

⑪



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 677 113 A5

⑤① Int. Cl.⁵: C 07 D 279/12
 A 61 K 7/48
 A 61 K 31/54

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 2771/88

②② Date de dépôt: 20.07.1988

③① Priorité(s): 21.07.1987 FR 87 10302

②④ Brevet délivré le: 15.04.1991

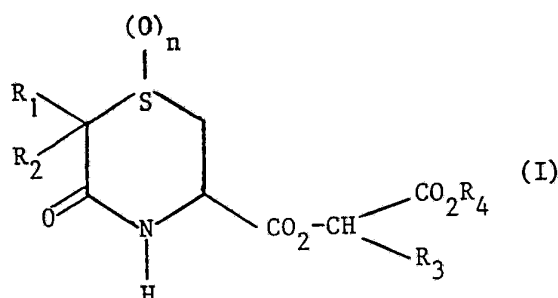
④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.04.1991⑦③ Titulaire(s):
L'OREAL, Paris 8e (FR)

⑦② Inventeur(s):
 Maignan, Jean, Tremblay-les-Gonnesse (FR)
 Malle, Gérard, Villiers-sur-Morin (FR)
 Lang, Gérard, Saint-Gratien (FR)

⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ Esters d'acide thiamorpholinone carboxylique et de ses dérivés, leur procédé de préparation et leur utilisation dans le domaine cosmétique et dermo-pharmaceutique.

⑤⑦ On décrit des esters d'acide thiamorpholinone carboxylique et leurs dérivés. Ces esters répondent à la formule générale suivante:



ayant de 1 à 18 atomes de carbone, et

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, et les sels et isomères optiques desdits composés de formule (I).

Ces esters trouvent une application dans le traitement de l'acné ainsi que dans le traitement de la séborrhée.

dans laquelle:

n est 0 ou 1

R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R₃ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié,

Description

La présente invention a pour objet de nouveaux esters d'acide thiamorpholinone carboxylique et de ses dérivés, leur procédé de préparation et les compositions cosmétiques et dermo-pharmaceutiques les contenant.

La présente invention a également pour objet les sulfoxydes de ces nouveaux esters d'acide thiamorpholinone carboxylique.

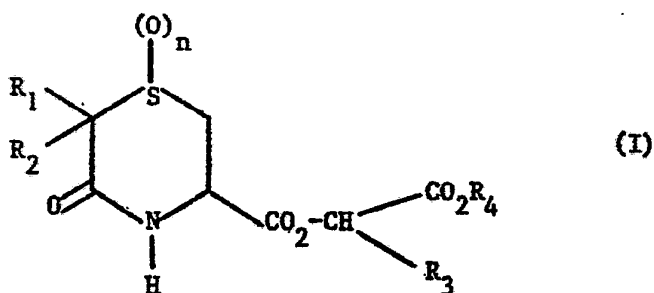
Dans les brevets français N° 82.06 498 (2 525 220) et N° 82 06 499 (2 525 106), la Société titulaire a déjà décrit l'utilisation dans le domaine cosmétique et dermatologique, de dérivés de la thiamorpholinone, pour leurs propriétés hydratantes ainsi que pour leur action émolliente, adoucissante et assouplissante de la peau.

Les recherches poursuivies sur ces composés ont conduit à la synthèse de nouveaux esters de l'acide thiamorpholinone carboxylique et de ses dérivés qui se sont avérés, du fait de leur structure, présenter non seulement de bonnes propriétés cosmétiques sur la souplesse et l'élasticité de la peau mais également une action sur les peaux grasses.

Les essais effectués ont en effet permis de mettre en évidence que ces nouveaux esters avaient une action bénéfique à l'égard de l'excrétion sébacée ainsi que vis-à-vis de la prolifération bactérienne.

Ces nouveaux esters sont donc tout particulièrement appropriés dans le traitement de l'acné ainsi que dans le traitement de la séborrhée.

La présente invention a donc pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, des esters d'acide thiamorpholinone carboxylique et de ses dérivés correspondant à la formule générale suivante:



dans laquelle:

n est 0 ou 1

R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R₃ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, et

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 18 atomes de carbone,

et les sels et isomères optiques desdits composés de formule (I).

Lorsque les radicaux R₁ et R₂ représentent un radical alkyle inférieur, il s'agit d'un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et, notamment, un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, pentyle ou hexyle.

Parmi les radicaux alkyle, linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, on peut notamment mentionner, non seulement les radicaux alkyle inférieurs ci-dessus énumérés, mais également les radicaux heptyle, éthyl-2 hexyle, octyle, nonyle, décyle, dodécyle, tétradécyle ou hexadécyle.

