



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 673 649 A5

⑤① Int. Cl.⁵: C 07 D 295/185
A 61 K 7/06

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
 Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

// (C 07 D 295/185, 239:48, 307:46)

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 4659/87

⑦③ Titulaire(s):
L'OREAL, Paris 8e (FR)

②② Date de dépôt: 30.11.1987

③③ Priorité(s): 01.12.1986 LU 86695

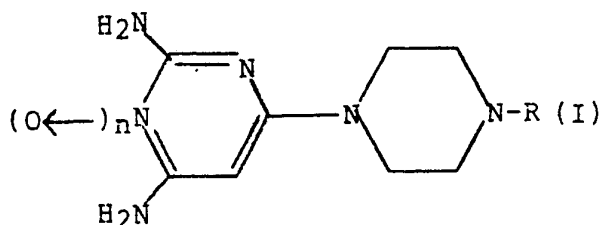
⑦② Inventeur(s):
Manoury, Philippe, Verrières-le-Buisson (FR)
Grollier, Jean-François, Paris (FR)

②④ Brevet délivré le: 30.03.1990

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 30.03.1990⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ Dérivés de pipérazinyl-1 pyrimidine, leur préparation et compositions thérapeutiques et cosmétiques les contenant.

⑤⑦ On décrit de nouveaux composés dérivés de pipérazinyl-1 répondant à la formule générale

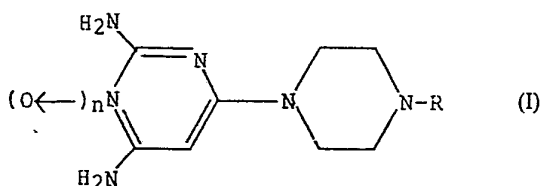


dans laquelle R représente un groupe alcoxycarbonyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone dans la chaîne alcoxy, ou encore un groupe furoyle, n étant 0 ou 1, ainsi que leurs sels d'addition avec des acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

On les utilise, sous forme de compositions, pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer la chute.

REVENDECATIONS

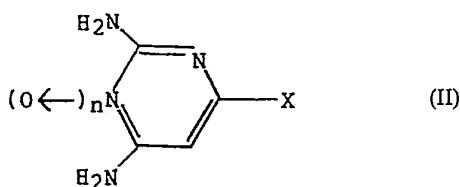
1. Composés répondant à la formule générale (I):



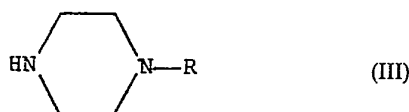
dans laquelle R représente un groupe alcoxycarbonyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone dans la chaîne alcoxy, ou encore un groupe furoyle, n étant 0 ou 1, ainsi que leurs sels d'addition avec des acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont choisis parmi: le (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle, le (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-1 furoyl-2)-4 pipérazine, le (diamino-2,4 oxyde-3 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle et leurs chlorhydrates.

3. Procédé de préparation des composés selon la revendication 2, caractérisé par le fait qu'on fait réagir une pyrimidine de formule (II):



dans laquelle X représente un atome d'halogène, et n est 0 ou 1, avec une pipérazine de formule (III):



dans laquelle R représente un groupe alcoxycarbonyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone dans la chaîne alcoxy, ou encore un groupe furoyle.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2 en tant que médicament.

5. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient un composé selon la revendication 1 ou 2, en association avec un excipient pharmaceutique approprié.

6. Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 ou 2, en association avec un excipient cosmétique approprié.

7. Composition selon les revendications 5 ou 6, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est présent dans des proportions comprises entre 0,01 et 15% en poids par rapport au poids total de la composition.

8. Composition selon l'une des revendications 5 à 7, caractérisée par le fait que le milieu pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est constitué par un milieu aqueux, hydroalcoolique ou alcoolique.

9. Composition selon l'une des revendications 5 à 8, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous la forme d'un gel hydroalcoolique contenant un agent gélifiant choisi parmi les hétérobiopolysaccharides et les dérivés de cellulose.

10. Composition selon l'une des revendications 5 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient des épaississants choisis parmi les polymères d'acide acrylique, réticulés par un agent polyfonctionnel, ou bien des épaississants résultant de l'interaction ionique d'un polymère cationique constitué par un copolymère de cellulose ou d'un dérivé de cellulose greffés avec un sel de monomère hydrosoluble d'ammonium quaternaire et d'un polymère anionique carboxylique.

