

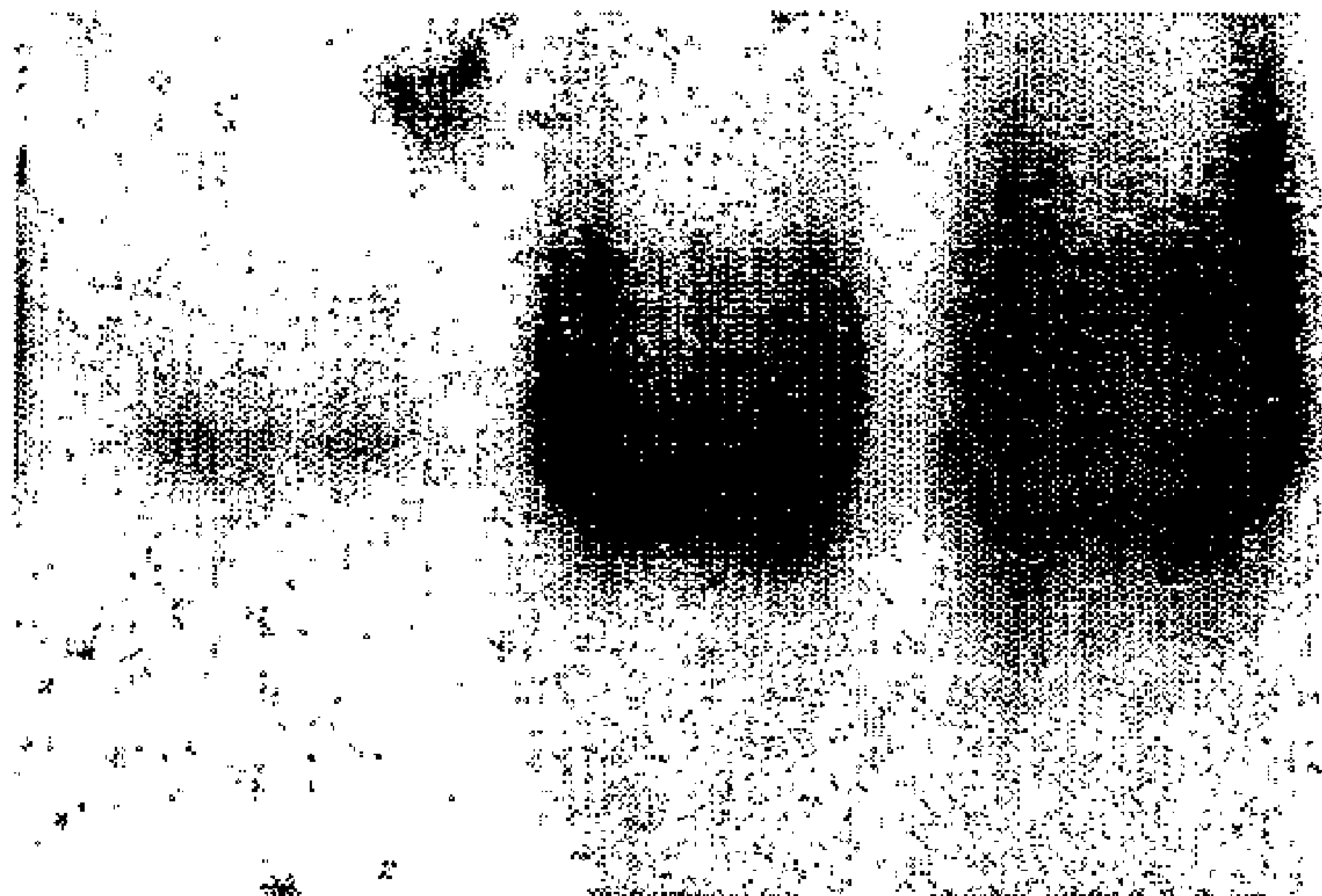


(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2003/01/31  
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/08/07  
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/07/30  
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2003/000300  
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/064458  
 (30) Priorité/Priority: 2002/02/01 (02/01202) FR

(51) Cl.Int.<sup>7</sup>/Int.Cl.<sup>7</sup> C07K 14/685, A61K 7/42, A61K 38/34,  
A61P 17/00  
 (71) Demandeur/Applicant:  
INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE, FR  
 (72) Inventeur/Inventor:  
PINEL, ANNE-MARIE, FR  
 (74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DERIVES PEPTIDIQUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION THERAPEUTIQUE ET COSMETIQUE

(54) Title: NOVEL PEPTIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC AND COSMETIC APPLICATION THEREOF



Control     $\alpha$ -MSH    Peptide 1

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne des Peptide répondant à la formule (1) R-V <sup>1</sup>-Ala<sup>2</sup>-His<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-Y<sup>5</sup>-Trp<sup>5</sup>-NH<sub>2</sub> (1) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur pouvant être choisi parmi un groupe acétyle, un groupe benzoyle, un groupe tosyle, un groupe benzène sulfonyle, un groupe benzyloxycarbonyle ou un groupe pyridinepropionyle; V représente un acide aminé naturel ou non choisi parmi la norleucine, la norvaline et la 2-N-Me-norleucine, X représente un acide aminé naturel ou non à caractère aromatique choisi parmi phénylalanine, 1-naphtylalanine, 2-naphtylalanine, phénylglycine, benzothiénylalanine, 4,4'-biphénylalanine, 3,3-diphénylalanine, homophénylalanine, indanylglycine, 4-méthylphénylalanine, thiénylalanine, p-nitrophénylalanine, halogénophénylalanine de configuration L ou D; Y représente un acide aminé naturel de configuration L, à caractère basique choisi parmi arginine, lysine ou ornithine, leurs énantiomères ou diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques. Procédé de préparation et application en thérapeutique et en cosmétique.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
7 août 2003 (07.08.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2003/064458 A3**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07K 14/685, A61K 7/42, 38/34, A61P 17/00Anne-Marie [FR/FR]; Résidence Le Galoubet, 1, rue  
Raymond Delmotte, F-31400 Toulouse (FR).(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/000300(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques. etc.; Cabinet  
Regimbeau, 20 rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).(22) Date de dépôt international :  
31 janvier 2003 (31.01.2003)(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/01202 1 février 2002 (01.02.2002) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : IN-  
STITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE  
[FR/FR]; 18, avenue de l'Europe, F-31520 Ramonville-St-  
Agne (FR).(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),  
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : PINEL,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL PEPTIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC AND COSMETIC APPLICATION  
THEREOF(54) Titre : DERIVES PEPTIDIQUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION THERAPEUTIQUE ET  
COSMETIQUEControl  $\alpha$ -MSH Peptide 1(57) Abstract: The invention relates to peptides of formula (1) R-V  
<sup>1</sup>-Ala<sup>2</sup>-His<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-Y<sup>5</sup>-Trp<sup>5</sup>-NH<sub>2</sub> wherein R represents a hydrogen atom or a protective  
group which can be chosen from among a benzoyl group, a tosyl group, a benzene  
sulfonyl group, a benzyloxycarbonyl group or a pyridinepropionyl group; V  
represents a natural amino acid or not chosen from among norleucine, norvaline and  
2-N-Me-norleucine, X represents a natural amino acid or not having an aromatic  
character chosen from among phenylalanine, 1-naphtylalanine, 2-naphtylalanine,  
phenylglycine, benzothienylalanine, 4,4'-biphenylalanine, 3,3-diphenylalanine,  
homophenylalanine, indanylglycine, 4-methylphenylalanine, thienylalanine,  
p-nitrophenylalanine, halogenophenylalanine of configuration L or D; Y represents  
a natural amino acid of configuration L, having a basic character chosen from amongarginine, lysine or ornithine, the enantiomers or diastereoisomers, and the mixtures thereof, including racemic mixtures. The  
invention also relates to a method for the preparation and application thereof in the field of therapeutics or cosmetics.(57) Abrégé : L'invention concerne des Peptide répondant à la formule (1) R-V <sup>1</sup>-Ala<sup>2</sup>-His<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-Y<sup>5</sup>-Trp<sup>5</sup>-NH<sub>2</sub> (1) dans laquelle  
R représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur pouvant être choisi parmi un groupe acétyle, un groupe benzoyle,  
un groupe tosyle, un groupe benzène sulfonyle, un groupe benzyloxycarbonyle ou un groupe pyridinepropionyle; V représente un  
acide aminé naturel ou non choisi parmi la norleucine, la norvaline et la 2-N-Me-norleucine, X représente un acide aminé naturel  
ou non à caractère aromatique choisi parmi phénylalanine, 1-naphtylalanine, 2-naphtylalanine, phénylglycine, benzothiénylalanine,  
4,4'-biphénylalanine, 3,3-diphénylalanine, homophénylalanine, indanylglycine, 4-méthylphénylalanine, thiénylalanine, p-nitrophé-  
nylalanine, halogénophénylalanine de configuration L ou D; Y représente un acide aminé naturel de configuration L, à caractère  
basique choisi parmi arginine, lysine ou ornithine, leurs énantiomères ou diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les  
mélanges racémiques. Procédé de préparation et application en thérapeutique et en cosmétique.

