

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 05.08.10.

30 Priorité : 11.05.04 FR 0405069.

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 26.11.10 Bulletin 10/47.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés : Division demandée le 05/08/10 bénéficiant de la date de dépôt du 22/10/04 de la demande initiale n° 04 11279.

71 Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) — FR et INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE — FR.

72 Inventeur(s) : MARTINEZ JEAN, VERDIE PASCAL, DUBS PASCALINE, PINEL ANNE-MARIE et SUBRA GILLES.

73 Titulaire(s) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS), INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE.

74 Mandataire(s) : CABINET REGIMBEAU.

54 CONJUGUES DIPEPTIDIQUES ANTAGONISTES DE L'ALPHA-MSH.

57 La présente invention concerne un conjugué dipeptidique de formule générale I suivante AA2-AA1-NH₂ dans laquelle A représente le radical correspondant à un acide monocarboxylique de formule générale II suivante HOOC-R dans laquelle R représente un radical aliphatique en C₁-C₂₄ linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe hydroxyle, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6 insaturations, et/ou pouvant comporter un groupe phényle ou l'acide lipoïque ou sa forme réduite l'acide dihydrolipoïque ou la N-lipoyl-lysine, AA1 et AA2 représentent des acides aminés identiques ou différents choisis dans le groupe constitué par Ala, Asn, Cys, Gln, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Asp, Glu, Arg, His, Lys, Orn, Dap, Dab les homoacides aminés correspondants et les béta-acides aminés correspondants sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques.



5 La présente invention concerne de nouveaux conjugués dipeptidiques antagonistes de l'alpha-MSH et leur utilisation en tant que médicament ou en tant que dépigmentant.

10 Les récepteurs de la mélanocortine appartiennent à la superfamille de sept récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G et ils stimulent la voie de la transduction du signal de l'AMPC (Cone et al. *Recent Prog. Horm. Res.* 1996, 51, pages 287-317). Le système

15 de la mélanocortine est impliqué dans de multiples voies physiologiques y compris la pigmentation, l'inflammation, la fonction érectile, le comportement alimentaire, l'homéostasie énergétique, l'homéostasie pondérale et la fonction des glandes exocrines. Les

20 ligands des agonistes endogènes pour ces récepteurs de la mélanocortine sont dérivés par modification post-traductionnelle du transcrit du gène de la proopiomélanocortine, qui lors du traitement différentiel entraîne la génération des hormones α , β

25 et γ stimulant les mélanocytes (MSH) et de la corticotrophine (ACTH). Les sous-types des récepteurs de la mélanocortine sont activés par tous les peptides de la mélanocortine endogène, à l'exception du récepteur de la mélanocortine MC₂ qui est uniquement

30 stimulé par la corticotrophine. La famille des récepteurs de la mélanocortine a aussi deux

antagonistes endogènes, l'agouti et la protéine apparentée à l'agouti (AGRP) (Lu et al. *Nature* 1994, 371, pages 799-802, Ollmann et al., *Science* 1997, pages 135-138, Shulter et al., *Genes Dev.* 1997, 11, pages 5 593-602) qui sont les seuls antagonistes connus existant à l'état naturel de ces récepteurs couplés à la protéine G découverts à ce jour. Ce sont des polypeptides de, respectivement, 132 et 49 résidus d'acides aminés. Les ligands des récepteurs de la 10 mélanocortine les mieux étudiés sont ceux des récepteurs MC₁ de la mélanocortine de la peau qui sont impliqués dans la pigmentation et la coloration du pelage des animaux (Hruby et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993, 680, pages 51-63 ; Lerner et al. *Nature* 1961, 15 pages 189, 176 ; Mountjoy, et al. *Science* 1992, 257, pages 1248-1251).

Le nonapeptide 153 N-6 (Jayawickreme et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269, pages 29846-29854) (H-Met-Pro-D-Phe-Arg-d-Trp-Phe-Lys-Pro-Val-NH₂ : Ki = 11 nM) est un 20 antagoniste de synthèse du récepteur MC₁. Toutefois, ce composé est de haut poids moléculaire et possède donc une activité thérapeutique ou cosmétique très limitée. En effet, sa taille le rend difficile à optimiser et sa biodisponibilité est limitée. De plus, il est cher et 25 difficile à préparer.

Le tripeptide D-Trp-Arg-Leu-NH₂ (Proc. Natl. Acad. Sci. (1995), 92, pages 2894 - 2898) a également une activité antagoniste. Toutefois, il contient le tryptophan qui est un acide aminé instable et peut donc poser des 30 problèmes de stabilité au stockage.

EP 1 174 437 décrit des di ou tripeptides comportant un groupe naphtyle et en particulier un groupe naphtylalanyle. Toutefois, la présence du groupe naphtyle augmente le prix de fabrication du produit.

5 Par ailleurs, dans certains pays comme le Japon, les peptides à base d'acide aminé non naturel ne peuvent être vendus pour des applications cosmétiques. En outre aucune activité de dipeptides n'est indiquée.

10 Les inventeurs ont découvert de façon surprenante que des dipeptides conjugués au niveau du C-terminal avec des acides carboxyliques ont une activité antagoniste de l'alpha MSH. Ces antagonistes ont un très faible poids moléculaire, sont donc faciles à optimiser, ont
15 une bonne biodisponibilité et sont très faciles à préparer.

La présente invention concerne donc un conjugué dipeptidique de formule générale I suivante :

20 $A-AA_2-AA_1-NH_2$

I

dans laquelle

A représente le radical correspondant à un acide monocarboxylique de formule générale II suivante :

25 $HOOC-R$

II

dans laquelle R représente

-un radical aliphatique en C_1-C_{24} linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe hydroxyle,

30 pouvant comporter une ou plusieurs insaturations,

avantageusement de 1 à 6 insaturations, et/ou pouvant comporter un groupe phényle

-ou l'acide lipoïque ou sa forme réduite l'acide dihydrolipoïque ou la N-lipoyl-lysine,

5 AA1 et AA2 représentent des acides aminés identiques ou différents choisis dans le groupe constitué par Ala, Asn, Cys, Gln, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val, Asp, Glu, Arg, His, Lys, Orn, Dap, Dab, les homoacides aminés
10 correspondants et les bêta-acides aminés correspondants,
sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques.

