQUA)	0,50
A	Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	0,50
A	PHENONIP® (INCI: PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN):	
	PHENOXYETHANOL	0,36
	METHYLPARABEN	0,08
	ETHYLPARABEN	0,02
	BUTYLPARABEN	0,02
	PROPYLPARABEN	0,01
	ISOBUTYLPARABEN	0,01
B	SILICONA 9040 (INCI: CYCLOPENTASILOXANE, DIMETHICONE CROSSPOLYMER):	
	CYCLOPENTASILOXANE	43,265
	DIMETHICONE CROSSPOLYMER	7,635
	CYCLOPENTASILOXANE	31,36
B	FRAGRANCE (PARFUM)	0,13
C	ETHYLHEXYL COCOATE	12,43
C	C24-28 ALKYL DIMETHICONE	2,25
C	LECITHIN	1,38
C	BHT	0,05

**Ejemplo 17**

*Preparación de una crema facial que contiene Palm-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub>*

5 En un recipiente adecuado se disolvieron en agua pentilenglicol (PENTYLENE GLYCOL), alcohol bencílico (INCI: BENZYL ALCOHOL), glicerol (INCI: GLYCEROL), urea (INCI: UREA) y el compuesto Palm-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub> (fase A). A continuación, se añadió carbómero (INCI: CARBOMER) (fase A1) lentamente, con agitación, hasta su disolución completa. La mezcla se calentó a 70-75 °C.

Se añadió la mezcla de la fase B a la disolución acuosa de las Fases A+A1 con agitación en turbina, para formar una emulsión.

A la emulsión anterior a 40 °C se añadió el perfume (INCI: FRAGRANCE (PARFUM)) (fase C).

10 Finalmente, si era necesario se ajustó el pH de la mezcla a 6,0-6,5 con disolución acuosa de hidróxido sódico al 20 %.

Tabla 11

Composición de crema facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	WATER (AQUA)	c.s.p. <b>100</b>
A	PENTYLENE GLYCOL	5,0
A	BENZYL ALCOHOL	0,40
A	GLYCERIN	1,00
A	UREA	1,00
A	Palm-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	0,10
A1	CARBOMER	0,60
B	LIPOMULSE® 165 (INCI: GLYCERYL STEARATE, PEG-100 STEARATE):	
	GLYCERYL STEARATE	1,500
	PEG-100 STEARATE	1,500
B	CETEARETH-25	2,00
B	SHEA BUTTER ( <i>Butyrospermum parkii</i> )	2,00
B	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	1,00
B	ETHYLHEXYL COCOATE	7,00
B	PHENOXYETHANOL	0,90
B	DIMETHICONE	1,00
C	FRAGRANCE (PARFUM)	0,20
D	20 % SODIUM HYDROXIDE	c.s.p. pH 6,0 - 6,5

**Ejemplo 18**

15 *Preparación predictiva de liposomas que contiene Palm-SEQ ID NO:26-NH<sub>2</sub>*

Se pesó dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y se disolvió en cloroformo. El disolvente se evaporó hasta la sequedad hasta obtener una fina capa de fosfolípido y esta capa se hidrató por tratamiento a 55 °C con una solución acuosa que contenía el péptido Palm-SEQ ID NO:26-NH<sub>2</sub> a la concentración deseada (conteniendo PHENONIP®), obteniendo los liposomas de MLV. Los liposomas de ULV se obtuvieron sumergiendo los liposomas de MLV en un baño de ultrasonidos a 55 °C durante 8 ciclos de 2 minutos en intervalos de 5 minutos.