WO 2003/064458 A3

**WO 2003/064458 A3**



**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale

**(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:**

25 mars 2004

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

## NOUVEAUX DÉRIVÉS PEPTIDIQUES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION THÉRAPEUTIQUE ET COSMÉTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés pseudopeptidiques reproduisant  
5 les effets périphériques de l'alpha-MSH (« Melanocyte Stimulating Hormone »), leur  
préparation et leur application thérapeutique et cosmétique.

L'alpha-MSH est une substance naturellement produite par l'organisme humain  
connue pour avoir de très nombreuses activités physiologiques : antipyrétiques, anti-  
inflammatoires et pigmentantes.

10 En tant que médiateur, l'alpha-MSH possède des récepteurs spécifiques dont cinq ont  
été décrits et possèdent chacun 7 domaines transmembranaires. Au niveau de la peau,  
les activités précédemment citées font intervenir le récepteur « melanocortin-1 »  
(MC-1r). A ce niveau, la fixation de l'alpha-MSH induit l'activation d'une protéine G  
(présentant une sous unité  $\alpha$  de type G $\gamma$ s) qui va elle-même stimuler l'adénylyl  
15 cyclase et ainsi produire de l'adénosine mono phosphate cyclique (ou AMPc).

La production d'AMPc induit l'activation de protéines kinases de type A qui vont  
activer par phosphorylation les protéines capables de se lier aux éléments de réponse  
à l'AMPc (ou CREB) au niveau de l'ADN des gènes de la cellule. Ceci conduit à  
l'expression de médiateurs qui exercent alors leurs effets sur les cellules cibles.

20 Chez les mammifères la coloration de la peau et des poils est due à une catégorie  
commune de pigments : les mélanines. La production de ces mélanines dans la peau  
est assurée par les mélanocytes, cellules localisées au niveau de la membrane basale  
de l'épiderme et dans les follicules pileux. La synthèse des mélanines est contrôlée  
par l'activité d'une enzyme : la tyrosinase. C'est la production de cette enzyme (ainsi  
25 que celle des enzymes associées : TRP-1 & TRP-2) qui est stimulée par la fixation de  
l'alpha-MSH sur son récepteur MC-1.

La production de mélanine par la tyrosinase a lieu au sein d'organelles  
cytoplasmiques : les prémélanosomes. Une fois remplies de mélanines ces organelles  
sont appelées mélanosomes et sont transférées, par l'intermédiaire des dendrites du  
30 mélanocyte, aux cellules voisines : les kératinocytes. La mélanine est répartie ainsi  
dans l'épiderme, assurant son brunissement et sa protection.

La mélanine, pigment naturel reconnu pour ses propriétés antiradicalaires et absorbantes des rayonnements solaires, est l'agent protecteur physiologique de la peau. Il n'existe pas de composé disponible en dermocosmétologie qui puisse stimuler la production de ce pigment chez l'homme.

5 De plus, le mécanisme des effets anti-inflammatoires de l'alpha-MSH n'est pas totalement élucidé mais de nombreux faits expérimentaux convergent et donnent à penser que l'alpha-MSH, en se fixant sur le récepteur MC-1, inhibe l'induction de la NOSi (ou NOS2), de NFkB et induit l'expression du mRNA suivie de la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10. Cette cytokine s'oppose à la libération des  
10 cytokines de l'inflammation comme IL-1, IL6, IL-8, TNF- $\alpha$ , ou INF $\gamma$ .

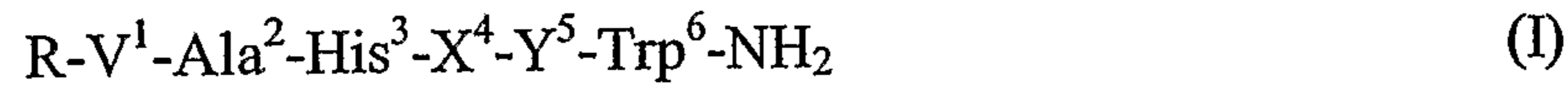
Les kératinocytes qui constituent 95% de la population cellulaire de l'épiderme sont considérés comme des réservoirs à IL-1 et présentent à leur surface cellulaire des récepteurs MC-1. Ainsi, la fixation de l'alpha-MSH sur ces récepteurs permet une modulation des phénomènes inflammatoires locaux.

15 L'alpha-MSH est un tridecapeptide de formule Acétyl-Ser<sup>1</sup>-Tyr<sup>2</sup>-Ser<sup>3</sup>-Met<sup>4</sup>-Glu<sup>5</sup>-His<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup>-Arg<sup>8</sup>-Trp<sup>9</sup>-Gly<sup>10</sup>-Lys<sup>11</sup>-Pro<sup>12</sup>-Val<sup>13</sup>-NH<sub>2</sub> (ou Ser =sérine, Tyr = tyrosine, Met = méthionine, Glu = acide glutamique, His = histidine, Phe = phénylalanine, Arg = arginine, Trp = tryptophane, Gly = glycine, Lys = lysine, Pro = proline et Val = valine) De très nombreux travaux scientifiques ont établi les séquences actives de  
20 l'alpha-MSH qui sont classiquement décrites comme étant l'heptapeptide 4-10 pour les effets mélanotropes (Haskell-Luevano *et al. J. Med. Chem.* 1997, 40, 2133-2139) et le tripeptide 11-13 pour les effets anti-inflammatoires (Hiltz M.E. et Lipton J.M. *Peptides* 1990, 11, 979-982.).

De plus, les travaux récents ont conduit divers auteurs à déposer des brevets  
25 décrivant des structures cyclisées (Hruby *et al.* US 5,674,839 & US 6,054,556).

La présente invention a ainsi pour but de fournir des composés pseudopeptidiques linéaires de petite taille présentant des activités mélanotropes et/ou anti-inflammatoires, anti-allergiques.

Plus précisément, l'invention a pour objet de nouveaux peptides répondant à la formule (I)



5 dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur pouvant être choisi parmi un groupe acétyle, un groupe benzoyle, un groupe tosyle, un groupe benzène sulfonyle, un groupe benzyloxycarbonyle ou un groupe pyridinepropionyle.

V représente un acide aminé naturel ou non, de configuration L, choisi parmi  
10 la norleucine, la norvaline et la 2-N-Me-norleucine.

X représente un acide aminé naturel ou non, de configuration L ou D, à caractère aromatique choisi parmi la phénylalanine, la 1-naphtylalanine, la 2-naphtylalanine, la phénylglycine, la benzothiénylalanine, la 4,4'-biphénylalanine, la 3,3-diphénylalanine, l'homophénylalanine, l'indanylglycine, la 4-  
15 méthylphénylalanine, la thiénylalanine, la p-nitro-phénylalanine, l'halogénophénylalanine où l'halogène peut être un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor en méta, ortho ou para du groupe phényle.

Y représente un acide aminé naturel de configuration L, à caractère basique choisi parmi l'arginine, la lysine ou l'ornithine.

20

Les acides aminés Ala, His et Trp respectivement aux positions 2, 3 et 6 dans le peptide de formule (I) sont de configuration L.

Les peptides de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent exister sous forme d'énantiomères ou de  
25 diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Ces nouveaux peptides possèdent une activité de stimulation de la pigmentation et/ou de limitation des phénomènes inflammatoires locaux au niveau de  
30 la peau ou des muqueuses.