15 Les acides aminés dans le conjugué dipeptidique de formule (I) peuvent avoir une configuration D, L ou DL si cela n'est pas spécifié autrement.

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

25

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- Ala, l'Alanine,
- Asn, l'Asparagine,
- Cys, la Cystéine,
- 30 - Gln, la Glutamine,
- Gly, la Glycine,

- Ile, l'Isoleucine,
- Leu, la Leucine,
- Met, la Méthionine,
- Phe, la Phénylalanine, ou ses analogues, en
5 particulier un dérivé halogéné, en particulier la para-
fluoro-Phe, la Homo-Phe, la para-nitro-Phe ou la
phénylglycine,
- Pro, la Proline,
- Ser, la Sérine,
- 10 - Thr, la Thréonine,
- Trp, le Tryptophane,
- Tyr, la Tyrosine,
- Val, la Valine,
- Asp, l'Acide Aspartique,
- 15 - Glu, l'Acide Glutamique,
- Arg, l'Arginine,
- His, l'Histidine,
- Lys, la Lysine,
- Orn, l'Ornithine,
- 20 - Dap, l'Acide diaminopropionique,
- Dab, l'Acide diaminobutyrique.

Il est également précisé que les conjugués
dipeptidiques mentionnés ci-dessus et faisant l'objet
25 de la présente invention, sont obtenus sous la forme
terminale NH_2 (autrement dit présentant une fonction
amide).

Les dipeptides conjugués selon la présente invention
30 sont liés sous forme de sels ou d'esters à l'acide de
formule II. Les conjugaisons selon la présente

invention peuvent être effectués en faisant réagir la fonction acide de l'acide aminé avec la fonction acide de l'acide de formule II, ou même il est possible de mettre à profit la présence d'une fonction hydroxy sur l'acide de formule II.

La présente invention concerne l'ensemble de ces conjugaisons ainsi que les conjugués non fonctionnels. Les conjugaisons sont physiques ou chimique.

10 Avantageusement au moins un des acides aminés AA2 ou AA1, avantageusement les deux, représente un acide aminé basique, avantageusement choisi dans le groupe constitué par Arg, His, Dap, Dab, Orn ou Lys, avantageusement il s'agit de Arg.

15 De façon avantageuse AA2 représente un acide aminé basique avantageusement choisi dans le groupe constitué par Arg, His, Lys, Orn, Dap ou Dab, avantageusement il s'agit de Arg.

Avantageusement AA1 et/ou AA2 ne représentent pas Trp.

20 Avantageusement AA1 et/ou AA2 ne représentent pas Cys. Avantageusement au moins un des acides aminés AA1 ou AA2 est choisi dans le groupe constitué par Ser et Pro. Avantageusement AA1 représente Pro. Avantageusement AA2 représente Ser.

25 Avantageusement, l'acide de formule (II) est un acide gras polyinsaturé, c'est-à-dire comprenant de 1 à 6 insaturations. De manière encore plus avantageuse, il s'agit d'un acide oméga-3.

Parmi ces acides oméga-3 on peut notamment citer l'acide α -linolénique, l'acide cervonique, l'acide timnodonique et l'acide pinolénique. Les acides

cervonique, timnodonique et pinolénique sont également connus sous les dénominations respectives d'acide 4,7,10,13,16,19-docosahexaénoïque (DHA), d'acide 5,8,11,14,17-eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide
 5 5,9,12- octodécatriénoïque.

Lorsque A représente un radical d'acide monocarboxylique de formule générale (II), il peut être avantageusement choisi parmi l'acide acétique, l'acide myristique, l'acide palmitique, les acides
 10 hydroxydécénoïques et décénoïques et notamment, l'acide trans-10-hydroxy- Δ^2 -décénoïque et l'acide trans-oxo-9-decene-2-oïque.

Avantageusement, l'acide de formule (II) est un acide choisi parmi l'acide lipoïque (Lip) ou sa forme réduite
 15 l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou l'acide phénylbutyrique (Pbu).

De façon avantageuse, A représente le radical correspondant à l'acide palmitique (Palm).

20

Parmi les conjugués dipeptidiques de l'invention on peut citer les conjugués dipeptidiques choisis dans le groupe constitué par

- a) A-Arg-His-NH₂,
- 25 b) A-Arg-Arg-NH₂,
- c) A-Arg-Pro-NH₂.
- d) A-Arg-Lys-NH₂,
- e) A-Ser-Pro-NH₂.
- f) A-DPhe-Arg-NH₂.

30 dans lesquelles A à la définition indiquée ci-dessus.

Parmi les conjugués dipeptidiques de l'invention on peut citer les conjugués dipeptidiques choisis dans le groupe constitué par

- 39) Palm-Arg-His-NH₂,
- 5 41) Palm-Arg-Arg-NH₂,
- 49) Palm-Arg-Pro-NH₂,
- 50) Palm-Arg-Lys-NH₂,
- 125) Palm-Ser-Pro-NH₂.
- 269) Palm-DPhe-Arg-NH₂,
- 10 362) Pbu-DPhe-Arg-NH₂,
- 363) Lip-DPhe-Arg-NH₂.

Les conjugués dipeptidiques objet de la présente invention, peuvent être obtenus soit avantageusement
15 par synthèse chimique classique, soit par synthèse enzymatique, selon des procédés quelconques connus de l'homme du métier.

La présente invention concerne en outre une composition
20 cosmétique, dermatologique ou pharmaceutique ou un complément alimentaire comprenant un conjugué dipeptidique selon la présente invention et éventuellement un excipient cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

25

Les conjugués dipeptidiques peuvent être administrés pour leur utilisation cosmétique ou pharmaceutique par voie topique. Ils peuvent aussi être utilisés dans des compléments alimentaires, autrement dit dans le domaine
30 nutraceutique par voie orale.

Les conjugués dipeptidiques selon l'invention sont préférentiellement administrés, par voie topique.