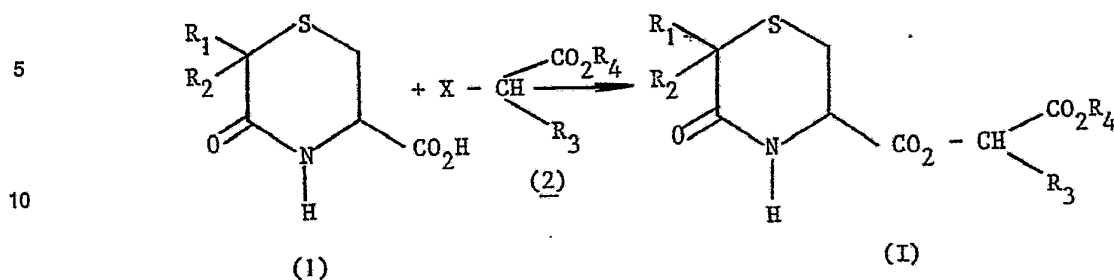
Lorsque, dans les composés de formule (I), le radical R₄ représente un atome d'hydrogène, les composés actifs peuvent alors se présenter sous forme de sels obtenus soit à l'aide d'une base minérale, telle que par exemple un hydroxyde alcalin ou alcalino-terreux, soit à l'aide d'une amine organique telle que par exemple la triéthanolamine.

Parmi les composés qui correspondent à la formule (I) ci-dessus, on peut en particulier mentionner les suivants:

- Le thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle,
- Le thiamorpholinone-3 carboxylate-5 carboxy-2' éthyle,
- Le méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle,
- Le diméthyl-2,2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle,
- L'oxo-1 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle,
- Le thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-5' pentyle,
- Le thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle,
- Le diméthyl-2,2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-9' nonyle, et
- Le méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des esters de l'acide thiamorpholinone carboxylique et de ses dérivés de formule (I).

Ce procédé peut être représenté à l'aide du schéma réactionnel suivant:



15 **X=Br ou Cl**

Selon ce procédé, on fait réagir sur un sel alcalin de l'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5 ou de l'un de ses dérivés (1), un α-halogéno alkylester de formule (2) (R₄=alkyl C₁-C₁₈) ou un α-halogéno alkylacide (2), R₄=H, (salifié sous forme de sel de sodium).

La réaction est de préférence conduite dans un solvant organique tel que le N,N-diméthylformamide en présence d'une diamine organique telle que la N,N,N',N'-tétraméthyl propanediamine-1,3.

La préparation des acides thiamorpholinone-3 carboxyliques-5 (1) a été décrite dans les brevets français N° 82 06 498 et N° 82 06 499.

Les α-halogéno alkylesters et les α-halogéno alkylacides de formule (2) sont, soit des produits disponibles dans le commerce, soit obtenus selon les méthodes conventionnelles d'halogénéation des acides alkylcarboxyliques.

Les composés selon l'invention de formule (I) dans lesquels n=1, c'est-à-dire les sulfoxydes, sont obtenus selon les méthodes connues en faisant réagir à 0°C un équivalent d'eau oxygénée sur un ester d'acide thiamorpholinone carboxylique ou sur l'un de ses dérivés de formule (I) dans laquelle n=0, en présence d'un acide organique tel que l'acide acétique ou formique.

La présente invention a également pour objet une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels et/ou un de ses isomères optiques, cette composition se présentant notamment sous forme de lotions, de crèmes de soin pour le visage, de laits corporels, de laits ou crèmes démaquillants, de laits ou crèmes anti-solaires, de fonds de teint, de crèmes teintées, de bases de maquillage, de crèmes anti-rides ou pour le contour des yeux, de masques, de savons liquides ainsi que sous forme de shampoings.

Dans ces compositions cosmétiques, la concentration en composé actif est généralement comprise entre 0,1 et 15% en poids et, de préférence, entre 1 et 10% en poids.

Lorsque les compositions selon l'invention sont des compositions dermo-pharmaceutiques, destinées plus particulièrement au traitement de l'acné, celles-ci se présentent de préférence sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de lotions, de gels, de sprays ou encore de suspensions.

Selon cette forme de réalisation, les compositions contiennent en général de 0,1 à 20% en poids de composé actif et, de préférence, de 1 à 15% en poids par rapport au poids total de la composition.

Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

Selon un mode de réalisation, de l'invention, les compositions cosmétiques et pharmaceutiques peuvent également contenir, en plus du composé actif, un agent pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actif tel que par exemple un agent hydratant comme la thiamorpholinone et ses dérivés, l'urée, le glycérol, l'acide pyrrolidone carboxylique, l'acide lactique ou l'un des sels de ces acides, un agent anti-séborrhéique ou anti-acnéique, tel que la carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, leurs sels et leurs dérivés, la thioxolone, le peroxyde de benzoyle ou l'acide salicylique; un antibiotique comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, les tétracyclines et les polyméthylène-4,5 isothiazolones-3; un agent favorisant la repousse des cheveux comme le «Minoxidil» (diamino-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés, le Diazoxide (chloro-7 méthyl-3 benzothiadiazine-1,2,4 dioxide-1,1) et le Phénythoin (diphényl-5,5 imidazolidinedione-2,4), un agent anti-inflammatoire stéroïdien ou non-stéroïdien; un caroténoïde, notamment, du β-carotène.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) selon l'invention ainsi que, par ailleurs, des compositions cosmétiques et dermo-pharmaceutiques les contenant.

EXEMPLE IPréparation du thiamorpholine-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle (Ia: mélanges de diastéréoisomères; Ib: séparation des deux isomères)

5 Ia: On chauffe 10 à 15 mn à 80°C un mélange de 96,7 g (0,6 mole) d'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5, 1 litre de N,N-diméthylformamide anhydre et 41,6 g (0,3 mole) de carbonate de potassium.

10 On ajoute à la solution obtenue 9,6 cm³ (0,06 mole) de N,N,N',N'-tétraméthylpropanediamine-1,3, supprime le chauffage puis coule goutte à goutte, en environ 30 mn, 78,3 cm³ (0,6 mole) de bromo-2 propionate d'éthyle. La réaction est instantanée avec précipitation simultanée de bromure de potassium. L'agitation est maintenue environ 1h et le mélange réactionnel est refroidi à environ 20°C puis versé dans 1,5 litre d'eau. La solution est saturée par addition de chlorure de sodium puis extraite au toluène (5×500 cm³). La phase toluénique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant dichlorométhane/tétrahydrofurane (95/5). Après évaporation et séchage sous vide à 70–80°C, on obtient 72 g de thiamorpholinone-3 carboxylate-3 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle sous la forme d'un solide cireux jaune pâle correspondant au mélange des diastéréoisomères.

15 Les spectres RMN ¹H et ¹³C sont conformes à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₁₀H₁₅NO₅S

20 Calculé C% 45,96; H% 5,79; N% 5,36; O% 30,62; S% 12,27

Trouvé C% 45,62; H% 5,76; N% 5,30; O% 30,47; S% 12,08

Ib: Séparation des diastéréoisomères (deux à deux) en deux isomères notés A et B.

25 22 g du mélange de diastéréoisomères (obtenu selon l'exemple Ia) sont repris par 50 cm³ d'éther éthylique: un isomère cristallise. On disperse soigneusement, essore, lave deux fois par 30 cm³ d'éther éthylique et sèche sous vide. On obtient ainsi une première fraction de 10,0 g d'isomère A.

30 Le filtrat est évaporé à sec, repris par 20 cm³ d'éther éthylique et abandonné une nuit à température ambiante. On filtre pour séparer un peu d'isomère A qui a cristallisé. On obtient ainsi une deuxième fraction de 0,95 g d'isomère A. Les deux fractions sont réunies, lavées à l'éther éthylique (2 × 10 cm³) et séchées sous vide. On obtient 10,9 g d'isomère A pur sous la forme d'aiguilles blanches de point de fusion: 107°C. Sa pureté est confirmée par HPLC (Novapack C₁₈ 5 µm Z module) et RMN ¹³C dans le deutérochloroforme.

Analyse élémentaire: C₁₀H₁₅NO₅S

35 Calculé C% 45,96; H% 5,79; N% 5,36; O% 30,62; S% 12,27

Trouvé C% 45,99; H% 5,86; N% 5,29; O% 30,40; S% 12,27

Le filtrat de cristallisation de la seconde fraction d'isomère A est évaporé à sec et séché sous vide à 60°C. On obtient 10,6 g d'isomère B sous la forme d'une huile jaune pâle qui cristallise très lentement à température inférieure ou égale à 20°C prenant l'apparence d'un miel cristallisé. Par chauffage à une température supérieure ou égale à 25°C, on obtient à nouveau une huile (point de fusion voisin de 25°C). L'isomère B ainsi isolé contient une quantité inférieure ou égale à 5% d'isomère A (HPLC et RMN ¹³C).