En particulier les peptides selon l'invention sont utiles dans la prévention et/ou le traitement de pathologies telles que la dermatite atopique, le psoriasis, le vitiligo, l'érythème, les alopecies inflammatoires, l'eczéma ou l'asthme, qui sont initiées au niveau cellulaire et peuvent être atténuées par l'intervention directe de  
5 composés qui miment les médiateurs naturels.

Les peptides objets de la présente invention constituent donc une innovation spectaculaire en matière de soin cutané.

La présente invention concerne ainsi en outre l'utilisation d'un ou plusieurs  
10 peptides de formule (I) pour la fabrication d'un médicament ayant un effet anti-inflammatoire et/ou anti-allergique ainsi que l'utilisation d'un ou plusieurs peptides de formule (I) pour la fabrication d'un produit cosmétique ayant une activité mélanotrope.

15 Parmi les composés de formule (I) objets de la présente invention on peut citer les composés préférés qui se définissent comme suit :

R représente un groupe protecteur pouvant être choisi parmi un groupe acétyle, un groupe benzène sulfonyle, un groupe tosyle ou un groupe pyridinepropionyle,

20 V représente un acide aminé naturel ou non choisi parmi la norleucine et la 2-N-Me-norleucine, de configuration L.

X représente un acide aminé naturel ou non à caractère aromatique choisi parmi la phénylalanine, la 2-naphtylalanine, l'homophénylalanine, la thiénylalanine ou la p-nitro-phénylalanine, de configuration D ou L.

25 Y représente un acide aminé naturel de configuration L, à caractère basique choisi parmi l'arginine ou la lysine.

L'alanine, l'histidine et le tryptophane, respectivement aux positions 2, 3 et 6 dans le peptide de formule (I) sont de configuration L.

30 Conformément à l'invention on peut préparer les composés de formule générale (I) selon des divers procédés connus de l'homme du métier, notamment par

des procédés de synthèse chimique en solution ou sur support solide. La synthèse sur support avec résine est particulièrement adaptée. Parmi les résines que l'on peut utiliser, on peut citer la résine de type Rink amide (ou résine 4-(2',4'-diméthoxyphényl-fmoc-aminométhyl)-phénoxy) (H. Rink, *Tetrahedron Let.*, 1987, 28, 3787) et la résine MBHA (ou résine 4-méthyl-benzhydrylamine) (G. R. Matsueda *et al. Peptides*, 1981, 2, 45).

Les produits de départ sont des acides aminés protégés. Les groupes protecteurs peuvent être un groupe acétyle (Ac) ou un groupe 9-fluorénylméthoxycarbone (Fmoc) sur la fonction amine principale, un groupe tert-butylloxycarbone (Boc), un groupe Trityle (Trt), un groupe 2,2,5,7,8-pentaméthylchroman-6-sulfonyl (Pmc) sur les fonctions des chaînes latérales. Les techniques de lavage, de couplage et de déprotection sont bien connues de l'homme de l'art. Elles sont par exemple décrites dans *Fmoc solid Phase Peptide synthesis : a practical approach* : W.C. Chan and P.D. White (Oxford University Press) ou *Chemical approaches to the synthesis of peptides and proteins* – Paul Lloyd-Williams, Fernando Albericio, Ernest Giralt (CRC Press Boca Raton, N.Y.).

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

20

Exemple 1 : composé n°1 du tableau

(R = Ac, V = Nle, X = DPhe, Y = Arg, Ala<sup>2</sup>, His<sup>3</sup> et Trp<sup>6</sup> de configuration L)

On procède à la synthèse de ce peptide par une synthèse sur support solide avec une résine de type Rink amide dont la fonctionnalisation est comprise entre 0,3 et 0,6 mmole/g de résine.

On prépare dans un premier temps la résine Rink amide, par lavage avec du DMF (2 lavages) puis on réalise la déprotection comme décrit plus bas. Pour chaque aminoacide à coupler, on répète les étapes de couplage de l'acide aminé, de lavage de la résine, de déprotection de la fonction amine de la chaîne principale de l'acide aminé, et à nouveau de lavage de la résine.

30



Couplage : 2 équivalents de BOP (ou HBTU), 2 équivalents de DIEA (ou NMM) et 2 équivalents de Fmoc-AA-OH pendant 2 heures dans du DMF.

Lavage : 2 lavages avec du DMF, 1 lavage avec du méthanol, 2 lavages avec du dichlorométhane et 1 lavage avec du DMF.

5 Déprotection : mélange DMF/pipéridine 80/20 avec 2% d'éthanediol (piégeur de radicaux), une fois 3 minutes puis 7 minutes.

Lavage : (idem précédemment).

Après les différents couplages d'acides aminés, on clive le peptide de la résine en utilisant un mélange TFA/dichlorométhane 50/50 avec 2% d'éthanediol pendant  
10 1h30.

On évapore le dichlorométhane et le TFA sous flux d'azote, puis on précipite avec du diéthyléther et on purifie sur Chromatographie Liquide préparative, avec une colonne phase inverse C18.

La synthèse de Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub> se fait avec les acides aminés  
15 protégés (Fmoc-AA-OH) suivants :

20 Fmoc-Trp(Boc)-OH  
Fmoc-Arg(Pmc)-OH  
Fmoc-DPhe-OH  
Fmoc-His(Trt)-OH  
Fmoc-Ala-OH  
Ac-Nle-OH

#### Abréviations :

25 Fmoc : 9-fluorénylméthoxycarbonyl  
TFA : Acide trifluoracétique  
DMF : Diméthylformamide  
BOP : Hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-oxy-tris(diméthylamino)-  
phosphonium  
HBTU : Hexafluorophosphate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)1,1,3,3-  
30 tétraméthyluronium  
DIEA : Diisopropyl éthyl amine  
NMM : N Méthyl morpholine

On obtient le peptide souhaité dont les résultats d'analyse sont présentés dans le  
35 tableau qui suit.

Exemple 2 composé n°2 du tableau

(R = Ac , V = Nle, X = DPhe , Y = Lys, Ala<sup>2</sup>, His<sup>3</sup> et Trp<sup>6</sup> de configuration L)

On procède à la synthèse de ce peptide par une synthèse sur support solide avec une  
 5 résine de type Rink amide dont la fonctionnalisation est comprise entre 0,3 et 0,6  
 mmole/g de résine.

La synthèse se fait suivant le même mode opératoire que celui décrit dans l'exemple

1. Les aminoacides utilisés pour la synthèse sont les suivants :

10 Fmoc-Trp(Boc)-OH  
 Fmoc-Lys(Boc)-OH  
 Fmoc-DPhe-OH  
 Fmoc-His(Trt)-OH  
 Fmoc-Ala-OH  
 15 Ac-Nle-OH

Les caractéristiques analytiques de ce peptide sont rapportées dans le tableau qui suit.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et reprend les résultats analytiques  
 20 de quelques composés de l'invention ainsi que leurs Masses Moléculaires (MM)  
 exprimées en g/mole.

Il a été effectué pour chacun des composés de l'invention, une analyse par  
 Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) et une analyse par  
 Spectrométrie de Masse (SM).

25 HPLC :

Phase stationnaire : Colonne de type C18 Phase inverse dont les dimensions sont :  
 4,6x50 mm, 3,5µm

Phase mobile : mélange binaire composé d'eau (avec 0,1% de TFA) et d'acétonitrile  
 (avec 0,1% de TFA).

30 Méthode : gradient en 12 minutes de 0% à 80% en acétonitrile (0,1% de TFA).

Longueur d'onde de détection : 214 nm

Dans le tableau, les puretés sont exprimées en pourcentage relatif par rapport à la  
 surface des pics du produit brut avant purification et les temps de rétention (T.R.)  
 sont exprimées en minutes.

35

S M :

Electrospray Positif, avec une tension de cône de 9V, une température de la source à 120°C et un temps de balayage de 6 secondes.

Dans le tableau sont rapportés la valeur de l'ion moléculaire  $[M+H]^+$  et dans certains cas l'ion dichargé  $[M+2H]^{2+}$ .