La composition cosmétique, pharmaceutique ou
5 dermatologique selon la présente invention destinée à une administration par voie topique pourra se présenter sous les formes qui sont habituellement connues pour ce type d'administration, c'est à dire notamment les lotions, les mousses, les gels, les dispersions, les
10 sprays, les sérums, les masques, les laits corporels, les pommades, les solutions, les émulsions, les gels, ou les crèmes par exemple, avec des excipients permettant notamment une pénétration cutanée afin d'améliorer les propriétés et l'accessibilité du
15 principe actif. Ces compositions contiennent généralement outre le conjugué dipeptidique selon la présente invention, un milieu physiologiquement acceptable, en général à base d'eau ou de solvant, par exemple des alcools, des éthers ou des glycols. Elles
20 peuvent également contenir des agents tensioactifs, des conservateurs, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants, d'autres principes actifs conduisant à un effet complémentaire ou éventuellement synergique, des oligo-éléments, des
25 huiles essentielles, des parfums, des colorants, du collagène, des filtres chimiques ou minéraux, des agents hydratants ou des eaux thermales.

Dans la composition selon la présente invention, le
30 conjugué dipeptidique selon l'invention peut être

présent à une concentration comprise entre 10^{-8} M et 10^{-3} M, avantageusement comprise entre 10^{-7} M et 10^{-5} M.

La présente invention concerne de plus un conjugué
5 dipeptidique selon la présente invention ou une
composition pharmaceutique selon la présente invention
pour son utilisation en tant que médicament,
avantageusement destiné à prévenir, améliorer ou
traiter les anormalités immunitaires,
10 l'immunodéficience, réguler le poids du corps en
contrôlant l'appétit, traiter les désordres du système
nerveux central, réguler la satiété, traiter l'anorexie
ou certains cancers cutanés.

15 La présente invention concerne en outre l'utilisation
d'une composition cosmétique selon la présente
invention en tant que dépigmentant, pour éclaircir ou
blanchir l'épiderme, éliminer les tâches de la peau, en
particulier de vieillesse ou de rousseur, ou prévenir
20 la pigmentation de l'épiderme.

Enfin, la présente invention concerne un procédé de
traitement cosmétique pour éclaircir, dépigmenter ou
blanchir l'épiderme, éliminer les tâches de la peau, en
25 particulier de vieillesse ou de rousseur, ou prévenir
la pigmentation de l'épiderme comprenant l'application
sur la peau d'une composition cosmétique selon la
présente invention.

30 Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif non
limitatif.

Exemple 1 : Préparation de 361 dipeptides selon l'invention

5

Une banque de dipeptides acylés de 361 membres a été synthétisée en utilisant des Lanternes SynPhase™ et une stratégie "split and pool" (séparation et groupage) de marquage de couleur tel que décrit dans l'article de
10 Feliu et al. (*J. Comb. Chem.*, 2003, 5, pages 256-361). Ainsi, ces 361 composés ont été synthétisés sur des Lanternes SynPhase™ de série D avec de la résine Rink amide PS en utilisant la stratégie standard de synthèse Fmoc (9-fluorényl-méthoxycarbonyl) en phase solide
15 utilisant un format d'arrangement Multipin 96. Les blocs constitutifs AA1 et AA2 ont été choisis dans un ensemble chimique de 19 acides aminés D et L comprenant plusieurs types de chaînes latérales (alkyle, aromatiques, acides, volumineuses, basiques) pour
20 produire $19 \times 19 = 361$ combinaisons.

Les produits chimiques utilisés sont les suivants :

Les acides aminés protégés à l'extrémité N-terminale par un groupe α -Fmoc, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-D-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH,
25 Fmoc-D-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-D-Phe-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-D-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Asn(trt)-OH, ont été achetés chez SENN chemicals
30 et chez Advanced Chemtech.

L'agent de couplage, le HBTU (hexafluorophosphate de 2-(1-H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyl-uronium), a été acheté chez SENN chemicals.

Le N,N-diméthylformamide (DMF), le dichlorométhane, le méthanol, l'acétonitrile, l'éther éthylique, l'acide trifluoroacétique (TFA), la pipéridine ont été achetés chez Riedel-de Haën, Carlo Erba ou Acros organics et utilisés sans purification.

La N,N-diisopropyléthylamine (DIEA), le triisopropylsilane, l'acide palmitique ont été achetés chez Aldrich ou Avocado. Tous les réactifs et produits chimiques étaient de qualité analytique et ils ont été utilisés sans autre purification.

Les Lanternes Polystyrene Rink amide Synphase de la série D ont été fournies par Mimotopes, Pty.

Le procédé standard de fabrication de ces dipeptides comportent les étapes suivantes :

1- Protocole standard de déprotection Fmoc

Les étapes de la déprotection Fmoc ont été réalisées en immergeant les lanternes immobilisées sur un support de 96 tiges dans un mélange de diméthylsulfoxyde (DMF)/pipéridine (80/20, v/v) pendant 30 minutes. Des récipients rectangulaires en polypropylène de la même taille qu'une plaque standard à 96 puits, ont été utilisés. L'excès de solution de déprotection a été simplement éliminé en agitant vigoureusement le support des tiges.

2- Protocole standard de lavage

Après l'étape de couplage ou de déprotection, des étapes de lavage ont été réalisées en plongeant

successivement les lanternes arrangées selon un format Multipin dans des récipients en polypropylène contenant du DMF (3 x 5 min), du méthanol (2 x 5 min) et du dichlorométhane (DCM) (1 x 5 min), successivement. Les lanternes ont été séchées à l'air pendant 5 min sous une hotte à vapeurs après le dernier lavage avec du DCM.

3- Protocole standard de couplage

Des solutions 0,4 M de chaque acide aminé Fmoc, de HBTU et de DIEA ont été préparées dans du DMF et maintenues à 4°C pendant toute la synthèse. 200 µl de solution d'acide aminé ont été distribués dans des plaques à 96 puits profonds. 200 µl de solution de DIEA et 200 µl de solution de HBTU ont été ajoutés ensuite et finalement, le support des tiges portant les lanternes a été adapté à la plaque à puits profonds pendant 2 heures.

4- Clivage

500 µl de solution de TFA/eau/triisopropylsilane (95/2,5/2,5, v/v/v) ont été distribués dans des tubes individuels en polypropylène arrangés dans les plaques Micronic à 96 puits. Le clivage a été réalisé pendant 3 heures. Le cocktail de clivage a été concentré directement à partir des plaques en utilisant une centrifugeuse sous vide Jouan RC1010. Les composés ont été précipités avec de l'éther diéthylique sec, centrifugés et décantés un par un. Les opérations de précipitation, de centrifugation et de décantation ont été répétées deux fois. 500 µl d'acétonitrile/eau (50/50, v/v) contenant 0,1 % de TFA ont été distribués dans chaque tube pour solubiliser les échantillons. Les échantillons ont été ensuite congelés à -80°C et lyophilisés. Cette opération a été répétée deux fois

pour éliminer complètement le groupe épurateur triisopropylsilane.