11. Composition selon l'une des revendications 6 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient également un dérivé de pyrimidine ayant un effet sur la repousse des cheveux, ou bien un rétinol ou leur mélange.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que le dérivé de pyrimidine est l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine ou Minoxidil.

13. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que le rétinol est choisi parmi l'acide all-trans rétinolique, l'acide 13-cis rétinolique, leurs sels ou esters physiologiquement acceptables.

14. Composition selon l'une des revendications 11 à 13, caractérisée par le fait que le dérivé de pyrimidine est présent dans des proportions de 0,01 à 10% en poids.

15. Composition selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisée par le fait que le rétinol est présent dans des proportions de 0,001 à 2% en poids.

16. Association pour induire et stimuler la croissance des cheveux et freiner leur chute, caractérisée par le fait qu'elle comprend un composant (A) constitué par une composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 10 et un composant (B) contenant dans un milieu physiologiquement acceptable un dérivé de pyrimidine favorisant la repousse des cheveux, ou bien un rétinol ou un mélange des deux, les composants (A) et (B) étant destinés à une application séparée, soit simultanée, soit décalée dans le temps.

17. Association selon la revendication 16, caractérisée par le fait que le dérivé de pyrimidine est l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine, que le rétinol est l'acide all-trans rétinolique ou l'acide 13-cis rétinolique, leurs sels ou esters physiologiquement acceptables.

18. Utilisation des composés selon la revendication 1 ou 2 pour la préparation d'un médicament permettant d'induire, de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

19. Procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on applique sur les cheveux ou le cuir chevelu une composition ou une association telle que définie dans l'une des revendications 6 à 17.

DESCRIPTION

L'invention est relative à de nouveaux composés dérivés de pipérazinyl-1 pyrimidine et aux compositions thérapeutiques et cosmétiques les contenant, notamment pour induire et stimuler la croissance des cheveux et en diminuer la chute.

L'homme a un capital de 100 000 à 150 000 cheveux et il est normal de perdre quotidiennement 50 à 100 cheveux. Le maintien de ce capital résulte essentiellement du fait que la vie d'un cheveu est soumise à un cycle dit cycle pileux au cours duquel le cheveu se forme, croît et tombe avant d'être remplacé par un nouvel élément qui apparaît dans le même follicule.

On observe au cours d'un cycle pileux successivement trois phases, à savoir: la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

Au cours de la première phase, dite anagène, le cheveu passe par une période de croissance active associée avec une intense activité métabolique au niveau du bulbe.

La deuxième phase, dite catagène, est transitoire et elle est marquée par un ralentissement des activités mitotiques. Au cours de cette phase, le cheveu subit une involution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

La phase terminale, dite télogène, correspond à une période de repos de follicule et le cheveu finit par tomber, poussé par un cheveu anagène naissant.

Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle au cours du vieillissement, les cheveux deviennent plus fins et leurs cycles plus courts.

L'alopécie survient lorsque ce processus de renouvellement physique est accéléré ou perturbé, c'est-à-dire que les phases de crois-

sance sont raccourcies, le passage des cheveux en phase télogène est plus précoce et les cheveux tombent en plus grand nombre; les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté. Ce phénomène peut conduire à la calvitie.

Le cycle pileux est tributaire de nombreux facteurs pouvant entraîner une alopecie plus ou moins prononcée. Parmi ces facteurs, on peut citer les facteurs alimentaires, endocriniens, nerveux. Les variations des différentes catégories de cheveux peuvent être déterminées grâce au trichogramme, en particulier le phototrichogramme.

On recherche depuis de nombreuses années dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique des compositions permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopecie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.

Dans cette optique, on a déjà proposé des composés tels que l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine et ses dérivés. De tels composés sont décrits notamment dans le brevet US-A-4 139 619.

On a également proposé dans le brevet WO-A-83 02 558 d'associer des rétinoïdes aux composés susnommés.

La titulaire a découvert que certains dérivés de pipérazinyl-1 pyrimidine pouvaient, de façon surprenante, induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute.

On connaît déjà des dérivés de pipérazinyl-1 pyrimidine, notamment par les brevets US-A-3 644 364 et 3 910 928, ainsi que par l'article publié dans «Chemical Abstracts», 97:198 165b.

Ces composés sont en particulier connus pour leurs propriétés thérapeutiques, notamment dans le domaine cardio-vasculaire comme antihypertenseurs.

La titulaire a préparé de nouveaux composés dérivés de pipérazinyl-1 pyrimidine et découvert que lorsqu'ils étaient utilisés en application topique, ils avaient une activité surprenante sur la repousse des cheveux et permettaient d'induire ou de stimuler la croissance de ceux-ci et de diminuer leur chute.