20

Tabla 12

INGREDIENTE	% EN PESO
WATER (AQUA)	c.s.p. 100
DIPALMITOYLPHOSPHATIDYLCHOLINE	4,00
Palm-SEQ ID NO:26-NH <sub>2</sub>	0,20
PHENONIP® (INCI: PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN):	
ISOBUTYLPARABEN	0,01
PHENOXYETHANOL	0,36
METHYLPARABEN	0,08
ETHYLPARABEN	0,02
BUTYLPARABEN	0,02
PROPYLPARABEN	0,01

**Ejemplo 19**

*Preparación de cápsulas coacervadas que contienen el compuesto Ac-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub>*

5 a) *Preparación de una emulsión del compuesto Ac-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub>*

En un recipiente adecuado se disolvió el compuesto en agua (fase A), calentando la mezcla a 70 °C. En un recipiente separado se mezclaron aceite de soja [INCI: SOYBEAN (*Glycine soja*) OIL], Abil EM 90 [INCI: CETYL PEG/PPG-10/1 DIMETHICONE] y Span 65 [INCI: SORBITAN TRISTEARATE] (fase B), calentando la mezcla a 80 °C hasta que se disolvió el Span 65. Una vez fundido, se añadió la fase A a la fase B lentamente con agitación intensa con turbina. Una vez mezclados los componentes, la mezcla se agitó hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Tabla 13

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA PURIFICADA	56,00
B	SOYBEAN ( <i>Glycine soja</i> ) OIL	33,00
B	CETYL PEG/PPG-10/1 DIMETHICONE	5,00
B	SORBITAN TRISTEARATE	4,00
A	Ac-SEQ ID NO:27-NH <sub>2</sub>	2,00

b) *Preparación de una emulsión microfluidificada del compuesto Ac-SEQ ID NO:27-NH<sub>2</sub>*

15 Se mezclaron en agua los componentes de la fase A: Propanodiol Zemea [INCI: PROPANEDIOL], fenoxietanol [INCI: PHENOXYETHANOL], Structure XL [INCI: HYDROXYPROPYL STARCH PHOSPHATE], Amigel [INCI: SCLEROTIUM GUM] y ácido hialurónico en polvo [INCI: SODIUM HYALURONATE], la mezcla se calentó a 70 °C en agitación. En otro recipiente, se mezclaron la emulsión del apartado a), y los componentes de la fase B: Massocare HD [INCI: ISOHEXADECANE], Arlacel 83 [INCI: SORBITAN SESQUIOLEATE], LIPOCHROMAN™ [INCI: DIMETHYLMETHOXY CHROMANOL] y se calentó la mezcla a 80 °C con agitación.

20 Una vez alcanzada esta temperatura, se añadió la fase B a la fase A muy lentamente con agitación intensa con una turbina.

25 La muestra se pasó, sin enfriar, por un microfluidificador durante tres ciclos a una presión de entrada de 8,0 MPa y una presión de salida de 10,34 MPa, manteniendo la temperatura de funcionamiento entre 65 y 75 °C. Una vez microfluidificada, la emulsión se agitó con un rotor hasta alcanzar la temperatura ambiente.



Tabla 14

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	WATER (AQUA)	70,36
B	Emulsión apartado a)	10,95
B	ISOHEXADECANE	5,48
A	PROPANEDIOL	5,48
B	SORBITAN SESQUIOLEATE	4,38
A	PHENOXYETHANOL	2,85
A	HYDROXYPROPYL STARCH PHOSPHATE	0,33
A	SCLEROTIUM GUM	0,11
B	DIMETHYLMETHOXY CHROMANOL	0,05
A	SODIUM HYALURONATE	0,01

c) Obtención de cápsulas coacervadas que contienen el compuesto Ac-SEQ ID NO:27-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: WATER (AQUA); STARCH HYDROXYPROPYLTRIMONIUM CHLORIDE; UREA; SODIUM LACTATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM BENZOATE] en agua (fase B). Se añadió la fase B a la fase A con agitación intensa.

A la mezcla anterior se le añadió Amigel [INCI: SCLEROTIUM GUM] (fase C) muy lentamente y con agitación intensa. La mezcla se agitó durante 2 horas para obtener una buena hidratación de la goma.

10 A continuación, se añadió Structure XL [INCI: HYDROXYPROPYL STARCH PHOSPHATE] (fase D), manteniendo una hora más la agitación, para obtener la hidratación completa de los biopolímeros añadidos.

Finalmente, se añadió Sepigel 305 [INCI: POLYACRYLAMIDE; WATER (AQUA); C13-14 ISOPARAFFIN; LAURETH-7] (fase E), manteniendo la agitación hasta obtener una suspensión homogénea. El tamaño medio de las cápsulas en suspensión obtenidas determinado por Dynamic Laser Light Scattering fue de unos 300 nm.