5-Préparation et analyse des échantillons

Les banques complètes et les peptides simples re-synthétisés ont été analysés par CLHP en phase inverse et CL/SM. 500 µl d'acétonitrile/eau (50/50, v/v) contenant 0,1 % de TFA ont été distribués sur les composés lyophilisés. 10 µl de chaque tube ont été prélevés pour l'analyse de CLHP et de CL/SM ESI+.

10 Les analyses de CLHP ont été réalisées sur un système de CLHP Waters Alliance 2690 et un détecteur à barrette de photodiodes Waters 996 et une colonne C18 Merck Chromolith Speed ROD de 50 x 4,6 mm. Un débit de 5 ml/min et un gradient de 100 % de B à 100 % de C sur 15 3 min ont été utilisés (Eluant B, eau/0,1 % de TFA ; Eluant C, acétonitrile/0,1 % de TFA). Les estimations de la pureté sont basées sur le pourcentage de surface des pics détectés à 214 nm.

Le système de CL/SM était constitué d'une CLHP Waters 20 Alliance 2690 couplée à un spectromètre Micromass Platform II (mode ionisation par électronébulisation, ESI+). Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant une colonne Waters Symmetry C18, 3,5 µm, 2,1 x 30 mm. Un débit de 600 µl/min et un gradient de 25 100 % de B à 100 % de C sur 3 min ont été utilisés (Eluant B, eau/0,1 % de TFA ; Eluant C, acétonitrile/0,1 % de TFA).

Les spectres de masse par électronébulisation ionique positive ont été acquis à un débit de solvant de 30 100 ml/min. De l'azote a été utilisé à la fois pour le gaz nébulisant et pour le gaz séchant. Les données ont

été acquises en mode lecture de m/z 400 à 1400 dans des intervalles de $0,1^{-\text{s}}$; 10 lectures ont été additionnées pour produire le spectre final.

Les poids moléculaires de tous les composés ont été
 5 calculés en utilisant des masses mono-isotopiques
 (C = 12,000, H = 1,007, N = 14,003, O = 15,994,
 S = 31,972).

Les résultats des analyses sont présentés dans le
 10 Tableau 1 suivant.

Tableau 1 : Résultats analytiques de la banque de Palm-dipeptides

No de conjugué dipeptidique selon l'invention	Séquence			%	Poids Moléculaire
	A	AA2	AA1		
1	Palm His	His	NH ₂	97	529,3
2	Palm His	Phe	NH ₂	100	539,4
3	Palm His	Arg	NH ₂	100	548,4
4	Palm His	Trp	NH ₂	89	578,4
5	Palm His	Glu	NH ₂	100	521,3
6	Palm His	Ala	NH ₂	100	463,3
7	Palm His	Ser	NH ₂	100	479,3
8	Palm His	Leu	NH ₂	100	505,4
9	Palm His	Tyr	NH ₂	100	555,3
10	Palm His	Gly	NH ₂	96	449,3
11	Palm His	Pro	NH ₂	100	489,3
12	Palm His	Lys	NH ₂	100	520,4
13	Palm His	Asn	NH ₂	100	506,3
14	Palm His	Met	NH ₂	88	523,3
15	Palm His	DPhe	NH ₂	81	539,4
16	Palm His	DTrp	NH ₂	88	578,4
17	Palm His	DArg	NH ₂	100	548,4
18	Palm His	DHis	NH ₂	97	529,3
19	Palm His	DAla	NH ₂	88	463,3
20	Palm Phe	His	NH ₂	100	539,4

21	Palm Phe Phe NH ₂		
22	Palm Phe Arg NH ₂	100	558,4
23	Palm Phe Trp NH ₂	100	588,4
24	Palm Phe Glu NH ₂	100	531,3
25	Palm Phe Ala NH ₂	100	473,3
26	Palm Phe Ser NH ₂	100	489,3
27	Palm Phe Leu NH ₂		
28	Palm Phe Tyr NH ₂	100	565,4
29	Palm Phe Gly NH ₂	100	459,3
30	Palm Phe Pro NH ₂	23	499,35
31	Palm Phe Lys NH ₂	100	530,4
32	Palm Phe Asn NH ₂	80	516,3
33	Palm Phe Met NH ₂	100	533,3
34	Palm Phe DPheNH ₂	100	549,4
35	Palm Phe DTrpNH ₂		
36	Palm Phe DArgNH ₂	100	558,4
37	Palm Phe DHisNH ₂	96	539,4
38	Palm Phe DAlaNH ₂	100	473,3
39	Palm Arg His NH ₂	94	548,4
40	Palm Arg Phe NH ₂	100	558,4
41	Palm Arg Arg NH ₂	100	567,4
42	Palm Arg Trp NH ₂	95	597,4
43	Palm Arg Glu NH ₂	100	540,4
44	Palm Arg Ala NH ₂	94	482,4
45	Palm Arg Ser NH ₂	100	498,4
46	Palm Arg Leu NH ₂	100	524,4
47	Palm Arg Tyr NH ₂	93	574,4
48	Palm Arg Gly NH ₂	100	468,3
49	Palm Arg Pro NH ₂	87	508,4
50	Palm Arg Lys NH ₂	100	539,4
51	Palm Arg Asn NH ₂	91	525,4
52	Palm Arg Met NH ₂	100	542,4
53	Palm Arg DPheNH ₂	100	558,4
54	Palm Arg DTrpNH ₂	60	597,4
55	Palm Arg DArgNH ₂	100	567,4
56	Palm Arg DHisNH ₂	100	548,4
57	Palm Arg DAlaNH ₂	100	482,4
58	Palm Trp His NH ₂	93	578,4
59	Palm Trp Phe NH ₂	100	588,4
60	Palm Trp Arg NH ₂	100	597,4
61	Palm Trp Trp NH ₂		
62	Palm Trp Glu NH ₂	87	570,3
63	Palm Trp Ala NH ₂	89	512,3
64	Palm Trp Ser NH ₂	89	528,3