40 Analyse élémentaire: C₁₀H₁₅NO₅S

Calculé C% 45,96; H% 5,79; N% 5,36; O% 30,62; S% 12,27

Trouvé C% 45,98; H% 5,81; N% 5,30; O% 30,51; S% 12,20

EXEMPLE II

45

Préparation du thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de carboxy-2' éthyle

50 On chauffe jusqu'à 110°C sous un léger courant d'azote et sous agitation, un mélange de 16,1g (0,1mole) d'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5, 160 cm³ de N,N-diméthylformamide anhydre et 6,9 g (0,05 mole) de carbonate de potassium. On ajoute alors 1,6 cm³ (0,01 mole) de N,N,N',N'-tétraméthylpropanediamine-1,3 puis goutte à goutte, en 1 h 30, 16,8 g (0,11 mole) d'acide bromo-2 propionique. L'addition terminée, l'agitation et le chauffage sont maintenus 30mn supplémentaires. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante et versé dans 400 cm³ d'eau. La solution est saturée par addition de chlorure de sodium puis extraite quatre fois par 150 cm³ de dichlorométhane. La phase de dichlorométhane est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, décolorée au charbon animal, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec sous pression réduite. L'huile jaune obtenue (23 g) cristallise en une semaine à température ambiante. Les cristaux sont dispersés dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle, essorés et lavés trois fois par 15 cm³ d'acétate d'éthyle. Le solide blanc ainsi isolé est recristallisé dans l'acétonitrile contenant un peu d'acide acétique. Après séchage sous vide à 80°C, on obtient 7,9 g de cristaux blancs de thiamorpholinone-3 carboxylate-5 de carboxy-2' éthyle de point de fusion: 176°C.

60 Le spectre RMN ¹H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₈H₁₁NO₅S

Calculé C% 41,21; H% 4,72; N% 6,01; O% 34,33; S% 13,73

Trouvé C% 41,15; H% 4,70; N% 6,03; O% 34,22; S% 13,58

65

EXEMPLE IIIPréparation du thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle (mélange de diastéréoisomères)

5 On chauffe 10 à 15 mn à 80°C un mélange de 96,7 g (0,6 mole) d'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5, 800 cm³ de N,N-diméthylformamide anhydre et 41,6 g (0,3 mole) de carbonate de potassium. On ajoute à la solution obtenue 9,6 cm³ (0,06 mole) de N,N,N',N'-tétraméthylpropanediamine-1,3, supprime le chauffage puis coule goutte à goutte, en environ 30 mn, 150,8 g (0,6 mole) de bromo-2 octanoate d'éthyle. L'addition terminée, on maintient l'agitation jusqu'à retour à température ambiante et verse dans 2 litres d'eau glacée. La solution aqueuse est extraite quatre fois par 300 cm³ de dichlorométhane. La phase de dichlorométhane est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant dichlorométhane/tétrahydrofurane (95/5). Après évaporation et séchage on obtient 124 g de thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle sous la forme d'un liquide jaune très pâle.

15 Le spectre RMN ¹H 250MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₁₅H₂₅NO₅S

Calculé C% 54,36; H% 7,60; N% 4,23; O% 24,14; S% 9,68

Trouvé C% 53,87; H% 7,63; N% 4,14; O% 24,57; S% 9,47

20

EXEMPLE IVPréparation du méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle (mélange de diastéréoisomères)

25

On chauffe 45 minutes, à 80°C, un mélange de 3,5 g (0,02 mole) d'acide méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylique-5, 70 cm³ de N,N-diméthylformamide anhydre et 1,41 g (0,01 mole) de carbonate de potassium. On ajoute ensuite à la solution obtenue, 0,3 cm³ de N,N,N',N'-tétraméthylpropanediamine-1,3, agite 10 minutes et coule goutte à goutte, en environ 30 minutes, 2,9 cm³ (0,022 mole) de bromo-2 propionate d'éthyle. L'agitation est maintenue 1 heure en laissant revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors refroidi en-dessous de 20°C et versé dans 200 cm³ d'eau glacée. La solution aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 150 cm³). La phase dichlorométhane est lavée par 100 cm³ d'eau puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant dichlorométhane/tétrahydrofurane 95/5. Après évaporation et séchage, on obtient 4,9 g de méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle sous forme d'une huile incolore.