Tabla 15

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	Emulsión apartado b)	91,30
B	WATER (AQUA)	6,00
D	HYDROXYPROPYL STARCH PHOSPHATE	1,50
C	SCLEROTIUM GUM	0,75
E	SEPIGEL™ 305 (INCI: POLYACRYLAMIDE, WATER (AQUA), C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7):	
	POLYACRYLAMIDE	0,10
	WATER (AQUA)	0,085
	C13-14 ISOPARAFFIN	0,05
	LAURETH-7	0,015
B	SENSOMER CI 50 [INCI: WATER (AQUA); STARCH HYDROXYPROPYLTRIMONIUM CHLORIDE; UREA; SODIUM LACTATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM BENZOATE]:	
	WATER (AQUA)	0,137
	STARCH HYDROXYPROPYLTRIMONIUM CHLORIDE	0,048
	UREA	0,006
	SODIUM LACTATE	0,004
	SODIUM CHLORIDE	0,004
	SODIUM BENZOATE	0,001

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> LIPOTEC, S.A.

5 <120> COMPUESTOS QUE INHIBEN LA EXOCITOSIS NEURONAL  
<130> P7940PC00

<150> EP 12382145.6  
<151> 13-04-2012

10 <150> US 61/652624  
<151> 29-05-2012

<160> 107

15 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1  
<211> 6  
20 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

25 <400> 1

**Arg His Leu Asp His Tyr**  
**1 5**

<210> 2  
30 <211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
35 <223> Péptido sintético

<400> 2

**Arg His Leu Asp Gln Tyr**  
**1 5**

40 <210> 3  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 3

50 <210> 4  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55 <220>  
<223> Péptido sintético

60 <400> 4

**Gln Asp Ile Ala Lys Met**  
**1 5**

ES 2 663 670 T3

**Arg Asp Ile Ala Arg Met**  
**1 5**

5  
<210> 5  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10  
<220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 5

**Arg Asp Ile Ala Asp Met**  
**1 5**

15  
<210> 6  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20  
<220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 6

**Arg His Leu Asp Asn Tyr**  
**1 5**

25  
  
30  
<210> 7  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35  
<220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 7

**Gln Asp Ile Ala Asn Tyr**  
**1 5**

40  
<210> 8  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45  
<220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 8

**Asp Lys Ile Ala Gln Tyr**  
**1 5**

50  
<210> 9  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55  
<220>  
<223> Péptido sintético

ES 2 663 670 T3

<400> 9

**Lys His Leu Asp Gln Tyr**  
**1 5**

5 <210> 10  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 10

**Gln Asp Ile Ala Glu Met**  
**1 5**

15  
20 <210> 11  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

25 <400> 11

**Gln Asp Ile Ala Arg Met**  
**1 5**

30 <210> 12  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 12

**Asn Asp Ile Ala Asp Met**  
**1 5**

40 <210> 13  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 13

50

**Gln Asp Ile Ala Asp Met**  
**1 5**

55 <210> 14  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 663 670 T3

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <400> 14

**Asn Asp Ile Ala Asn Met**  
**1 5**

<210> 15  
<211> 6  
10 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
15 <223> Péptido sintético

<400> 15

**Glu Asp Ile Ala Asn Met**  
**1 5**

20 <210> 16  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 16

**Asn Asp Ile Ala Lys Met**  
**1 5**

30 <210> 17  
<211> 6  
35 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

40 <400> 17

**Asn His Leu Asp Lys Tyr**  
**1 5**

45 <210> 18  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
50 <223> Péptido sintético