Tableau

R-V<sup>1</sup>-Ala<sup>2</sup>-His<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-Y<sup>5</sup>-Trp<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub> (I)

N°	R	V	X	Y	HPLC		SM		MM g/mole
					Pureté	T.R.	$[M+H]^+$	$[M+2H]^{2+}$	
1	Ac	Nle	Dphe	Arg	81%	6,80	870,7	435,99	869
2	Ac	Nle	DPhe	Lys	88%	6,63	842,75	422,13	841
3	Ac	Nle	Dthi	Arg	86%	5,73	876,68	438,89	875
4	BzlSO <sub>2</sub>	Nle	DPhe	Arg	96%	6,46	968,66	485,21	967
5	Tos	Nle	DPhe	Arg	91%	6,51	969,70	486,23	968
6	BzlSO <sub>2</sub>	Nle	DPhe	Lys	84%	6,32	940,77	471,05	939
7	BzlSO <sub>2</sub>	Nle	DpNO <sub>2</sub> Phe	Lys	74%	6,60	985,50	493,6	984
8	BzlSO <sub>2</sub>	Nle	DThi	Lys	94%	15,74	919,63	460,62	918
9	Ac	Nle	DThi	Lys	86%	5,57	821,86	411,52	820
10	PyrProp	Nle	DpNO <sub>2</sub> Phe	Lys	84%	5,45	978,7	490,2	977
11	PyrProp	Nle	DpNO <sub>2</sub> Phe	Arg	86%	5,57	1006,5	504,3	1005
12	Ac	Nle	L2,Nap	Lys	74%	7,84	865,69	433,63	864
13	Ac	MeNle	DHomoPhe	Arg	75%	7,20	899,71	450,95	898
14	Ac	Nle	DHomoPhe	Arg	88%	6,95	885,65	443,52	884

- 10 Dans ce tableau : - Ac représente un groupe acétyle,  
 - BzlSO<sub>2</sub> représente un groupe benzène sulfonyle,  
 - PyrProp représente un groupe pyridinepropionyle,  
 - Tos représente un groupe tosyle,

- DHomoPhe représente l'homophénylalanine de configuration D,
- DThi représente la thiénylalanine de configuration D,
- DpNO<sub>2</sub>Phe représente la p-nitrophénylalanine de configuration D,
- L2,Nap représente la 2-naphtylalanine de configuration L,
- 5 - DPhe représente la phénylalanine de configuration D,
- Nle représente la norleucine de configuration L,
- NMe-Nle représente la 2-N-Me-Norleucine de configuration L.

On peut procéder pour ces composés à une synthèse sur support avec une  
10 résine de type Rink amide comme décrit dans l'exemple 1.

On introduit les aminoacides sous forme protégée sur les chaînes latérales si nécessaire, la fonction amine principale étant protégée par un groupement Fmoc. Les molécules utilisées pour ces synthèses sont selon la position :

- Trp<sup>6</sup> : Fmoc-Trp(Boc)-OH
- 15 Y<sup>5</sup> : Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH
- X<sup>4</sup> : Fmoc-DPhe-OH, Fmoc-D-pNO<sub>2</sub>Phe-OH, Fmoc-DThi-OH, Fmoc-L2,Nap-OH, Fmoc-DHomoPhe-OH
- His<sup>3</sup> : Fmoc-His(Trt)-OH
- Ala<sup>2</sup> : Fmoc-Ala-OH
- 20 Ala<sup>1</sup> : Ac-Nle-OH, Fmoc-Nle-OH dans le cas d'une protection terminale autre que la protection acétyle.

Dans ce cas, les protections terminales (R) seront introduites, après une étape de déprotection, par couplage, en utilisant les réactifs suivants : chlorure de benzène sulfonyle, chlorure de pyridine propionyle et chlorure de tosyle.

25 Les peptides de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leurs effets après que leur innocuité ait été confirmée par les tests de toxicité et de tolérance adéquats.

1. L'affinité des peptides du tableau pour le récepteur MC1-r a été démontrée  
30 *in vitro* sur une lignée mélanocytaire par la production d'AMPc.

La détermination de l'effet des peptides selon l'invention en comparaison avec l'alpha-MSH sur l'activation de l'adénylyl cyclase par des mélanocytes maintenus *in vitro* a été réalisée en utilisant une méthodologie notamment décrite dans Beavo J.A. *et al. Mol. Pharmacol.*, 6(6), 597-603, 1970 et dans Montague W. Cook J. R., *Biochem J.*, 122(1), 1971. On utilise des mélanocytes murins (lignée S91 Cloudman) capables de synthétiser des mélanines.

La production d'AMPc a été suivie par méthode EIA (Amersham Pharmacia Biotech, kit Biotrack réf RPN225) en suivant les recommandations du fournisseur. Nous avons déterminé le pourcentage de réponse induit par les diverses molécules criblées comparativement à l'alpha-MSH (100%). Toutes les conditions expérimentales ont été réalisées en double.

N° du composé selon l'exemple 3	Production d'AMPc (en % de $\alpha$ -MSH)
$\alpha$ -MSH	100
1	80
2	40
3	10
4	70
5	100
6	55
7	100
8	65
9	75
10	115
11	150
12	50
13	55
14	45

L'action du peptide n°1 et de l'alpha-MSH sur la production de tyrosinase a été démontrée *in vitro* sur des mélanocytes humains maintenus. La production de tyrosinase a été suivie sur la lignée M4Be par western-blotting à l'aide d'un anticorps anti tyrosinase humaine.

Après 24 heures de culture les cellules sont additionnées d'alpha-MSH ou du peptide n°1 à la concentration de  $10^{-7}$  M finale. 24 heures plus tard, les cellules sont décollées par grattage et lysées dans du tampon  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  50mM pH 6,8 + 1% Triton X100 + 1mM PMSF. Le taux de protéines des divers échantillons est déterminé par dosage à l'acide bicinconinique. Il est déposé 100  $\mu\text{g}$  d'échantillon par puits de gel d'électrophorèse à 15% d'acrylamide/bisacrylamide. Les échantillons sont mis à migrer 3 heures à 70 mA. Le transfert sur membrane de nitrocellulose (Schleicher & Schuell, réf Protan) est effectué une nuit à 10 V. La membrane est bloquée avec du tampon à pH 7,6 (200mM Tris; 1,37 M NaCl; 1M HCl) + 0,1% Tween + 5% de BSA, pendant 1 heure à 37°C. La révélation est effectuée dans un premier temps par un anticorps de chèvre anti-tyrosinase humaine (Santa Cruz, réf SC-7833) dilué au 1/1000ème à 4°C pendant une nuit. On incube ensuite avec un anticorps anti-immunoglobuline de chèvre couplé à la peroxydase (Sigma, réf A8919) dilué au 1/10000ème à température ambiante pendant 1 heure. La présence de tyrosinase est visualisée par chimioluminescence grâce à un kit de détection ECL (Amersham Pharmacia Biotech, réf. RPN2109) qui impressionne un film photographique (Amersham Pharmacia Biotech, réf. RPN2103K) rapporté à la figure 1/1.

2. Une étude en double aveugle des effets mélanostimulants par voie topique du peptide n° 1 du tableau a été menée chez l'homme.

Douze volontaires sains ayant donné leur consentement éclairé se sont appliqués, 2 fois par jour pendant 3 semaines, sur la face interne des avant-bras un gel du peptide n°1 à 10 ppm et son placebo. Les bras n'étant pas exposés au soleil, ils ont reçu une exposition solaire artificielle exactement calibrée de 0,6 D.E.M. (Dose Érythémateuse Minimale) une fois par jour du 16<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jour.

24h après le dernier traitement, une évaluation clinique des zones traitées a été faite en aveugle et l'intensité de coloration a été cotée selon une échelle d'indices à cinq niveaux. Un prélèvement biopsique a ensuite été réalisé afin de quantifier la mélanine produite et d'évaluer les conséquences ultra structurales du traitement.

La quantification de la mélanine épidermique a été réalisée sur des coupes histologiques par analyse d'image après marquage au  $\text{AgNO}_3$ . Seules les couches

actives de l'épiderme ont été analysées (du stratum germinativum au stratum spinosum) par le Quantimet Leica après numérisation (camera CCD Sony).

L'analyse ultra structurale des mélanocytes et mélanosomes a été réalisée en microscopie électronique. Les coupes fines ont été l'objet d'une technique de double  
5 contraste puis observée à des grossissements allant jusqu'à x12000 (Jeol 1200EX).

Par rapport au placebo, le peptide n°1 du tableau induit une augmentation statistiquement significative du brunissement de la peau (bronzage) de 54% ( $p < 0.05$ , test t de Student). L'observation clinique des zones traitées n'a fait apparaître aucun signe d'intolérance.