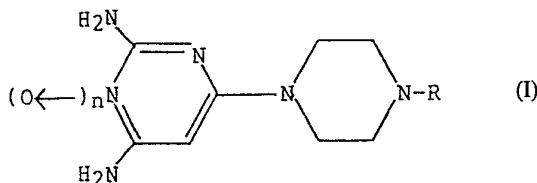
Un premier objet de l'invention est donc constitué par les nouveaux dérivés de pipérazinyl-1 pyrimidine et leur préparation.

Un autre objet de l'invention est constitué par une composition thérapeutique ou cosmétique permettant en particulier d'induire et de stimuler la croissance des cheveux et de diminuer leur chute.

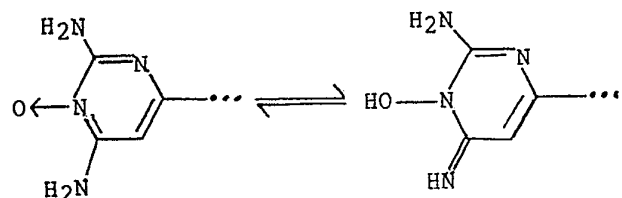
Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de ces composés dans la préparation d'une composition à effet thérapeutique au niveau de l'induction et de la stimulation de la croissance des cheveux.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

Les nouveaux composés de l'invention répondent à la formule générale I:



dans laquelle R représente un groupe alcoxycarbonyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone dans la chaîne alcoxy, ou encore un groupe furoyle et n est 0 ou 1. Dans le cas où n = 1, les composés peuvent éventuellement se présenter sous forme tautomère, l'un des atomes d'hydrogène d'un groupe amino en 2 ou 4 venant migrer vers l'atome d'oxygène, selon le schéma suivant:

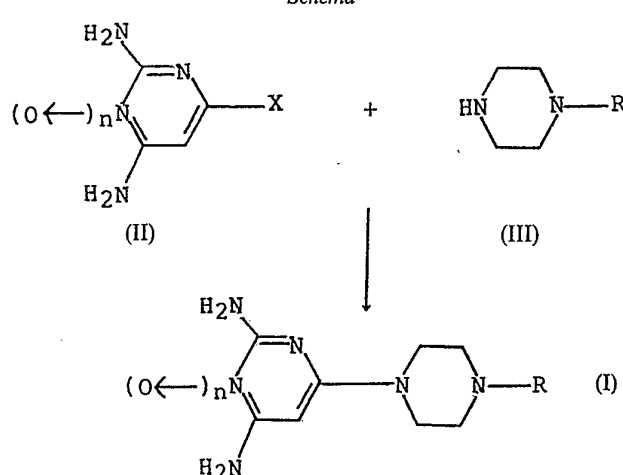


L'invention comprend également les sels d'addition que peuvent former ces composés avec des acides pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

Conformément à l'invention, on peut préparer ces composés selon le schéma de réaction ci-après.

On fait réagir une pyrimidine éventuellement N-oxydée, de formule II, dans laquelle X représente un atome d'halogène, de préférence le chlore, avec une pipérazine de formule III dans laquelle R a la signification précédemment donnée, à chaud et éventuellement en présence d'un solvant tel que le chlorobenzène. L'acide HX qui se forme également au cours de cette condensation permet d'obtenir directement le sel d'addition d'un composé de formule I.

Schéma



La composition conforme à l'invention est essentiellement caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable au moins un composé répondant à la formule I ci-dessus, ainsi que ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

Les composés particulièrement préférés, utilisables conformément à l'invention, sont ceux répondant à la formule (I) dans laquelle n = 0 et R représente un groupement éthoxycarbonyle, ou furoyl-2 ou bien n = 1 et R représente un groupement éthoxycarbonyle.

On peut citer en particulier le (diamino-2,4 oxyde-3 pyrimidinyl-6)-4 pipérazine carboxylate d'éthyle, le (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle, le (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 (furoyl-2)-1 pipérazine, et notamment leurs chlorhydrates.

Les compositions topiques conformes à l'invention contiennent le composé de formule (I) dans des proportions comprises entre 0,01 et 15% en poids par rapport au poids total de la composition, et de préférence entre 0,1 et 10% en poids.

Une composition particulièrement préférée est celle renfermant le monochlorhydrate de (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'alkyle dans des proportions comprises entre 0,1 et 5%.