<400> 18

**Lys Asp Ile Ala Asn Met**  
**1 5**

55 <210> 19

ES 2 663 670 T3

<211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 19

**Asp Asp Met Asp Asn Met**  
**1 5**

10

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

15

<220>  
 <223> Péptido sintético

20

<400> 20

**Glu Asp Leu Asp Asn Met**  
**1 5**

25

<210> 21  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30

<220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 21

**Arg Lys Met Asp Glu Met**  
**1 5**

35

<210> 22  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 22

45

**Asn His Leu Asp Glu Tyr**  
**1 5**

50

<210> 23  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55

<220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 23

ES 2 663 670 T3

**Glu Asp Ile Ala Gln Met**  
**1 5**

5 <210> 24  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 24

**Asp Asp Ile Ala Gln Met**  
**1 5**

15 <210> 25  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 25

**Arg Asp Ile Ala Asn Met**  
**1 5**

25 <210> 26  
<211> 6  
<212> PRT  
30 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético  
  
35 <400> 26

**Asn Asp Ile Ala Gln Met**  
**1 5**

40 <210> 27  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 27

**Arg Asp Phe Asp Gln Trp**  
**1 5**

50 <210> 28  
<211> 6  
<212> PRT  
55 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

ES 2 663 670 T3

<400> 28

**Lys Asp Phe Asp Asn Trp**  
**1 5**

5 <210> 29  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 29

**Arg Asp Leu Asp Asn Trp**  
**1 5**

15 <210> 30  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 30

**Glu Asp Ile Ala Lys Met**  
**1 5**

30 <210> 31  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 31

**Asn Lys Ile Ala Gln Met**  
**1 5**

40 <210> 32  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 32

50 <210> 33  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <210> 33  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial



ES 2 663 670 T3

	<220>					
	<223> Péptido sintético					
5	<400> 33					
		<b>Arg</b>	<b>Asp</b>	<b>Met</b>	<b>Asp</b>	<b>Glu Met</b>
		<b>1</b>				<b>5</b>
10	<210> 34					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> Secuencia artificial					
15	<220>					
	<223> Péptido sintético					
	<400> 34					
		<b>Asn</b>	<b>Asp</b>	<b>Met</b>	<b>Ala</b>	<b>Gln Met</b>
		<b>1</b>				<b>5</b>
20	<210> 35					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> Secuencia artificial					
25	<220>					
	<223> Péptido sintético					
	<400> 35					
		<b>Gln</b>	<b>Asp</b>	<b>Leu</b>	<b>Ala</b>	<b>Gln Met</b>
30		<b>1</b>				<b>5</b>
35	<210> 36					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> Secuencia artificial					
40	<220>					
	<223> Péptido sintético					
	<400> 36					
		<b>Arg</b>	<b>Lys</b>	<b>Phe</b>	<b>Ala</b>	<b>His Trp</b>
		<b>1</b>				<b>5</b>
45	<210> 37					
	<211> 6					
	<212> PRT					
	<213> Secuencia artificial					
50	<220>					
	<223> Péptido sintético					
	<400> 37					
		<b>Lys</b>	<b>His</b>	<b>Met</b>	<b>Asp</b>	<b>Arg Trp</b>
55		<b>1</b>				<b>5</b>
	<210> 38					
	<211> 6					

ES 2 663 670 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
<220>  
5 <223> Péptido sintético  
  
<400> 38

**Glu Lys Phe Ala His Tyr**  
**1 5**

10 <210> 39  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
15 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 39

**Lys Asp Met Asp Arg Tyr**  
**1 5**

20 <210> 40  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
25 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
30 <400> 40

**Arg Lys Phe Asp Gln Trp**  
**1 5**

35 <210> 41  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
40 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 41

**Glu Asp Ile Ala His Trp**  
**1 5**

45 <210> 42  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
50 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
55 <400> 42

**Arg Asp Phe Ala Gln Tyr**  
**1 5**

ES 2 663 670 T3

5  
<210> 43  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

10  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es MetO

15  
<400> 43

**Asn Asp Ile Ala Gln Xaa**  
**1 5**

20  
<210> 44  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25  
<220>  
<223> Péptido sintético

30  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es MetO

<400> 44

**Gln Asp Ile Ala Glu Xaa**  
**1 5**

35  
<210> 45  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40  
<220>  
<223> Péptido sintético

45  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es MetO

<400> 45

**Asp Asp Ile Ala Asn Xaa**  
**1 5**

50  
<210> 46  
<211> 6  
<212> PRT  
55 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