65	Palm Trp Leu NH ₂		
66	Palm Trp Tyr NH ₂	90	604,4
67	Palm Trp Gly NH ₂	90	498,3
68	Palm Trp Pro NH ₂	100	538,4
69	Palm Trp Lys NH ₂	99	569,4
70	Palm Trp Asn NH ₂	95	555,3
71	Palm Trp Met NH ₂	89	572,3
72	Palm Trp DPheNH ₂		
73	Palm Trp DTrpNH ₂	76	627,4
74	Palm Trp DArgNH ₂	93	597,4
75	Palm Trp DHisNH ₂	79	578,4
76	Palm Trp DAlaNH ₂	100	512,3
77	Palm Glu His NH ₂	94	521,3
78	Palm Glu Phe NH ₂	100	531,3
79	Palm Glu Arg NH ₂	100	540,4
80	Palm Glu Trp NH ₂	82	570,3
81	Palm Glu Glu NH ₂	100	513,3
82	Palm Glu Ala NH ₂	100	455,3
83	Palm Glu Ser NH ₂	100	471,3
84	Palm Glu Leu NH ₂	100	497,4
85	Palm Glu Tyr NH ₂	100	547,3
86	Palm Glu Gly NH ₂	100	441,3
87	Palm Glu Pro NH ₂	10	481,32
88	Palm Glu Lys NH ₂	100	512,4
89	Palm Glu Asn NH ₂	7	498,31
90	Palm Glu Met NH ₂	100	515,3
91	Palm Glu DPheNH ₂	100	531,3
92	Palm Glu DTrpNH ₂		
93	Palm Glu DArgNH ₂	100	540,4
94	Palm Glu DHisNH ₂	100	521,3
95	Palm Glu DAlaNH ₂	100	455,3
96	Palm Ala His NH ₂	97	463,3
97	Palm Ala Phe NH ₂	94	473,3
98	Palm Ala Arg NH ₂	100	482,4
99	Palm Ala Trp NH ₂	98	512,3
100	Palm Ala Glu NH ₂	100	455,3
101	Palm Ala Ala NH ₂	100	397,3
102	Palm Ala Ser NH ₂	100	413,3
103	Palm Ala Leu NH ₂	100	439,3
104	Palm Ala Tyr NH ₂	100	489,3
105	Palm Ala Gly NH ₂	100	383,3
106	Palm Ala Pro NH ₂	100	423,3
107	Palm Ala Lys NH ₂	100	454,4
108	Palm Ala Asn NH ₂	100	440,3

109	Palm Ala Met NH ₂	100	457,3
110	Palm Ala DPheNH ₂	100	473,3
111	Palm Ala DTrpNH ₂	96	512,3
112	Palm Ala DArgNH ₂	100	482,4
113	Palm Ala DHisNH ₂	84	463,3
114	Palm Ala DAlaNH ₂	100	397,3
115	Palm Ser His NH ₂	95	479,3
116	Palm Ser Phe NH ₂	100	489,3
117	Palm Ser Arg NH ₂	100	498,4
118	Palm Ser Trp NH ₂	96	528,3
119	Palm Ser Glu NH ₂	100	471,3
120	Palm Ser Ala NH ₂	100	413,3
121	Palm Ser Ser NH ₂	100	429,3
122	Palm Ser Leu NH ₂	100	455,3
123	Palm Ser Tyr NH ₂	97	505,3
124	Palm Ser Gly NH ₂	100	399,3
125	Palm Ser Pro NH ₂	100	439,3
126	Palm Ser Lys NH ₂	100	470,4
127	Palm Ser Asn NH ₂	32	456,3
128	Palm Ser Met NH ₂	50	473,3
129	Palm Ser DPheNH ₂	100	489,3
130	Palm Ser DTrpNH ₂	93	528,3
131	Palm Ser DArgNH ₂	0	498,4
132	Palm Ser DHisNH ₂	91	479,3
133	Palm Ser DAlaNH ₂	100	413,3
134	Palm Leu His NH ₂	92	505,4
135	Palm Leu Phe NH ₂	100	515,4
136	Palm Leu Arg NH ₂	100	524,4
137	Palm Leu Trp NH ₂	100	554,4
138	Palm Leu Glu NH ₂	100	497,4
139	Palm Leu Ala NH ₂	100	439,3
140	Palm Leu Ser NH ₂	100	455,3
141	Palm Leu Leu NH ₂	100	481,4
142	Palm Leu Tyr NH ₂	100	531,4
143	Palm Leu Gly NH ₂	100	425,3
144	Palm Leu Pro NH ₂		
145	Palm Leu Lys NH ₂	100	496,4
146	Palm Leu Asn NH ₂	15	482,4
147	Palm Leu Met NH ₂	100	499,3
148	Palm Leu DPheNH ₂	100	515,4
149	Palm Leu DTrpNH ₂	87	554,4
150	Palm Leu DArgNH ₂	100	524,4
151	Palm Leu DHisNH ₂	86	505,4
152	Palm Leu DAlaNH ₂	100	439,3

153	Palm Tyr His NH ₂	96	555,3
154	Palm Tyr Phe NH ₂	—	—
155	Palm Tyr Arg NH ₂	87	574,4
156	Palm Tyr Trp NH ₂	78	604,4
157	Palm Tyr Glu NH ₂	100	547,3
158	Palm Tyr Ala NH ₂	100	489,3
159	Palm Tyr Ser NH ₂	100	505,3
160	Palm Tyr Leu NH ₂	100	531,4
161	Palm Tyr Tyr NH ₂	98	581,4
162	Palm Tyr Gly NH ₂	100	475,3
163	Palm Tyr Pro NH ₂	93	515,3
164	Palm Tyr Lys NH ₂	100	546,4
165	Palm Tyr Asn NH ₂	100	532,3
166	Palm Tyr Met NH ₂	—	—
167	Palm Tyr DPheNH ₂	87	565,4
168	Palm Tyr DTrpNH ₂	—	—
169	Palm Tyr DArgNH ₂	90	574,4
170	Palm Tyr DHisNH ₂	92	555,3
171	Palm Tyr DAlaNH ₂	100	489,3
172	Palm Gly His NH ₂	81	449,3
173	Palm Gly Phe NH ₂	100	459,3
174	Palm Gly Arg NH ₂	100	468,3
175	Palm Gly Trp NH ₂	95	498,3
176	Palm Gly Glu NH ₂	100	441,3
177	Palm Gly Ala NH ₂	100	383,3
178	Palm Gly Ser NH ₂	100	399,3
179	Palm Gly Leu NH ₂	—	—
180	Palm Gly Tyr NH ₂	100	475,3
181	Palm Gly Gly NH ₂	100	369,3
182	Palm Gly Pro NH ₂	100	409,3
183	Palm Gly Lys NH ₂	81	440,3
184	Palm Gly Asn NH ₂	57	426,3
185	Palm Gly Met NH ₂	100	443,3
186	Palm Gly DPheNH ₂	100	459,3
187	Palm Gly DTrpNH ₂	68	498,3
188	Palm Gly DArgNH ₂	100	468,3
189	Palm Gly DHisNH ₂	90	449,3
190	Palm Gly DAlaNH ₂	100	383,3
191	Palm Pro His NH ₂	97	489,34
192	Palm Pro Phe NH ₂	97	499,35
193	Palm Pro Arg NH ₂	—	—
194	Palm Pro Trp NH ₂	—	—
195	Palm Pro Glu NH ₂	—	—
196	Palm Pro Ala NH ₂	—	—