Selon une forme de réalisation avantageuse de l'invention, le composé de formule (I) peut être associé à un dérivé de pyrimidine ayant un effet sur la repousse des cheveux, et plus particulièrement l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine encore connu sous le nom de Minoxidil, ou bien un rétinoïde tel que ceux décrits dans la demande WO-82 02 833, ou une association des deux.

Parmi les rétinoïdes particulièrement préférés, on peut citer l'acide all-trans rétinoïque et l'acide 13-cis rétinoïque ainsi que leurs sels ou esters physiologiquement (pharmaceutiquement ou cosmétiquement) acceptables.

Ces composés, lorsqu'ils sont présents, sont utilisés dans des proportions pouvant varier entre 0,01 et 10% en poids pour les dérivés de pyrimidine et entre 0,001 et 2% en poids pour les rétinoïdes.

Ces composés peuvent être utilisés dans la même composition que le composé de formule (I), ou être appliqués séparément, soit simultanément ou de façon décalée dans le temps, avant ou après la composition contenant le composé de formule (I).

Les compositions conformes à l'invention peuvent se présenter sous forme de lotions, d'émulsions, de crèmes, de gels, et éventuellement être pressurisées en aérosols. Elles peuvent être appliquées notamment dans les traitements mettant en œuvre une composition telle que définie ci-dessous, dont l'application est ou non suivie d'un rinçage, ou encore sous forme de shampooing.

Le milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable peut être constitué par un milieu aqueux, hydroalcoolique ou alcoolique épaissi ou non, pouvant contenir un ou plusieurs solvants cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

Les solvants sont choisis de préférence parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄ tels que l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique et l'alcool tertiobutylique; des alkylèneglycols comme le propylèneglycol et les alkyléthers de mono- et de dialkylèneglycols tels que le monoéthyléther d'éthylèneglycol, le monométhyléther de propylèneglycol et le monoéthyléther de diéthylèneglycol.

Ces compositions peuvent contenir d'autres adjuvants habituellement utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, en vue de réaliser des compositions topiques tels plus particulièrement des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents conservateurs, des agents alcalinisants ou acidifiants. Le pH de ces compositions peut varier entre 3 et 9, et de préférence entre 5 et 8.

Les agents épaississants ou gélifiants peuvent être choisis plus particulièrement parmi les hétérobiopolysaccharides, tels que par exemple ceux comportant les unités mannose, glucose, acide glucuronique ou galacturonique dans leurs chaînes, et plus particulièrement les gommages de xanthane et les scléroglycans.

On peut citer parmi ces produits ceux commercialisés sous la dénomination de Keltrol T ou TF, Kelzan S, Kelzan K9C57, Kelzan K8B12, Kelzan K3B130, commercialisés par la société Kelco; les produits vendus sous la dénomination de Rhodopol 23 et 23SC ou bien Rhodigel 23 par la société Rhône-Poulenc; le produit commercialisé sous la dénomination de Deuteron XG par la société Schöner GmbH; les produits commercialisés sous la dénomination d'Actigum CX9, CS11 et C56 par la société Ceca/Satia; d'autres hétérobiopolysaccharides pouvant être utilisés sont décrits à titre illustratif dans les demandes de brevet EP-A-23 397, UK-A-2 058 106, UK-A-2 058 107, US-A-4 454 316, EP-A-64 354, DE-A-3 224 547.

D'autres agents gélifiants peuvent être choisis parmi les dérivés de la cellulose tels que la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxybutylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylhydroxyéthylcellulose, la méthylhydroxypropylcellulose. Ces agents épaississants ou gélifiants sont de préférence utilisés dans des proportions de 0,5 à 5% et en particulier de 1 à 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

Des agents épaississants utilisables peuvent cependant être choisis parmi les acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel tels que les produits vendus sous la dénomination de Carbopol par la société Goodrich ou les épaississants résultant de l'interaction ionique d'un polymère cationique constitué par un copolymère de cellulose ou d'un dérivé de cellulose greffés avec un sel de monomère hydrosoluble d'ammonium quaternaire et d'un polymère anionique carboxylique. Parmi ces derniers produits, on peut plus particulièrement citer les épaississants résultant de l'interaction d'un copolymère d'hydroxyalkylcellulose greffé par voie radiculaire avec un sel méthacryloyléthyl triméthylammonium, de méthacrylamidopropyl triméthylammonium ou de diméthyl diallylammonium et d'un polymère anionique carboxylique choisi parmi les homopolymères de l'acide méthacrylique, les copolymères de l'acide méthacrylique avec un monomère choisi parmi les acrylates ou méthacrylates d'alkyle en C₁-C₄, les dérivés d'acrylamide, l'acide maléique, les monomaleates d'alkyle en C₁-C₄, la vinylpyrrolidone et les copolymères d'éthylène et d'anhydride maléique. Le rapport pondéral

entre le polymère cationique et le polymère anionique carboxylique est compris entre 1/5 et 5/1.