60 <220>

ES 2 663 670 T3

<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es MetO

5 <400> 46

**Glu Asp Ile Ala Lys Xaa**  
**1 5**

10 <210> 47  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Péptido sintético

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es Met02

<400> 47

**Asn Asp Ile Ala Gln Xaa**  
**1 5**

25 <210> 48  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es Met02

<400> 48

40

**Asp Asp Ile Ala Asn Xaa**  
**1 5**

45 <210> 49  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

50 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 49

**Glu Arg Asp Ile Ala Arg Met**  
**1 5**

55 <210> 50  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 663 670 T3

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <400> 50

**Arg Asp Ile Ala Arg Met Arg**  
**1 5**

<210> 51  
<211> 7  
10 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

15 <400> 51

**Arg Arg Asp Ile Ala Asp Met**  
**1 5**

20 <210> 52  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 52

**Arg Asp Ile Ala Asp Met Met**  
**1 5**

30 <210> 53  
<211> 7  
<212> PRT  
35 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

40 <400> 53

**Glu Gln Asp Ile Ala Glu Met**  
**1 5**

45 <210> 54  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

50 <400> 54

**Gln Asp Ile Ala Glu Met Arg**  
**1 5**

55 <210> 55  
<211> 7



5 <210> 60  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 10 <400> 60  
  
**Arg Asp Phe Asp Gln Trp Met**  
**1 5**

15 <210> 61  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 20 <400> 61  
  
**Glu Glu Asp Ile Ala Lys Met**  
**1 5**

25 <210> 62  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 30 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <400> 62  
  
**Glu Asp Ile Ala Lys Met Arg**  
**1 5**

40 <210> 63  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 45 <400> 63  
  
**Asn Asp Asp Ile Ala Asn Met**  
**1 5**

50 <210> 64  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 55 <400> 64

ES 2 663 670 T3

**Asp Asp Ile Ala Asn Met Trp**  
**1 5**

5 <210> 65  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
<220>  
10 <223> Péptido sintético  
  
<400> 65

**Arg Lys Met Asp Glu Met Trp**  
**1 5**

15 <210> 66  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
20 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 66

**Glu Arg Lys Met Asp Glu Met**  
**1 5**

25 <210> 67  
<211> 7  
<212> PRT  
30 <213> Secuencia artificial  
  
<220>  
<223> Péptido sintético  
  
35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa es MetO  
  
40 <400> 67

**Glu Arg Asp Ile Ala Arg Xaa**  
**1 5**

45 <210> 68  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
<220>  
50 <223> Péptido sintético  
  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
55 <223> Xaa es MetO  
  
<400> 68



ES 2 663 670 T3

**Arg Asp Ile Ala Arg Xaa Arg**  
**1 5**

5 <210> 69  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa es MetO

<400> 69

**Glu Gln Asp Ile Ala Glu Xaa**  
**1 5**

20 <210> 70  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Péptido sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es MetO

<400> 70

**Gln Asp Ile Ala Glu Xaa Arg**  
**1 5**

35 <210> 71  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa es MetO

50 <400> 71

**Gln Asn Asp Ile Ala Gln Xaa**  
**1 5**

55 <210> 72  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 663 670 T3

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es MetO

10 <400> 72

**Asn Asp Ile Ala Gln Xaa Arg**  
**1 5**

<210> 73  
<211> 7  
15 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa es MetO

25 <400> 73

**Arg Asp Phe Asp Gln Trp Xaa**  
**1 5**

30 <210> 74  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
40 <222> (7)..(7)  
<223> Xaa es MetO

<400> 74

**Asn Asp Asp Ile Ala Asn Xaa**  
**1 5**

45 <210> 75  
<211> 7  
<212> PRT  
50 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es MetO

60 <400> 75

ES 2 663 670 T3

**Asp Asp Ile Ala Asn Xaa Trp**  
**1 5**

5 <210> 76  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa es Met02

<400> 76

**Gln Asn Asp Ile Ala Gln Xaa**  
**1 5**

20 <210> 77  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Péptido sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es Met02