197	Palm Pro Ser NH ₂	99	439,31
198	Palm Pro Leu NH ₂	72	465,36
199	Palm Pro Tyr NH ₂	98	515,34
200	Palm Pro Gly NH ₂	24	409,30
201	Palm Pro Pro NH ₂	78	449,33
202	Palm Pro Lys NH ₂	93	480,37
203	Palm Pro Asn NH ₂	97	466,32
204	Palm Pro Met NH ₂	97	483,32
205	Palm Pro DPheNH ₂	22	499,35
206	Palm Pro DTrpNH ₂	96	538,36
207	Palm Pro DArgNH ₂	37	508,38
208	Palm Pro DHisNH ₂	73	489,34
209	Palm Pro DAlaNH ₂	59	423,32
210	Palm Lys His NH ₂	92	520,38
211	Palm Lys Phe NH ₂	—	—
212	Palm Lys Arg NH ₂	73	539,42
213	Palm Lys Trp NH ₂	92	569,40
214	Palm Lys Glu NH ₂	90	512,36
215	Palm Lys Ala NH ₂	87	454,36
216	Palm Lys Ser NH ₂	86	470,35
217	Palm Lys Leu NH ₂	80	496,40
218	Palm Lys Tyr NH ₂	97	546,38
219	Palm Lys Gly NH ₂	89	440,34
220	Palm Lys Pro NH ₂	21	480,37
221	Palm Lys Lys NH ₂	96	511,41
222	Palm Lys Asn NH ₂	—	—
223	Palm Lys Met NH ₂	89	514,36
224	Palm Lys DPheNH ₂	95	530,39
225	Palm Lys DTrpNH ₂	92	569,40
226	Palm Lys DArgNH ₂	94	539,42
227	Palm Lys DHisNH ₂	94	520,38
228	Palm Lys DAlaNH ₂	83	454,36
229	Palm Asn His NH ₂	28	506,33
230	Palm Asn Phe NH ₂	—	—
231	Palm Asn Arg NH ₂	42	525,37
232	Palm Asn Trp NH ₂	88	555,35
233	Palm Asn Glu NH ₂	—	—
234	Palm Asn Ala NH ₂	80	440,31
235	Palm Asn Ser NH ₂	—	—
236	Palm Asn Leu NH ₂	—	—
237	Palm Asn Tyr NH ₂	—	—
238	Palm Asn Gly NH ₂	32	426,30
239	Palm Asn Pro NH ₂	89	466,32
240	Palm Asn Lys NH ₂	30	497,36

241	Palm Asn Asn NH ₂	85	483,31
242	Palm Asn Met NH ₂	77	500,31
243	Palm Asn DPheNH ₂	76	516,34
244	Palm Asn DTrpNH ₂	57	555,35
245	Palm Asn DArgNH ₂	—	—
246	Palm Asn DHisNH ₂	—	—
247	Palm Asn DAlaNH ₂	95	440,31
248	Palm Met His NH ₂	85	523,33
249	Palm Met Phe NH ₂	84	533,33
250	Palm Met Arg NH ₂	76	542,37
251	Palm Met Trp NH ₂	85	572,34
252	Palm Met Glu NH ₂	87	515,31
253	Palm Met Ala NH ₂	99	457,31
254	Palm Met Ser NH ₂	55	473,30
255	Palm Met Leu NH ₂	78	499,35
256	Palm Met Tyr NH ₂	80	549,33
257	Palm Met Gly NH ₂	63	443,29
258	Palm Met Pro NH ₂	85	483,32
259	Palm Met Lys NH ₂	88	514,36
260	Palm Met Asn NH ₂	92	500,31
261	Palm Met Met NH ₂	85	517,31
262	Palm Met DPheNH ₂	91	533,33
263	Palm Met DTrpNH ₂	78	572,34
264	Palm Met DArgNH ₂	57	542,37
265	Palm Met DHisNH ₂	86	523,33
266	Palm Met DAlaNH ₂	31	457,31
267	PalmDPhe His NH ₂	95	539,35
268	PalmDPhe Phe NH ₂	76	549,36
269	PalmDPhe Arg NH ₂	85	558,39
270	PalmDPhe Trp NH ₂	70	588,37
271	PalmDPhe Glu NH ₂	33	531,34
272	PalmDPhe Ala NH ₂	97	473,33
273	PalmDPhe Ser NH ₂	83	489,33
274	PalmDPhe Leu NH ₂	79	515,38
275	PalmDPhe Tyr NH ₂	93	565,36
276	PalmDPhe Gly NH ₂	88	459,32
277	PalmDPhe Pro NH ₂	50	499,35
278	PalmDPhe Lys NH ₂	65	530,39
279	PalmDPhe Asn NH ₂	77	516,34
280	PalmDPhe Met NH ₂	97	533,33
281	PalmDPhe DPheNH ₂	76	549,36
282	PalmDPhe DTrpNH ₂	87	588,37
283	PalmDPhe DArgNH ₂	92	558,39
284	PalmDPhe DHisNH ₂	96	539,35