30

35

Le spectre RMN ¹H 80MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₁₁H₁₇NO₅S

Calculé C 47,98; H 6,22; N 5,09; O 29,06; S 11,65

40

Trouvé C 47,41; H 6,27; N 5,04; O 29,49; S 11,50

EXEMPLE VPréparation du méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle (mélange de diastéréoisomères)

45

On chauffe 43 minutes, à 80°C, un mélange de 3,5 g (0,02 mole) d'acide méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylique-5, 50 cm³ de N,N-diméthylformamide anhydre et 1,45 g (0,0105 mole) de carbonate de potassium. On ajoute à la solution obtenue 0,3 cm³ de N,N,N',N'-tétraméthylpropanediamine-1,3, agite 15 minutes et coule goutte à goutte, en environ 30 minutes, 5 cm³ (0,022 mole) de bromo-2 octanoate d'éthyle. L'addition terminée, on maintient l'agitation 2 heures en laissant revenir à température ambiante puis verse dans 150 cm³ d'eau glacée. La solution aqueuse est extraite trois fois par 150 cm³ de dichlorométhane. La phase de dichlorométhane est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec sous pression réduite. L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice 60 dans le dichlorométhane. Après évaporation et séchage, on obtient 5,1 g de méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle sous la forme d'une huile incolore.

50

55

Le spectre RMN ¹H 80MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C₁₆H₂₇NO₅S

Calculé C 55,63; H 7,88; N 4,06; O 23,16; S 9,26

60

Trouvé C 55,65; H 7,89; N 4,15; O 22,95; S 9,23

65

EXEMPLE VIPréparation du thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle (mélange des deux isomères DL et LL)

- 5 A une suspension de 4,03 g (25 mmoles) d'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5 D,L dans 20 cm³ de dichloro-1, 2 éthane sec, maintenue sous azote par un léger barbotage, on ajoute 4,86 g (30 mmoles) de N,N'-carbonyldiimidazole et agite 1 heure 30 à température ambiante. On ajoute à la solution ainsi obtenue 5,9 g (50 mmoles) de L-lactate d'éthyle et agite 5 heures à température ambiante. On transfère
- 10 dans une ampoule à décanter, dilue à 100 cm³ et lave à l'acide chlorhydrique 0,1N puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre sous pression réduite. L'huile jaune isolée (3,9 g) est purifiée par chromatographie sur gel de silice 60 dans le mélange éluant dichlorométhane/tétrahydrofurane 93/5. Après évaporation et séchage, on obtient 3,3 g de mélange d'isomères DL et LL de thiamorpholinone-3 carboxylate-3 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle sous la forme d'une huile incolore jaune très pâle.
- 15 Le spectre RMN ¹H 80MHz est conforme à la structure attendue.
Analyse élémentaire: C₁₀H₁₅NO₅S
Calculé C 45,96; H 5,79; N 5,36; O 30,62; S 12,27
Trouvé C 45,79; H 5,65; N 5,43; O 30,53; S 12,21

20 EXEMPLE VIISéparation des deux isomères de thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle (DL et LL) obtenus à l'exemple VI

- 25 Le mélange d'isomères obtenu à l'exemple VI est séparé par chromatographie sous pression sur gel de silice 60 (230–400 mesh) avec élution par un mélange dichlorométhane/tétrahydrofurane 97/3. Le premier isomère élué est noté isomère I. Il a la forme d'une huile incolore. Le second isomère est noté isomère II. C'est également une huile qui devient cireuse au cours du temps.
- 30 Analyse élémentaire: C₁₀H₁₅NO₅S
Calculé C 45,96; H 5,79; N 5,36; O 30,62; S 12,27
Trouvé (Isomère I) C 46,07; H 5,81; N 5,27; O 30,80; S 12,20
Trouvé (Isomère II) C 45,91; H 5,78; N 5,29; O 30,82; S 11,98
RMN ¹H 250MHz CDCl₃ + Tms: spectres conformes

35 EXEMPLES DE COMPOSITIONS

Exemple 1	
<u>Gel antiacnéique</u>	
40	Ethanol 44,44 g
	Propylèneglycol 22,16 g
	Eau 22,05 g
45	Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination de «Carbopol 940» par la Société GOODRICH 0,9 g
	Diisopropanolamine 0,45 g
50	Thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle 10,00 g