<400> 77

**Asn Asp Ile Ala Gln Xaa Arg**  
**1 5**

35 <210> 78  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa es Met02

50 <400> 78

**Asn Asp Asp Ile Ala Asn Xaa**  
**1 5**

55 <210> 79  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 663 670 T3

<223> Péptido sintético  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
5 <222> (6)..(6)  
<223> Xaa es Met02  
<400> 79

**Asp Asp Ile Ala Asn Xaa Trp**  
**1 5**

<210> 80  
<211> 8  
<212> PRT  
15 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Péptido sintético  
20 <400> 80

**Glu Arg Asp Ile Ala Arg Met Gln**  
**1 5**

<210> 81  
<211> 8  
<212> PRT  
25 <213> Secuencia artificial  
<220>  
30 <223> Péptido sintético  
<400> 81

**Arg Asp Ile Ala Arg Met Gln Glu**  
**1 5**

<210> 82  
<211> 8  
<212> PRT  
35 <213> Secuencia artificial  
<220>  
40 <223> Péptido sintético  
<400> 82

**Gln Arg Arg Asp Ile Ala Asp Met**  
**1 5**

<210> 83  
<211> 8  
50 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
55 <223> Péptido sintético  
<400> 83

ES 2 663 670 T3

**Arg Asp Ile Ala Asp Met Met Arg**  
**1 5**

5 <210> 84  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 84

**Asn Glu Gln Asp Ile Ala Glu Met**  
**1 5**

15 <210> 85  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 85

**Glu Gln Asp Ile Ala Glu Met Arg**  
**1 5**

25 <210> 86  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 86

**Asp Asn Asp Ile Ala Gln Met Trp**  
**1 5**

40 <210> 87  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 87

**Glu Asp Asn Asp Ile Ala Gln Met**  
**1 5**

50 <210> 88  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55 <220>  
<223> Péptido sintético

ES 2 663 670 T3

<400> 88

**Glu Glu Asp Ile Ala Gln Met Trp**  
**1 5**

5 <210> 89  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 89

**Glu Asp Ile Ala Gln Met Trp Arg**  
**1 5**

15 <210> 90  
<211> 8  
<212> PRT  
20 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

25 <400> 90

**Glu Arg Arg Asp Phe Asp Gln Trp**  
**1 5**

30 <210> 91  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 91

**Arg Arg Asp Phe Asp Gln Trp Met**  
**1 5**

40 <210> 92  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 92

50 **Glu Glu Asp Ile Ala Lys Met Arg**  
**1 5**

<210> 93  
55 <211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 663 670 T3

<220>  
 <223> Péptido sintético  
 <400> 93  
 5  
**Glu Asp Ile Ala Lys Met Arg Trp**  
**1 5**

<210> 94  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético  
 15  
 <400> 94

**Asn Asn Asp Asp Ile Ala Asn Met**  
**1 5**

<210> 95  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético  
 25  
 <400> 95

**Asp Asp Ile Ala Asn Met Trp Gln**  
**1 5**

<210> 96  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético  
 40  
 <400> 96

**Arg Lys Met Asp Glu Met Trp Gln**  
**1 5**

<210> 97  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético  
 50  
 <400> 97

**Asp Glu Arg Lys Met Asp Glu Met**  
**1 5**

<210> 98

<211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Péptido sintético

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa es MetO

<400> 98

**Asn Glu Gln Asp Ile Ala Glu Xaa**  
**1 5**

15

<210> 99  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO

30 <400> 99

**Glu Gln Asp Ile Ala Glu Xaa Arg**  
**1 5**

35 <210> 100  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Péptido sintético

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa es MetO

<400> 100

**Asp Asn Asp Ile Ala Gln Xaa Trp**  
**1 5**

50

<210> 101  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Péptido sintético

60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)



ES 2 663 670 T3

<223> Xaa es MetO

<400> 101

**Glu Asp Asn Asp Ile Ala Gln Xaa**  
**1 5**

5

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa es MetO

20

<400> 102

**Asn Asn Asp Asp Ile Ala Asn Xaa**  
**1 5**

25

<210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Péptido sintético

35

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa es MetO

<400> 103

**Asp Asp Ile Ala Asn Xaa Trp Gln**  
**1 5**

40

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Péptido sintético

50

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa es MetO2

<400> 104

55

**Asp Asn Asp Ile Ala Gln Xaa Trp**  
**1 5**

<210> 105

<211> 8

ES 2 663 670 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Péptido sintético