285	PalmdPhe DAla NH ₂	78	473,33
286	PalmdTrp His NH ₂	69	578,36
287	PalmdTrp Phe NH ₂	82	578,36
288	PalmdTrp Arg NH ₂	79	588,37
289	PalmdTrp Trp NH ₂	46	597,40
290	PalmdTrp Glu NH ₂	71	627,38
291	PalmdTrp Ala NH ₂	60	570,35
292	PalmdTrp Ser NH ₂	—	—
293	PalmdTrp Leu NH ₂	37	528,34
294	PalmdTrp Tyr NH ₂	68	554,39
295	PalmdTrp Gly NH ₂	69	604,37
296	PalmdTrp Pro NH ₂	72	498,33
297	PalmdTrp Lys NH ₂	96	538,36
298	PalmdTrp Asn NH ₂	84	569,40
299	PalmdTrp Met NH ₂	60	555,35
300	PalmdTrp DPhe NH ₂	70	572,34
301	PalmdTrp DTrp NH ₂	52	588,37
302	PalmdTrp DArg NH ₂	86	627,38
303	PalmdTrp DHis NH ₂	95	597,40
304	PalmdTrp DAla NH ₂	—	—
305	PalmdArg His NH ₂	—	—
306	PalmdArg Phe NH ₂	42	548,38
307	PalmdArg Arg NH ₂	60	558,39
308	PalmdArg Trp NH ₂	42	567,42
309	PalmdArg Glu NH ₂	73	597,40
310	PalmdArg Ala NH ₂	82	540,37
311	PalmdArg Ser NH ₂	74	482,36
312	PalmdArg Leu NH ₂	34	498,36
313	PalmdArg Tyr NH ₂	27	524,41
314	PalmdArg Gly NH ₂	32	574,39
315	PalmdArg Pro NH ₂	40	468,35
316	PalmdArg Lys NH ₂	—	—
317	PalmdArg Asn NH ₂	40	539,42
318	PalmdArg Met NH ₂	9	525,37
319	PalmdArg DPhe NH ₂	82	542,37
320	PalmdArg DTrp NH ₂	30	558,39
321	PalmdArg DArg NH ₂	20	597,40
322	PalmdArg DHis NH ₂	70	567,42
323	PalmdArg DAla NH ₂	83	548,38
324	PalmdHis His NH ₂	75	482,36
325	PalmdHis Phe NH ₂	66	529,35
326	PalmdHis Arg NH ₂	53	539,35
327	PalmdHis Trp NH ₂	69	548,38
328	PalmdHis Glu NH ₂	—	—

329	PalmdHis Ala NH ₂	63	521,33
330	PalmdHis Ser NH ₂	47	463,32
331	PalmdHis Leu NH ₂	66	479,32
332	PalmdHis Tyr NH ₂	79	505,37
333	PalmdHis Gly NH ₂	89	555,35
334	PalmdHis Pro NH ₂	96	449,31
335	PalmdHis Lys NH ₂	90	489,34
336	PalmdHis Asn NH ₂	87	520,38
337	PalmdHis Met NH ₂	76	506,33
338	PalmdHis DPhe NH ₂	96	523,33
339	PalmdHis DTrp NH ₂	66	539,35
340	PalmdHis DArg NH ₂		
341	PalmdHis DHis NH ₂	84	548,38
342	PalmdHis DAla NH ₂	52	529,35
343	PalmdAla His NH ₂	70	463,32
344	PalmdAla Phe NH ₂		
345	PalmdAla Arg NH ₂	76	473,33
346	PalmdAla Trp NH ₂	84	482,36
347	PalmdAla Glu NH ₂		
348	PalmdAla Ala NH ₂	53	455,31
349	PalmdAla Ser NH ₂	11	397,30
350	PalmdAla Leu NH ₂	78	413,30
351	PalmdAla Tyr NH ₂	87	439,35
352	PalmdAla Gly NH ₂		
353	PalmdAla Pro NH ₂	17	383,29
354	PalmdAla Lys NH ₂	86	423,32
355	PalmdAla Asn NH ₂	94	454,36
356	PalmdAla Met NH ₂	10	440,31
357	PalmdAla DPhe NH ₂	86	457,31
358	PalmdAla DTrp NH ₂	85	473,33
359	PalmdAla DArg NH ₂	36	512,34
360	PalmdAla DHis NH ₂	96	482,36
361	PalmdAla DAla NH ₂		

Sauf pour 35 membres de la banque (grisés), tous les composés ont été détectés par analyse ES+ CL/SM. La pureté moyenne déterminée sur la base du pourcentage de la surface du pic attendu détecté à 214 nm sur le chromatogramme est supérieure à 83 %.

Exemple 2 : Propriétés biologiques de 5 conjugués dipeptides selon la présente invention

5 Des expériences d'inhibition de la production d'AMPC ont été réalisées sur la lignée cellulaire humaine M4Be avec une concentration de 5.10^{-8} M d' α -MSH. 5 Palm-dipeptides selon la présente invention ont été introduits à diverses concentrations et chaque mesure a
10 été faite en triple. Deux ou trois séries d'expériences ont été réalisées.

Les essais ont été réalisés de la façon suivante :

La lignée cellulaire humaine M4Be (Jacubovichet al. *Cancer Immunol. Immunother.* 1979, 7, 59-64), une lignée
15 cellulaire de mélanocytes capable de produire des mélanines, a été utilisée dans cette étude pour déterminer les valeurs de CI_{50} .

Les cellules ont été maintenues dans du milieu Eagle modifié de Dulbecco avec 10 % de sérum de veau fœtal
20 (FCS), 1 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline et 10^{-4} g/ml de streptomycine.

Toutes les lignées cellulaires ont été maintenues à 37°C dans une atmosphère à 5 % de CO_2 et les milieux de culture des cellules ont été renouvelés tous les deux
25 jours. Les cellules ont été plaquées sur une plaque à 96 puits (Nunc, Roskilde) 24 heures avant le contact des dipeptides selon l'invention.

L'AMPC a été mesuré de la façon suivante :

Les cellules plaquées la veille à 8.10^4 cellules par
30 puits sont mises en présence d'un des 5 conjugués dipeptidique selon l'invention à diverses

concentrations pendant 10 minutes à 37°C avec $5 \cdot 10^{-8}$ M d' α -MSH. Après ce temps, la lyse des cellules a été réalisée et la teneur en AMPc a été mesurée en utilisant un coffret de test de liaison par compétition (RPN225, Amersham Pharmacia Biotech). Chaque expérience indépendante a été réalisée au moins deux fois en triple.