55

60

65

Exemple 2

Crème pour peaux grasses à tendance acnéique

5	Alcool cétyle	5,00 g
	Monostéarate de glycérol	3,00 g
	Monostéarate de polyéthylèneglycol	3,00 g
	Huile de paraffine	6,00 g
10	Huile de tournesol	13,00 g
	Thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle	5,00 g
	Agent conservateur	0,3 g
15	Eau	64,7 g

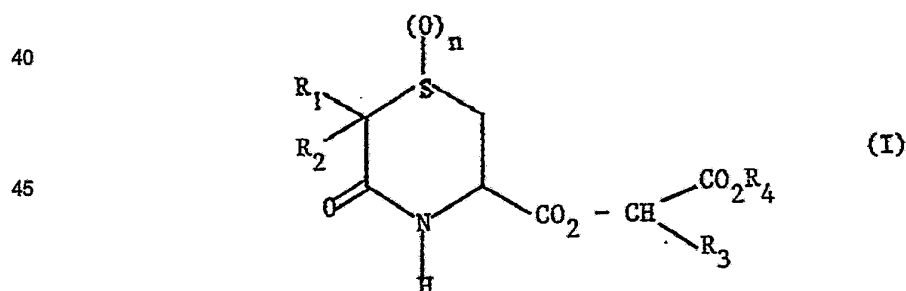
Exemple 3

Gel antiacnéique

20	Propylèneglycol	40,00 g
	3,5-ditertiobutyl 4-hydroxytoluène	0,02 g
25	Hydroxypropylcellulose	1,00 g
	Polyéthylèneglycol	14,9 g
	Ethanol	34,08
30	Composé de l'exemple 1, isomère A	10,00 g

Revendications

- 35 1. Esters d'acide thiamorpholinone carboxylique et de ses dérivés, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



50 dans laquelle:

n est 0 ou 1

R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R₃ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, et

55 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 18 atomes de carbone,

et les sels et isomères optiques desdits composés de formule (I).

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que R₄ représente un atome d'hydrogène et que les composés se présentent sous forme de sels d'une base minérale ou d'une amine organique.

60 3. Composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par:

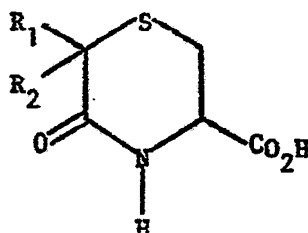
– Le thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle,

– Le thiamorpholinone-3 carboxylate-5 carboxy-2' éthyle,

65 – Le méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle,

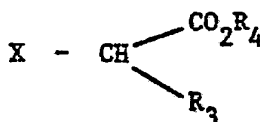
- Le diméthyl-2,2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle,
- L'oxo-1 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-2' éthyle,
- Le thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-5' pentyle,
- Le thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle,
- Le diméthyl-2,2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-9', nonyle, et
- Le méthyl-2 thiamorpholinone-3 carboxylate-5 d'éthoxycarbonyl-7' heptyle.

4. Procédé de préparation des composés de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lesquels $n=0$, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir sur un sel alcalin de l'acide thiamorpholinone-3 carboxylique-5 ou sur l'un de ses dérivés de formule:



dans laquelle:

R_1 et R_2 ont les mêmes significations qu'à la revendication 1, un α -halogéno alkylester ou un α -halogéno alkylacide salifié de formule:



dans laquelle:

R_3 et R_4 ont les mêmes significations qu'à la revendication 1 et, X représente un atome de brome ou de chlore.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que la réaction est conduite dans le N,N-diméthylformamide en présence de N,N,N',N'-tétraméthyl propanediamine-1,3.
6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lesquels $n=1$, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir un composé obtenu selon la revendication 4 avec un équivalent d'eau oxygénée en présence d'un acide organique choisi parmi l'acide acétique ou l'acide formique.
7. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule cosmétique au moins un composé actif de formule (I) selon les revendications 1 à 3.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,1 à 15% en poids et de préférence de 1 à 10% en poids de composé de formule (I).
9. Composition dermopharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule dermopharmaceutique au moins composé actif de formule (I) selon les revendications 1 à 3.
10. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,1 à 20% en poids et de préférence de 1 à 15% en poids de composé de formule (I).
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un composé cosmétiquement ou pharmaceutiquement actif tel qu'un agent hydratant, un agent anti-séborrhéique ou anti-acnéique, un antibiotique, un agent favorisant la repousse des cheveux, un agent anti-inflammatoire ou un caroténoïde.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre un agent conservateur, un agent stabilisant, un agent régulateur d'humidité, un agent régulateur de pH, un agent émulsionnant, un filtre UV-A et/ou UV-B ou un agent anti-oxydant.