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa es Met02

<400> 105

**Glu Asp Asn Asp Ile Ala Gln Xaa**  
**1 5**

15 <210> 106  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético

25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa es Met02

<400> 106

30 **Asn Asn Asp Asp Ile Ala Asn Xaa**  
**1 5**

35 <210> 107  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es Met02

<400> 107

**Asp Asp Ile Ala Asn Xaa Trp Gln**  
**1 5**

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



5 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, **caracterizado por que:**

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

AA<sub>2</sub> es -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por Ile- y -Phe-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Asp-;

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

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Trp-;

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 con la condición de que si AA<sub>1</sub> es -Gln-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> es -Ile-, AA<sub>5</sub> es -Arg- y AA<sub>6</sub> es -Trp-, entonces AA<sub>4</sub> es -Ala-;

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, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico 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, aliciclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclico 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>, en los 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, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico 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.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> es -Ile-, AA<sub>4</sub> es -Ala-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Arg-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO- y -MetO<sub>2</sub>-.

30

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que 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-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Ile- y -L-Phe-, AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Ala- y -L-Asp-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Arg-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO<sub>2</sub>- y -L-Trp-, R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub>, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, y con la condición de que si AA<sub>1</sub> es -L-Gln-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Ile-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg- y AA<sub>6</sub> es -L-Trp-, entonces AA<sub>4</sub> es -L-Ala-.

35

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que 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-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Asp-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Ile-, AA<sub>4</sub> es -L-Ala-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- y -L-Arg-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO<sub>2</sub>- y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub>, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

40

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que 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-Arg- y -L-Asp-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Ile- y -L-Phe-, AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Asp- y -L-Ala-, AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Gln- y -L-Asn-, AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -L-Trp- y -L-Met-, -L-MetO- y -L-MetO<sub>2</sub>-, y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y -OR<sub>3</sub>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

45

50

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, 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-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Ile-, AA<sub>4</sub> es -L-Ala-, AA<sub>5</sub> es -L-Gln-, AA<sub>6</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

55

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, 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-Arg-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Phe-, AA<sub>4</sub> es -L-Asp-, AA<sub>5</sub> es -L-Gln-, AA<sub>6</sub> es -L-Trp- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, 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-Asp-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Ile-, AA<sub>4</sub> es -L-Ala-, AA<sub>5</sub> es -L-Asn-, AA<sub>6</sub> es -L-Met-, -L-MetO- o -L-MetO<sub>2</sub>-, y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, en los que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
- 5 9. Composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que este compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, está incorporado en un sistema de suministro o un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas, transportadores lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de 15 tensioactivos, micelas mixtas de tensioactivo-fosfolípido, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, microemulsiones y nanoemulsiones, o está adsorbido en un polímero orgánico o soporte mineral sólido seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina.
- 20 11. Composición de acuerdo con la reivindicación 9 o reivindicación 10, en la que esta composición se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, múltiples emulsiones, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles en crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, *serums*, películas de polisacárido, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos 25 de azúcar, píldoras, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, jaleas y gelatinas.
- 30 12. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que esta composición comprende también 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, 35 agentes antienvjecimiento, agentes antiarrugas, agentes antitranspirantes, agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes antiprurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes que inhiben la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimulantes 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 la lisil y/o prolil hidroxilasa, antioxidantes, eliminadores de radicales libres y/o 40 agentes contra la contaminación atmosférica, eliminadores de especies reactivas de carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antivíricos, agentes antiparasitarios, 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, 45 proteínas, pigmentos, colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulsionantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes capaces de reducir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes descamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas, y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes 50 estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes para la estimulación de la síntesis de elastina, agentes para la estimulación de la síntesis de decorina, agentes para la estimulación de la síntesis de laminina, agentes estimulantes de la síntesis de defensina, agentes estimulantes de la síntesis de chaperonas, agentes estimulantes de la síntesis de cAMP, agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de la síntesis de aquaporina, proteínas de la familia de las aquaporinas, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes 55 estimulantes de la síntesis de glucosaminoglucanos, agentes estimulantes de la síntesis de fibronectina, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuína, agentes activadores de sirtuína, proteínas de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de proteínas de choque térmico, agentes que estimulan la síntesis de lípidos y de componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes que inhiben la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la metaloproteinasas de matriz, agentes que inhiben la degradación de elastina, agentes que 60 inhiben las serina proteasas, agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos, agentes que estimulan la proliferación de queratinocitos, agentes que estimulan la proliferación de adipocitos, agentes que estimulan la proliferación de melanocitos, agentes que estimulan la diferenciación de queratinocitos, agentes que estimulan o retrasan la diferenciación de adipocitos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes de reparación del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o cuidado de la piel sensible, agentes reafirmantes, agentes antiestrias, agentes aglutinantes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o agentes que estimulan la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes que modulan la expresión de PGC-1 $\alpha$ , agentes que modulan PPAR $\gamma$ , agentes que aumentan o reducen el contenido en triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes que inhiben la actividad de PAR-2, agentes que