10 Par rapport au placebo, le peptide n°1 du tableau induit une augmentation statistiquement significative (+ 68%,  $p < 0.01$ ) de la quantité de mélanine dans l'épiderme des volontaires. L'analyse de variance selon le test de Fisher fait ressortir un effet produit très significatif avec un risque inférieur à 1%.

La comparaison des résultats individuels fait par ailleurs ressortir une  
15 excellente corrélation entre les deux méthodes.

L'analyse ultra structurale des mélanocytes fait ressortir une influence importante du traitement avec des cellules de grande taille, un noyau développé présentant peu d'hétérochromatine, des organites cellulaires très abondants et des dendrites chargés d'eumélanosomes. Tous ces signes témoignent d'une activité  
20 intense de biosynthèse de mélanine, parfaitement physiologique.

L'étude des mélanosomes dans les kératinocytes montre qu'ils s'accumulent naturellement au niveau apical du noyau cellulaire constituant un "parasol nucléaire" typique.

Le peptide n° 1 du tableau appliqué par voie topique se montre capable de  
25 stimuler significativement la mélanogénèse cutanée chez l'homme. Il est par ailleurs parfaitement toléré au niveau local.

3. L'activité anti-inflammatoire a été mise en évidence comme suit :

Au niveau de la peau, des agents irritants tels que les surfactants sont  
30 responsables de réactions inflammatoires caractérisées par l'expression extracellulaire de cytokines comme l'interleukine-1 alpha (IL-1 $\alpha$ ). Le modèle du kératinocyte en

culture stimulé au SDS a été utilisé pour apprécier le potentiel anti-inflammatoire du peptide n° 1 du tableau.

On met en culture des kératinocytes humains NCTC 2544 avec le peptide n° 1 du tableau à la concentration de  $10^{-6}$  M pendant 72h. Après rinçage, le SDS est introduit à la concentration de 85 mg/l et laissé en contact 24h.

On détermine les taux d'IL-1 $\alpha$  extracellulaires dans le surnageant par méthode ELISA (Immunotech, réf 0755) choisie pour l'absence d'interférence avec le SDS.

Effet du peptide n° 1 du tableau sur la libération de IL-1 $\alpha$  par les kératinocytes NCTC2544 stimulés au SDS :

	Témoins	Traités peptide n°1 à $10^{-6}$ M
Pg d'IL-1 $\alpha$ / $10^9$ cellules	38	22

10

Le peptide n°1 réduit d'environ 42% l'expression d'IL-1 $\alpha$  par les kératinocytes en culture stressés par du SDS.

4. On détermine l'effet du peptide n°1 du tableau sur l'érythème photo-induit *in vivo* chez l'homme.

Quatorze volontaires sains adultes des deux sexes, de phototypes de classes III & IV (clairs & intermédiaires) et d'Angle Typologique Individuel (ITA°) de 50 à 28° ont donné leur consentement éclairé à leur participation à l'étude.

Le traitement consiste en une application topique sur la face interne de l'avant bras 2 fois /jour pendant 2 semaines à raison de  $2\mu\text{l}/\text{cm}^2$  sur  $75\text{ cm}^2$ . Pendant l'étude, le bras est protégé de toute exposition solaire.

Le rayonnement solaire est donné par une lampe à arc xénon de 150 W et de spectre UVA & B allant de 290 à 390 nm. Six doses d'intensité lumineuse en progression géométrique de 25% sont appliquées sur les zones traitées au travers de guides de lumière liquides.

Les mesures colorimétriques sont faites au Chromamètre™ CR 300. La détermination des coordonnées de chromaticité (L ; a & b\*) se fait par rapport à une zone proche non irradiée. Un différentiel  $\Delta a^* > 2,5$  permet de définir avec précision la D.E.M.



24h après le dernier traitement, les zones traitées et témoins sont irradiées par des doses croissantes d'UV calculées pour encadrer la D.E.M. de chaque individu. Après 24 h et 72 h, on procède à l'évaluation de la zone irradiée par mesures colorimétriques.

- 5 Le critère d'évaluation est la D.E.M. : la plus faible dose d'UV A&B qui provoque un érythème.

On observe une élévation statistiquement significative de la D.E.M. avec le traitement au peptide n° 1 du tableau.

- 10 Evaluation de la D.E.M. après exposition aux UVA&B en J/cm<sup>2</sup> :

	Zone témoin	Zone traitée
24h après exposition	1,5	1,8*
72h après exposition	1,5	1,7

\*Valeur statistiquement significative (L.S.D. et test "t" en séries appariées, p<0.05)

- 15 L'application du peptide n°1 du tableau en gel par voie topique permet d'augmenter la résistance de la peau à l'apparition d'un érythème provoqué par une irradiation solaire excessive.

Il apparaît donc que les peptides de l'invention ont une activité anti-inflammatoire, anti-allergique et mélanotrope.

20

- Les peptides de l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à traiter les allergies notamment cutanées, les réactions inflammatoires et les troubles de la mélanogénèse. Ces médicaments trouvent ainsi leur emploi en thérapeutique notamment dans la prévention et/ou le traitement de la dermatite atopique, le psoriasis, le vitiligo, l'érythème et en particulier l'érythème photo induit, les alopecies inflammatoires, l'eczéma et l'asthme.
- 25

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, un peptide

selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques peuvent notamment être adaptées à une application locale sur la peau et les muqueuses.

Ainsi, ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un peptide selon l'invention, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiques convenables.

Les dits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique (patch) ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus son sel ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, aérosols liquides ou pulvérisés (sprays), gels, lotions et patchs.

Quelle que soit la voie, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,5 mg/kg, en une ou plusieurs prises.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un excipient pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou  
5 d'autres matières. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide ou fusion à chaud.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.  
10

Pour une administration parentérale, on peut utiliser des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.  
15

La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'un peptide selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.  
20

Une composition cosmétique comprenant un composé de formule (I) pouvant être administré par voie muqueuse ou topique fait également partie de l'invention ainsi que l'utilisation d'un composé de formule (I) pour la préparation d'un produit cosmétique ayant un effet mélanotrope.  
25

Selon un dernier aspect, l'invention a pour objet des compositions dermo-cosmétiques comprenant un peptide de formule (I) selon l'invention pour application topique pouvant prendre la forme de solutions, lotions, émulsions, aérosols liquides ou pulvérisés (sprays), gels ou de crèmes utilisables en particulier comme préparateur  
30 de la peau aux expositions solaires, accélérateur de bronzage recolorant des cheveux blancs, apaisant cutané, anti-érythémateux.

Il doit être entendu que les compositions pharmaceutiques, produits cosmétiques ou compositions dermocosmétiques objets de l'invention tels que décrits ci-dessus contenant des mélanges de peptides selon l'invention font également partie de l'invention.

5

5. Effet de la stimulation de cellules SAEC<sup>1</sup> de sujets normaux, ou de cellules polynucléaires neutrophiles et monocytes de patients atteints d'asthme sévère, cortico dépendants, par le peptide n° 1 comparé à la dexaméthasone :

**a) Cellules épithéliales :**

10

. SAEC (cellules épithéliales humaines primaires en culture) origine : petites bronches de sujets normaux,

. Expansion sur flasque, trypsinisation et mise en puits (plaque de 48 puits),

. A confluence, incubation 24 h. en puits,

15

. Non stimulé, + TNFalpha (25ng/ml) + peptide N° 1 du tableau de  $10^{-5}M$  à  $10^{-8}M$  + Dexaméthasone  $10^{-7}M$

. Récupération des surnageants, stock  $-20^{\circ}C$ ,

. Dosage de l'IL-8 par KIT ELISA.

L'effet de la stimulation de cellules SAEC par le peptide n° 1 est représenté à la figure 2 (NS = non stimulé, DEX = Dexaméthasone).

20

**b) 8 patients atteints d'asthme sévère, cortico dépendants :**

. Sang hépariné : 30 ml,

. Séparation sur gradient de Percoll (62-72%),

. Monocytes et neutrophiles >95% viabilité >99%,

25

. Cellules reprises et lavées dans RPMI,

.  $10^7$  cellules/ml, incubation 24 h en puits,

. Non stimulé, + peptide N° 1 du tableau de  $10^{-6}M$  à  $10^{-8}M$  + Dexaméthasone  $10^{-7}M$ ,

. Récupération des surnageants, stock  $-20^{\circ}C$ ,

30

. Dosage de l'IL-8 par KIT ELISA.