Les agents épaississants sont utilisés dans des proportions comprises entre 0,5 et 2%, et de préférence entre 0,7 et 1,5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Le traitement pour lutter contre la chute des cheveux consiste principalement à appliquer, sur les zones alopeciques du cuir chevelu et les cheveux de l'individu, une composition telle que définie ci-dessus, par exemple après lavage du cuir chevelu et des cheveux à l'aide d'un shampooing ou peu de temps après un shampooing. Le mode d'application préféré consiste à appliquer 1 à 2 g de la composition selon l'invention sur la zone alopecique ayant une surface de 200 à 300 cm² du cuir chevelu, à une fréquence de une ou deux applications par jour pendant 1 à 7 jours par semaine.

L'efficacité du traitement est contrôlée une fois par mois au phototrichogramme.

L'invention a également pour objet l'utilisation des composés de formule (I) pour la préparation d'une composition ayant pour effet d'induire et de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

Le procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet de soigner les cheveux et le cuir chevelu au sens cosmétique du terme, c'est-à-dire leur apporter les substances qui leur manquent et les embellir.

Le procédé présente par ailleurs les caractéristiques d'un traitement thérapeutique dans la mesure où la substance active a une activité thérapeutique au niveau des mécanismes biologiques du cycle pileux.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

Exemple de préparation 1

Monochlorhydrate de (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle

Dans un erlenmeyer muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant à reflux et placé sous atmosphère d'azote, on introduit 10 g (0,069 mole) de chloro-6 diamino-2,4 pyrimidine et 21,8 g (0,138 mole) de pipérazinecarboxylate-1 d'éthyle. On ajoute 75 ml de chlorobenzène et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 h 30 min.

Il se forme un précipité que l'on filtre à chaud, rince avec du chlorobenzène puis avec de l'éther, et recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion: 256° C (éthanol).

Analyse élémentaire pour C₁₁H₁₉Cl N₆ O₂; M = 302,76:

Calculé: C 43,63 H 6,28 N 27,77 O 10,58 Cl 11,73%

Trouvé: C 43,43 H 6,21 N 27,54 O 10,85 Cl 11,82%

Exemple de préparation 2

Monochlorhydrate de (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-1 (furoyl-2)-4 pipérazine

On chauffe pendant 5 h au reflux un mélange de 4 g (0,0277 mole) de chloro-6 diamino-2,4 pyrimidine, 5 g (0,0277 mole) de (furoyl-2)-1 pipérazine et 50 ml de chlorobenzène.

Il se forme un précipité que l'on isole à chaud par filtration. On le lave avec du chlorobenzène puis avec de l'éther, et on le recristallise dans le méthanol.

Point de fusion: 295° C (méthanol).

Analyse élémentaire pour C₁₃H₁₇Cl N₆ O₂; M = 324,5:

Calculé: C 48,07 H 5,24 N 25,89 O 9,86 Cl 10,94%

Trouvé: C 48,13 H 5,26 N 25,80 O 10,09 Cl 11,09%

Exemple de préparation 3

Monochlorhydrate de (diamino-2,4 oxyde-3 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle

Dans un erlenmeyer muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant à reflux et placé sous atmosphère d'azote, on introduit 10 g (0,063 mole) de chloro-6 oxyde-3 diamino-2,4 pyrimidine et 30 g

(0,190 mole) de pipérazinecarboxylate-1 d'éthyle. On amène le mélange à 100° C en 1 h et on maintient à cette température pendant 1 h 30 min.

On ajoute environ 30 ml d'eau au mélange chaud, on sépare le précipité blanc qui s'est formé, on le lave à l'eau puis à l'éther, et on le recristallise dans l'alcool isopropylique.

On dissout la base ainsi obtenue dans un minimum d'éthanol et on ajoute à la solution un excès d'éther chlorhydrique. On sépare le précipité de chlorhydrate et on le recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion: 215° C (éthanol).

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{19}ClN_6O_3$; $M = 318,76$:

Calculé: C 41,48 H 5,96 N 26,35 O 15,06 Cl 11,13%

Trouvé: C 41,48 H 5,95 N 26,28 O 14,87 Cl 11,21%

La microanalyse et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés obtenus dans ces exemples de préparation.