5 estimulan la cicatrización, agentes coadyuvantes cicatrizantes, agentes que estimulan la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citocinas, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes que estimulan la angiogénesis, agentes que inhiben la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre el metabolismo celular, agentes para mejorar la unión dérmica-epidérmica, agentes que inducen el 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 obtenidos de un procedimiento biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores orgánicos o minerales activos contra los rayos ultravioleta A y/o B, y/o los rayos infrarrojos A, o mezclas de los mismos.

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

14. Un compuesto de fórmula general (I),

15 
$$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2 \quad (I)$$

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, **caracterizado por que:**

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> es -Asp-;  
 20 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Ile- y -Phe-;  
 AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Asp-;  
 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Lys-, -Gln-, -Asn- y -Glu-;  
 AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Trp-;  
 W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;  
 25 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;  
 con la condición de que si AA<sub>1</sub> es -Gln-, AA<sub>2</sub> es -Asp-, AA<sub>3</sub> es -Ile-, AA<sub>5</sub> es -Arg- y AA<sub>6</sub> es -Trp-, entonces AA<sub>4</sub> es -Ala-;  
 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, aliciclijo sustituido o no sustituido, heterociclijo 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, aliciclijo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclijo 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>, en los 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, aliciclijo sustituido o no sustituido, heterociclijo 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 para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor, inflamación, prurito, hiperhidrosis y/o 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, distonía, distonía focal, blefaroespasmo, distonía de torsión, distonía cervical o torticolis, distonía laríngea o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades, calambre de los escribientes, calambre del músico, distonía del pie, bruxismo, escoliosis facial,  
 45 espasmo hemifacial, tics, estrabismo, distonía segmentaria, síndrome de Meige, distonía multifocal, hemidistonia, distonía reactiva a dopamina, distonía de Segawa, temblores, enfermedad de Parkinson, pinzamientos nerviosos, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Tourette.

15. Uso de un compuesto de fórmula general (I),

50 
$$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2 \quad (I)$$

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y/o sus variantes funcionalmente equivalentes, **caracterizado por que:**

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>2</sub> -Asp-;  
 55 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Ile- y -Phe-;  
 AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Asp-;  
 AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- y -Asp-;  
 AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Met-, -MetO-, -MetO<sub>2</sub>- y -Trp-;  
 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;

con la condición de que si  $AA_1$  es -Gln-,  $AA_2$  es -Asp-,  $AA_3$  es -Ile-,  $AA_5$  es -Arg- y  $AA_6$  es -Trp-, entonces  $AA_4$  es -Ala-;

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

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

15  $R_1$  y  $R_2$  no son  $\alpha$ -aminoácidos,

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

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el tratamiento cosmético, no terapéutico y/o el cuidado de la piel, cabello y/o mucosas es un tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, tratamiento y/o prevención de las arrugas o arrugas de expresión, tratamiento y/o prevención de la transpiración, tratamiento y/o atención de trastornos de la piel seleccionados del grupo formado por callos, verrugas, tratamiento estimulante del crecimiento del cabello y/o prevención de la caída del cabello.

20