L'activité peptidique a été déterminée en se reportant au taux d'AMPc synthétisé par des cellules non traitées et à la production d'AMPc induite par l' α -MSH seule. Les courbes ont été ajustées et les valeurs de CI_{50} ont été déterminées avec la régression non linéaire dans le GraphPad Prism (logiciel GraphPad, San Diego, CA, Etats-Unis).

15

Les résultats sont présentés dans le Tableau 2 suivant.

Tableau 2 : Expériences d'inhibition de la production d'AMPc sur des cellules M4Be

20

Composés	Séquence	Pureté (%)	CI_{50} (μ M) exp1	CI_{50} (μ M) exp2	CI_{50} (μ M) exp3	CI_{50} (μ M) moyenne
39	Palm-Arg-His-NH ₂	94	29	4, 6	4, 4	13
41	Palm-Arg-Arg-NH ₂	100	36	17	-	26
49	Palm-Arg-Pro-NH ₂	87	20	26	-	23
50	Palm-Arg-Lys-NH ₂	100	48	9, 6	-	29
125	Palm-Ser-Pro-NH ₂	100	45	5, 5	1, 0	17

Ainsi, de manière inattendue, les Palm-dipeptides testés sont apparus être des antagonistes du récepteur

MC₁ humain de la mélanocortine en utilisant des lignées cellulaires de mélanome M4Be. Ces conjugués dipeptidiques présentent une CI₅₀ dans une plage micromolaire. Ces dipeptides sont le premier exemple de
5 composés antagonistes de synthèse courts se liant au récepteur MC₁ et ils ouvrent le champ des antagonistes à petite molécule non peptidique de l' α -MSH.

En particulier ces composés comprennent un résidu arginine en position AA2. De manière intéressante, le
10 composé 125 (Palm-Ser-Pro-NH₂), n'ayant aucun résidu basique dans sa séquence, a montré une valeur de CI₅₀ de 17 μ M. Ce résultat a montré que la liaison sur le récepteur MC₁ ne nécessite pas obligatoirement un radical chargé positivement.

15 Avec seulement deux résidus d'acides aminés, ces composés palmitoylés peuvent être considérés comme des composés chefs de file utiles pour la conception d'antagonistes non peptidiques de l' α -MSH.

REVENDECATIONS

1. Conjugué dipeptidique de formule générale I
suivante :
- 5 A-AA2-AA1-NH₂
- I
- dans laquelle
- A représente le radical correspondant à un acide
monocarboxylique de formule générale II suivante :
- 10 HOOC-R
- II
- dans laquelle R représente
- un radical aliphatique en C₁-C₂₄ linéaire ou ramifié,
éventuellement substitué par un groupe hydroxyle,
- 15 pouvant comporter une ou plusieurs insaturations,
avantageusement de 1 à 6 insaturations, et/ou pouvant
comporter un groupe phényle
- ou l'acide lipoïque ou sa forme réduite l'acide
dihydrolipoïque ou la N-lipoyl-lysine,
- 20 AA1 et AA2 représentent des acides aminés identiques ou
différents choisis dans le groupe constitué par Ala,
Pro, Ser, Trp, Arg, His, Lys, les homoacides aminés
correspondants et les béta-acides aminés correspondants
sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ainsi
- 25 que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques,
à la condition qu'au moins un des acides aminés AA2 ou
AA1 est Arg et à l'exception des conjugués
dipeptidiques Ac-DPhe-Arg-NH₂, Palm-Orn-Arg-NH₂, Palm-
Arg-His-NH₂ et Palm-Arg-Arg-NH₂.

2. Conjugué dipeptidique selon la revendication 1
caractérisé en ce que AA2 représente un acide aminé
basique avantageusement choisi dans le groupe constitué
par Arg, His, Lys, Orn, Dap ou Dab, avantageusement
5 Arg.

3. Conjugué dipeptidique selon l'une quelconque des
revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que A
représente le radical correspondant à l'acide
10 palmitique.

4. Conjugué dipeptidique selon l'une quelconque des
revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il est choisi
dans le groupe constitué par

- 15 a) A-Arg-His-NH₂,
b) A-Arg-Arg-NH₂,
c) A-Arg-Pro-NH₂,
d) A-Arg-Lys-NH₂,
f) A-DPhe-Arg-NH₂.

20 dans lesquelles A à la définition indiquée dans les
revendications 1 ou 3.

5. Conjugué dipeptidique selon l'une quelconque des
revendications 1 à 4 caractérisé en ce qu'il est choisi
25 dans le groupe constitué par

- 49) Palm-Arg-Pro-NH₂,
50) Palm-Arg-Lys-NH₂,
269) Palm-DPhe-Arg-NH₂,
362) Pbu-DPhe-Arg-NH₂,
30 363) Lip-DPhe-Arg-NH₂.

6. Composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant un conjugué dipeptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou un conjugué dipeptidique choisi parmi Ac-DPhe-Arg-NH₂, Palm-Orn-Arg-NH₂ et Palm-Arg-Arg-NH₂, et éventuellement un excipient cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

7. Conjugué dipeptidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou conjugué dipeptidique choisi parmi Ac-DPhe-Arg-NH₂, Palm-Orn-Arg-NH₂ et Palm-Arg-Arg-NH₂, ou composition pharmaceutique selon la revendication 6 à titre de médicament, avantageusement destiné à prévenir, améliorer ou traiter les anomalies immunitaires, l'immunodéficience, réguler le poids du corps en contrôlant l'appétit, traiter les désordres du système nerveux central, réguler la satiété, traiter l'anorexie ou traiter certains cancers cutanés.

8. Utilisation d'une composition cosmétique selon la revendication 6 en tant que dépigmentant, pour éclaircir ou blanchir l'épiderme, éliminer les taches de la peau, en particulier de vieillesse ou de rousseur, ou prévenir la pigmentation de l'épiderme.

9. Procédé de traitement cosmétique pour éclaircir, dépigmenter ou blanchir l'épiderme, éliminer les taches de la peau, en particulier de vieillesse ou de rousseur, ou prévenir la pigmentation de l'épiderme comprenant l'application sur la peau d'une composition cosmétique selon la revendication 6.