Exemple de formulation 1

On prépare la lotion active sur la croissance des cheveux et la diminution de leur chute, de composition suivante:

- Monochlorhydrate de (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle 4 g
- Conservateur, parfum q.s.
- Ethanol à 70% q.s.p. 100 g

On évalue l'activité de la composition pour stimuler la repousse des cheveux par rapport à un placebo, en appliquant 1 ml de cette composition à raison d'une application par jour sur une zone alopécique du cuir chevelu de cinq individus d'un âge moyen de 40 ans. En quelques mois de traitement, la composition améliore efficacement l'état de la chevelure.

Exemple de formulation 2

- Monochlorhydrate de (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-1 (furoyl-2)-4 pipérazine 2 g
- Monoéthyléther du diéthylèneglycol 20 g
- Alcool éthylique 40,5 g
- Eau q.s.p. 100 g

Cette lotion est appliquée de la même façon que dans l'exemple 1 et on constate des résultats similaires.

Exemples de formulation	3	4
Monochlorhydrate de (diamino-2,4 oxyde-3 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle	3	3
Hétéropolysaccharide en g MA Keltrol T	1	
Hydroxypropylcellulose en g MA Klucel G		3
Alcool isopropylique en g	39,5	
Alcool tert.-butylique en g		39,5
Eau qsp en g	100	100

Ces compositions appliquées sur les parties alopéciques du cuir chevelu permettent de constater une amélioration de l'état des cheveux.

Exemple de formulation 5

On prépare une lotion de composition suivante:

- Monochlorhydrate de (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle 3,00 g
- Propylèneglycol 20,00 g
- Alcool éthylique 50,00 g
- Eau q.s.p. 100,00 g

Appliquée sur les parties alopéciques du cuir chevelu, cette lotion permet d'améliorer l'état de la chevelure.

Exemple de formulation 6

On prépare une lotion de composition suivante:

- Monochlorhydrate de (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle 2,50 g
- Minoxidil 1,00 g
- Propylèneglycol 20,00 g
- Alcool éthylique 50,00 g
- Eau q.s.p. 100,00 g

Appliquée comme indiqué dans l'exemple 1, sur la partie alopécique du cuir chevelu, on constate une stimulation de la repousse des cheveux.

Exemple de formulation 7

On prépare une lotion de composition suivante:

- Acide 13-cis rétinolique 0,0125 g
- Monochlorhydrate de (diamino-2,4 oxyde-3 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle 3,00 g
- Alcool éthylique 95,00 g
- Propylèneglycol q.s.p. 100,00 g

Appliquée comme indiqué dans l'exemple 1 sur les parties alopéciques du cuir chevelu, on constate une stimulation de la repousse des cheveux.

Exemple de formulation 8

On prépare un gel de composition suivante:

- Acide trans-rétinolique 0,025 g
- Monochlorhydrate de (diamino-2,4 oxyde-3 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle 3,00 g
- Alcool éthylique 50,00 g
- Eau 13,00 g
- Homopolymère d'acide acrylique réticulé par un agent polyfonctionnel, vendu sous la dénomination Carbopol 940 1,00 g
- Triéthanolamine q.s. pH = 5
- Conservateur q.s.
- Propylèneglycol q.s.p. 100,00 g

Exemple de formulation 9

On prépare une lotion de composition suivante:

- Monochlorhydrate de (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle 3,00 g
- Acide 13-cis rétinolique 0,0125 g
- Alcool éthylique 95,00 g
- Propylèneglycol q.s.p. 100,00 g

Appliquée comme indiqué dans l'exemple 1 sur la partie alopécique du cuir chevelu, on constate une stimulation de la repousse des cheveux.

Exemple de formulation 10

On prépare un gel de composition suivante:

- Monochlorhydrate de (diamino-2,4 pyrimidinyl-6)-4 pipérazinecarboxylate d'éthyle 3,00 g
- Acide trans-rétinolique 0,025 g
- Alcool éthylique 50,00 g
- Eau 13,00 g
- Homopolymère de l'acide acrylique réticulé par un agent polyfonctionnel, vendu sous la dénomination Carbopol 940 1,00 g
- Tréthanolamine q.s. pH = 5
- Conservateur q.s.
- Propylèneglycol q.s.p. 100,00 g

Appliquée comme indiqué dans l'exemple 1 sur la partie alopécique du cuir chevelu, on constate une stimulation de la repousse des cheveux.