L'effet de la stimulation de monocytes cortico dépendants (CD) par le peptide n° 1 est représenté à la figure 3 (NS = non stimulé, DEX = Dexaméthasone).

L'effet de la stimulation de polynucléaires neutrophiles cortico dépendants (CD) par le peptide n° 1 est représenté à la figure 4 (NS = non stimulé, DEX = Dexaméthasone).

Ces résultats nous montrent que l'activité du peptide n° 1 du tableau est 10 fois supérieure à celle de la Dexaméthasone.

10

15

20

25

### Revendications

1. Peptide répondant à la formule (I)



5

dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur pouvant être choisi parmi un groupe acétyle, un groupe benzoyle, un groupe tosyle, un groupe benzène sulfonyle un groupe benzyloxycarbonyle ou un groupe pyridinepropionyle,

10

V représente un acide aminé naturel ou non, de configuration L, choisi parmi la norleucine, la norvaline et la 2-N-Me-norleucine.

15

X représente un acide aminé naturel ou non, de configuration L ou D, à caractère aromatique choisi parmi phénylalanine, 1-naphtylalanine, 2-naphtylalanine, phénylglycine, benzothiénylalanine, 4,4'-biphénylalanine, 3,3-diphénylalanine, homophénylalanine, indanylglycine, 4-méthylphénylalanine, thiénylalanine, p-nitro-phénylalanine, halogénophénylalanine où l'halogène peut être un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor en méta, ortho ou para du groupe phényle.

20

Y représente un acide aminé naturel de configuration L, à caractère basique choisi parmi l'arginine, la lysine ou l'ornithine, leurs énantiomères ou diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques,

les acides aminés Ala, His et Trp respectivement aux positions 2, 3 et 6 étant de configuration L.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que

25

R représente un groupe protecteur pouvant être choisi parmi un groupe acétyle, un groupe benzène sulfonyle ou un groupe pyridinepropionyle,

V représente un acide aminé naturel ou non de configuration L, choisi parmi la norleucine et la 2-N-Me-norleucine.

30

X représente un acide aminé naturel ou non, de configuration D ou L, à caractère aromatique choisi parmi phénylalanine, 2-naphtylalanine, homophénylalanine, thiénylalanine ou p-nitro-phénylalanine.

Y représente un acide aminé naturel de configuration L, à caractère basique choisi parmi arginine ou lysine, leurs énantiomères ou diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques.

Les acides aminés Ala, His et Trp respectivement aux positions 2, 3 et 6 étant  
5 de configuration L.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi

- Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>,
- Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Lys-Trp-NH<sub>2</sub>,
- 10 - Ac-Nle-Ala-His-DThi-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>,
- BzlSO<sub>2</sub>-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>,
- Tos-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>,
- BzlSO<sub>2</sub>-Nle-Ala-His-DPhe-Lys-Trp-NH<sub>2</sub>,
- BzlSO<sub>2</sub>-Nle-Ala-His-DpNO<sub>2</sub>Phe-Lys-Trp-NH<sub>2</sub>,
- 15 - BzlSO<sub>2</sub>-Nle-Ala-His-DThi-Lys-Trp-NH<sub>2</sub>,
- Ac-Nle-Ala-His-DThi-Lys-Trp-NH<sub>2</sub>,
- PyrProp-Nle-Ala-His-DpNO<sub>2</sub>Phe-Lys-Trp-NH<sub>2</sub>,
- PyrProp-Nle-Ala-His-DpNO<sub>2</sub>Phe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>,
- Ac-Nle-Ala-His-L2,Nap-Lys-Trp-NH<sub>2</sub>,
- 20 - Ac-MeNle-Ala-His-DhomoPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>,
- Ac-Nle-Ala-His-DhomoPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>,

leurs énantiomères ou diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques.

25 4. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on procède par synthèse sur support avec résine.

5. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé de formule (I) selon  
30 l'une quelconque des revendications 1 à 3.

6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en association avec tout excipient approprié.
- 5 7. Produit cosmétique pour administration muqueuse ou topique, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
8. Produit cosmétique à activité mélanotrope, caractérisé en ce qu'il comprend un  
10 composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
9. Produit cosmétique préparateur aux expositions solaires et accélérateur de bronzage de la peau, recolorant des cheveux blancs, apaisant cutané ou anti-érythémateux, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon  
15 l'une quelconque des revendications 1 à 3.
10. Composition dermocosmétique pour application topique pouvant prendre la forme d'une solution, d'une lotion, d'une émulsion, d'un aérosol liquide ou pulvérisé, d'un gel, ou d'une crème, caractérisé en ce qu'elle comprend un composé  
20 de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou traiter les allergies notamment cutanées, les réactions inflammatoires et les troubles  
25 de la mélanogénèse.
12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11, caractérisée en ce que le médicament est destiné à traiter la dermatite atopique, l'eczéma, le psoriasis, le vitiligo, l'érythème et en particulier l'érythème photo induit, les  
30 alopecies inflammatoires, ou l'asthme.



13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un produit cosmétique ayant un effet mélanotrope et anti-érythémateux.

5

10

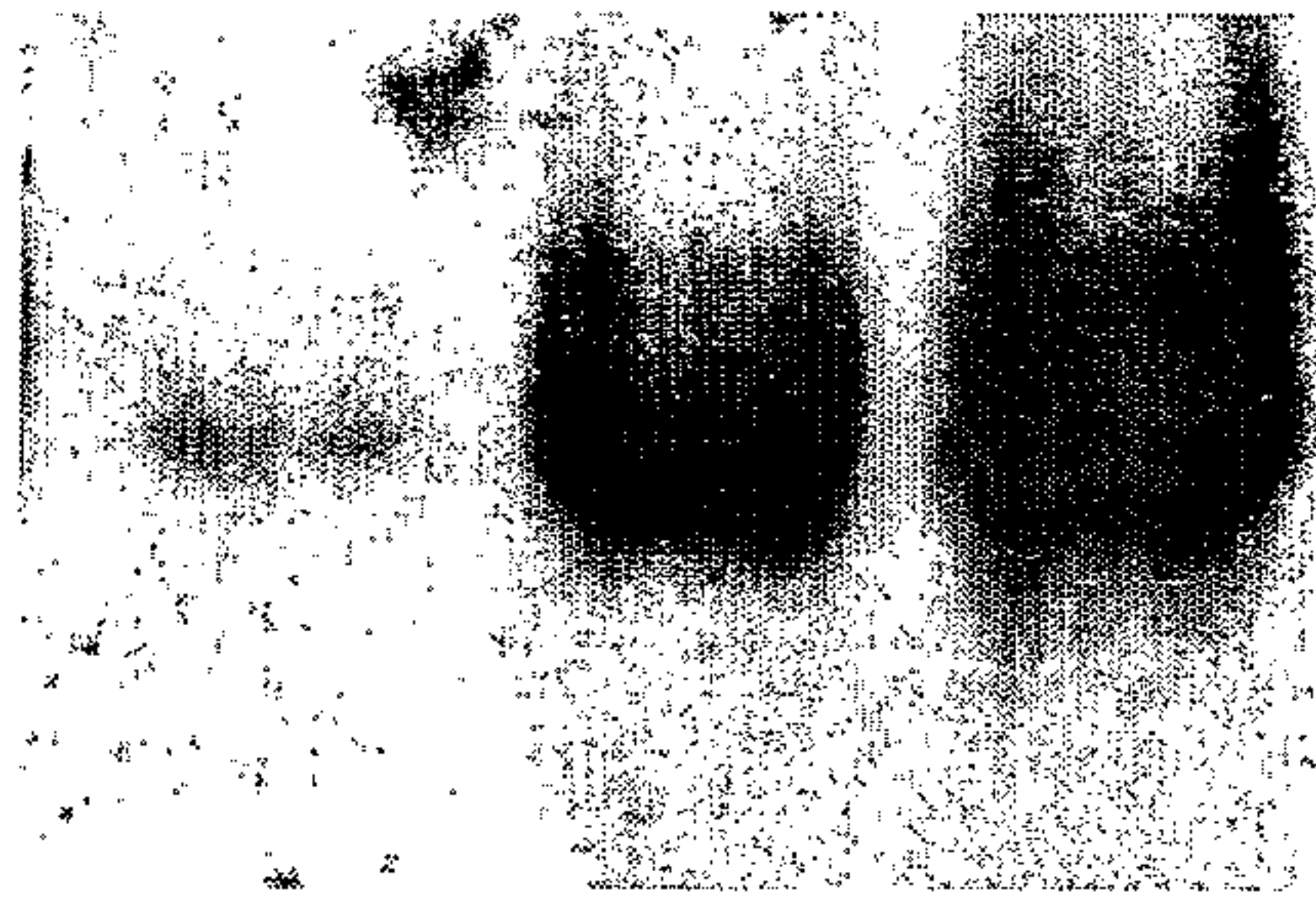
15

20

25

30

# FIGURE 1



Control  $\alpha$ -MSH Peptide 1

FIGURE 2

Effet du peptide n° 1 sur IL-8 libérée par SAEC

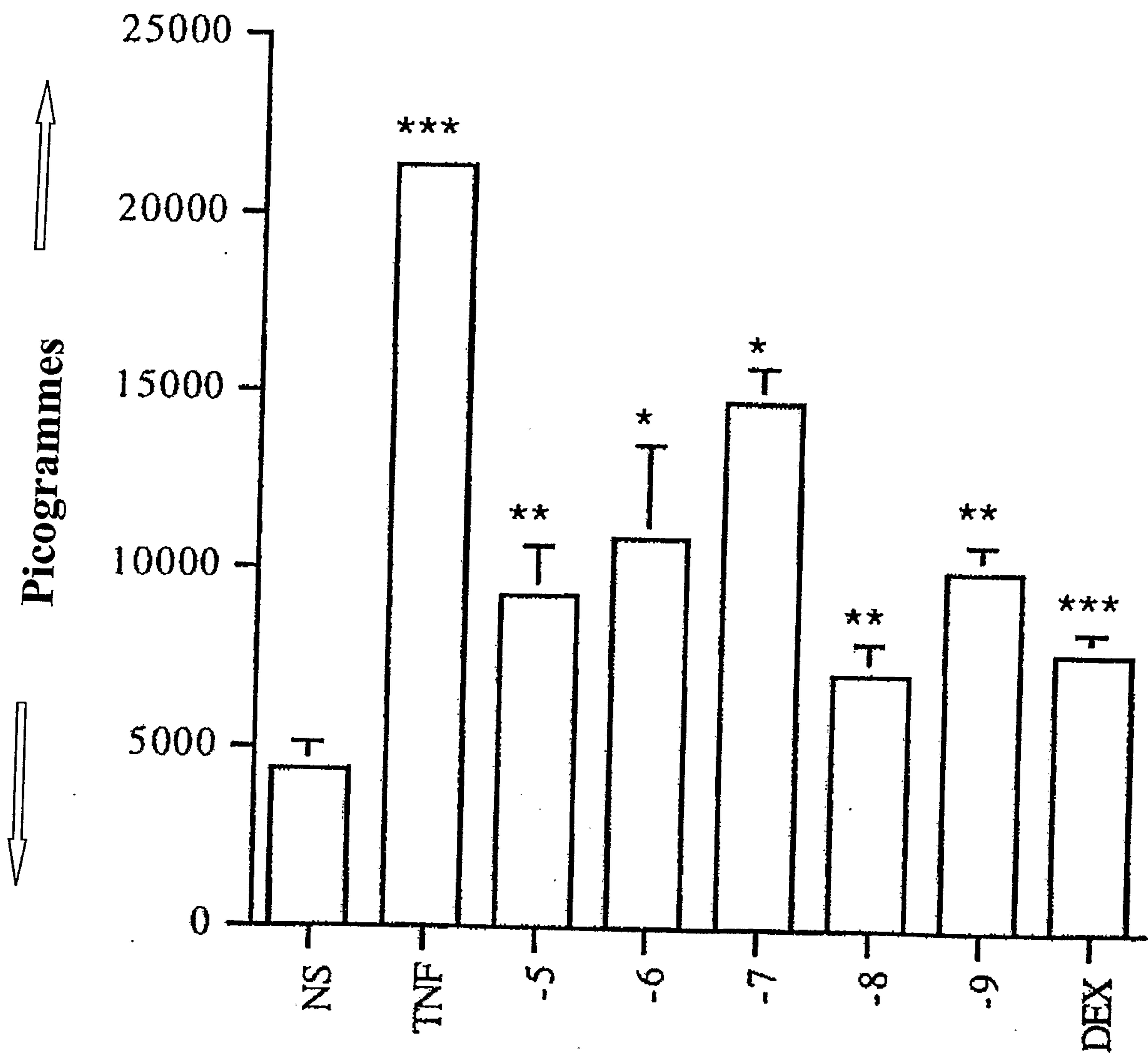


FIGURE 3

### Monocytes CD

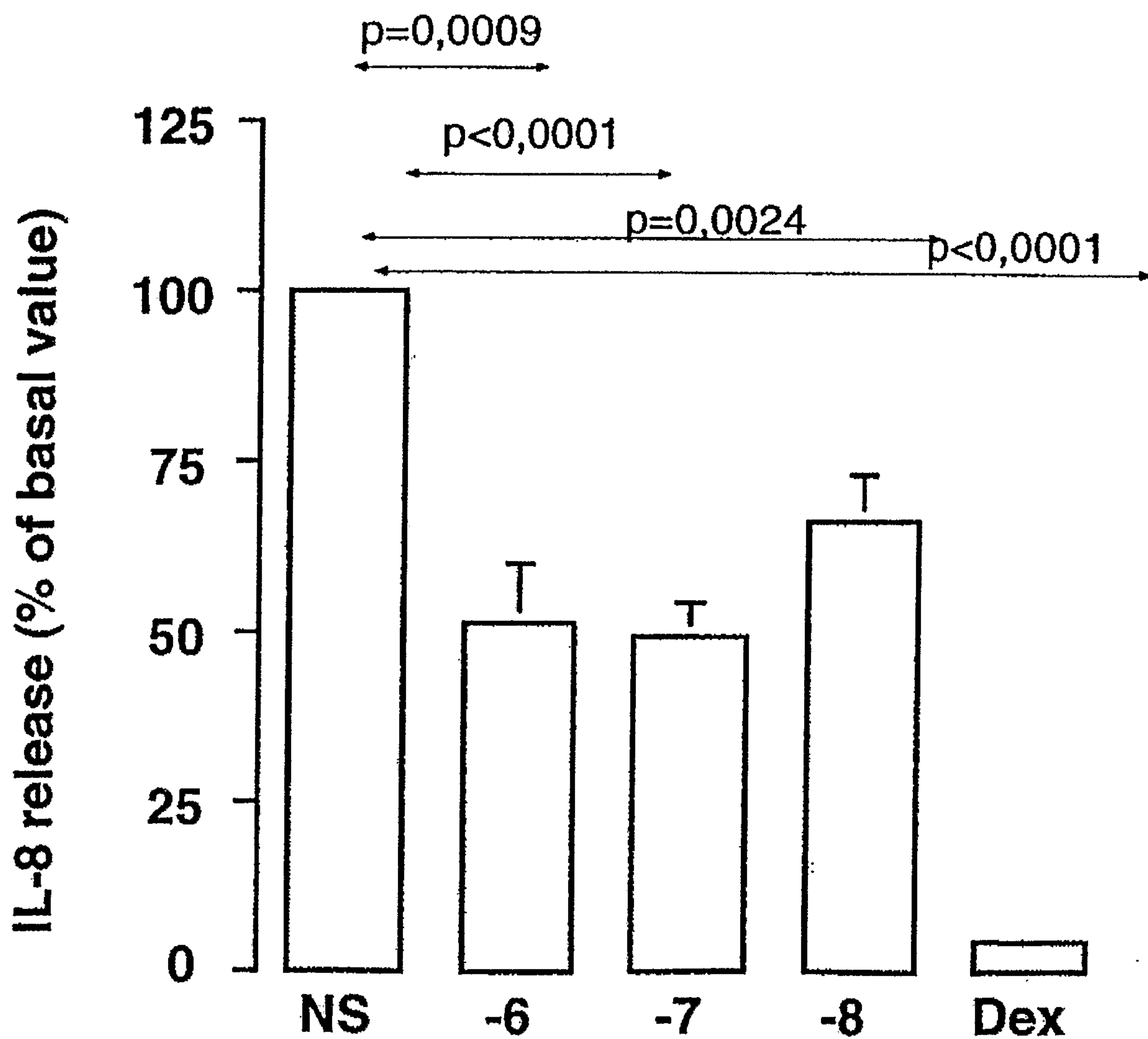
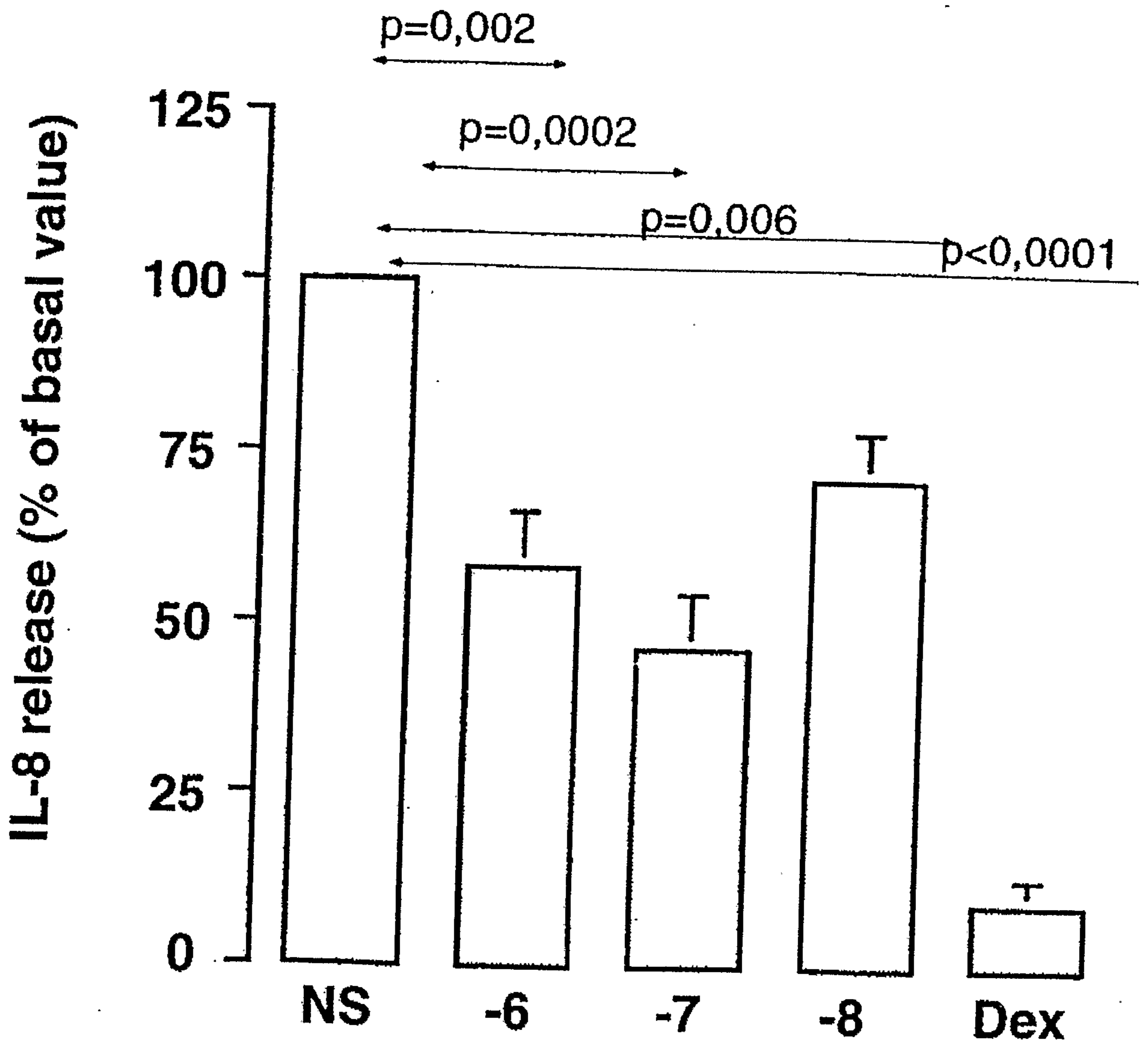
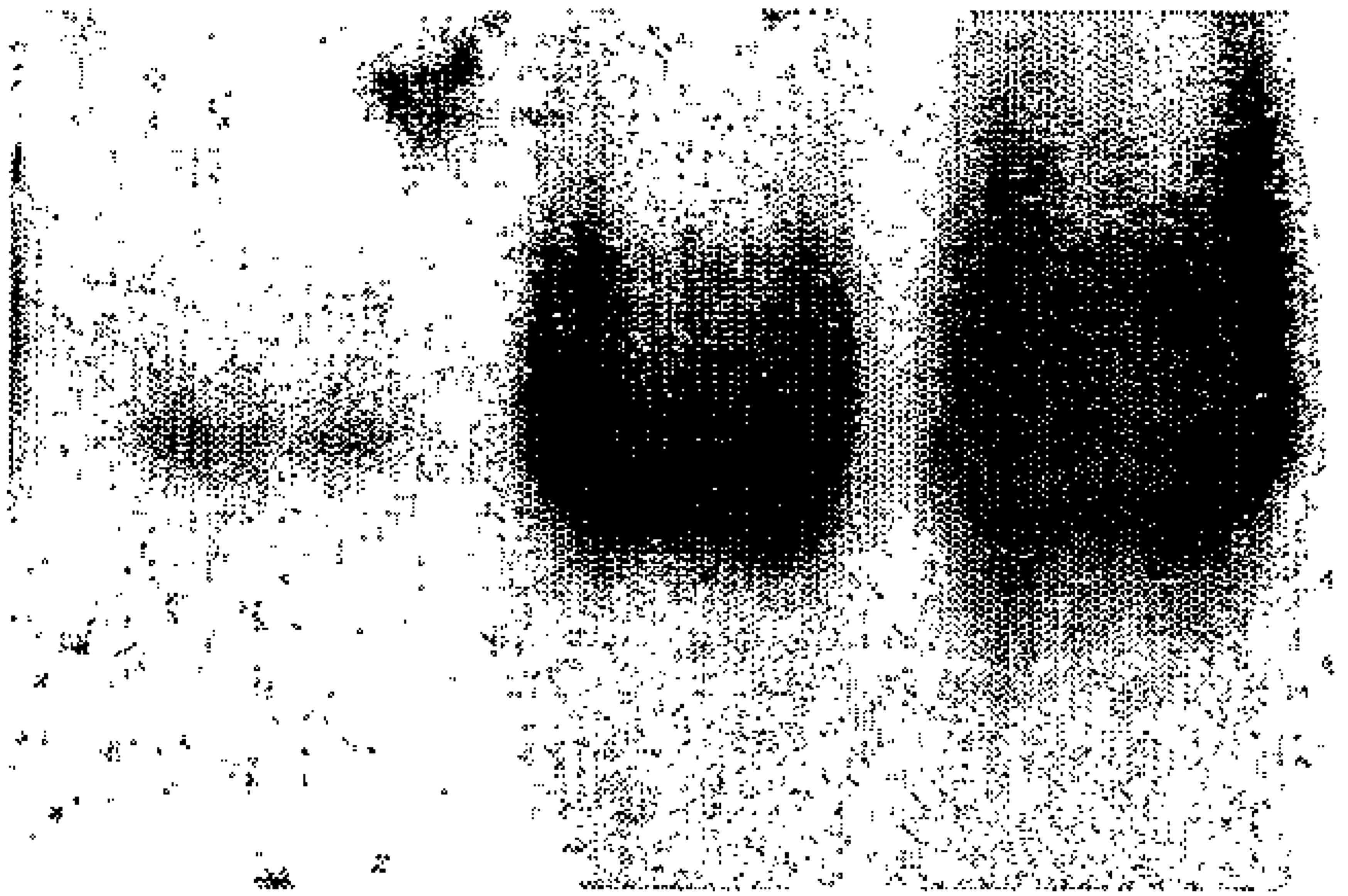


FIGURE 4

PMNs CD





**Control**

**α-MSH**

**Peptide 1**