(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 678 929**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **91 08764**

(51) Int Cl[5] : C 07 D 239/48, 239/50; A 61 K 7/06, 31/505

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 11.07.91.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** 15.01.93 Bulletin 93/02.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche :** *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *Société Anonyme dite : L'OREAL* — FR.

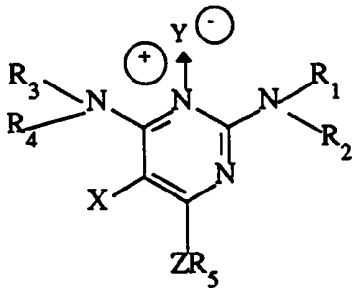
(72) **Inventeur(s) :** Terranova Eric, Galey Jean-Baptiste, Hocquaux Michel, Maignan Jean et Tuloup Rémy.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire :** Bureau D.A. Casalonga - Josse.

(54) Compositions pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance à base de dérivés de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde, nouveaux dérivés 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde.

(57) Composition pour freiner la chute des cheveux et induire et stimuler leur croissance, comprenant un composé de formule suivante:



(I)

où
R_1 et R_3 désignent H;
R_2 et R_4 désignent H ou un alkyle;
R_5 désigne H, un alkyle, un alcényle, un cycloalkyle, un aryle, un arylalkyle, un hydroxyalkyle, un aminoalkyle;
X désigne H, halogène, alkyle, nitro, benzoyloxy, $-NHR_6$ où R_6 désigne H, acyle ou alkyle;
Z désigne le soufre ou l'oxygène, sous réserve que Z désigne le soufre lorsque X désigne H ou R_5 désigne aryle;
Y désigne l'oxygène ou OSO_3;
ainsi que ses sels physiologiquement acceptables.

FR 2 678 929 - A1

Compositions pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance à base de dérivés de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde, nouveaux dérivés 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde.

La présente invention est relative à de nouvelles compositions pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance à base de dérivés de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde, ainsi que les nouveaux composés utilisés dans ces compositions.

On connaît déjà dans l'état de la technique, le 2,4-diamino 6-piperidino pyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" pour ses propriétés anti-hypertensives mais également pour son utilisation dans le traitement de la chute des cheveux, de la pelade, de la dermatite desquamante, de l'alopécie.

La demanderesse a découvert de nouvelles compositions pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux, utilisées notamment en application topique, contenant une famille particulière de composés 6- alcoxy ou 6-thioalkyl 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde pouvant être substitués en position 5.

Les composés retenus par la demanderesse sont de manière surprenante très efficaces pour la repousse des cheveux et notamment pour induire et stimuler leur croissance. En outre, ils présentent une remarquable solubilité dans des milieux habituellement utilisés en cosmétique ou pharmacie.

L'invention a donc pour objet, de nouvelles compositions destinées au traitement et à la prévention de la chute des cheveux contenant des composés particuliers 6-alcoxy ou 6-thioalkyl 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde éventuellement substitués en position 5.

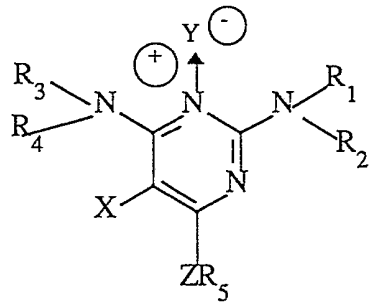
L'invention a également pour objet de nouveaux composés utilisés dans ces compositions.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation de ces composés particuliers pour la préparation d'un médicament destiné au traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

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

Les compositions conformes à l'invention sont essentiellement

caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un milieu physiologiquement acceptable au moins un composé répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_1 et R_3 désignent un atome d'hydrogène;

R_2 et R_4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;

R_5 désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{12}, un radical alcényle en C_3-C_{12}, un radical cycloalkyle en C_3-C_8, un radical aryle, un radical arylalkyle, un radical hydroxyalkyle ou aminoalkyle dans lequel le radical alkyle possède 1 à 6 atomes de carbone ;

X désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle en C_1-C_6, un groupe nitro, un groupe benzoyloxy ou un groupement -NHR_6 dans lequel R_6 désigne un atome d'hydrogène, un radical acyle ou un radical alkyle en C_1-C_6 ;

Z désigne le soufre ou l'oxygène ; sous réserve que Z désigne le soufre lorsque X désigne l'hydrogène ou lorsque R_5 désigne un radical aryle ;

Y désigne l'oxygène ou OSO_3;

ainsi que ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

Les atomes d'halogène dans la structure de formule (I) sont de préférence le chlore, le brome, le fluor ou l'iode.

Les radicaux alkyle en C_1-C_6 sont choisis de préférence parmi méthyle, éthyle, propyle, n-butyle, n-pentyle, n-héxyle.

Les radicaux alkyle en C_1-C_{12} sont choisis de préférence parmi méthyle, éthyle, propyle, éthyl-2 hexyle, décyle, octyle, dodécyle.

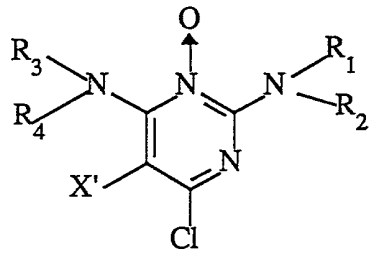
Les groupements alcényle en C_3-C_{12} sont choisis de préférence parmi allyle, n-buténYle, hexényle, dodécényle.

Les radicaux aryle ou aralkyle sont choisis de préférence parmi phényle, benzyle, tolyle.

Les composés de formule (I) conformes à l'invention peuvent être transformés en leurs sels d'additions d'acides pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables tels que les sels des acides sulfurique, chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, succinique, tartrique, nicotinique, maléique, pamoïque, méthane sulfonique, picrique, lactique, etc...

Les composés de formule générale (I) sont nouveaux à l'exception du composé 2,4-diamino 6-hydroxy 5-bromopyrimidine 3-oxyde décrit dans le document W.L.F. ARMAREGO et P.WARING, Aust. J. Chem., 1981, 34 (9), 1921-33 et du composé 2,4-diamino 6-thiophényl pyrimidine 3-oxyde décrit dans le document W. B. COWDEN ET N. W. JACOBSEN, Aust. J. Chem 1979, 32 (9), 2049-57 et leurs sels d'addition d'acides.

Les composés conformes à la présente invention peuvent être obtenus à partir de composés dérivés de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde de formule :

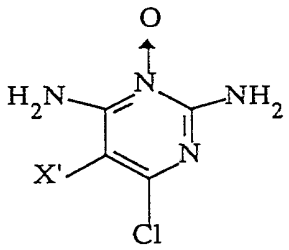


(II)

dans laquelle :

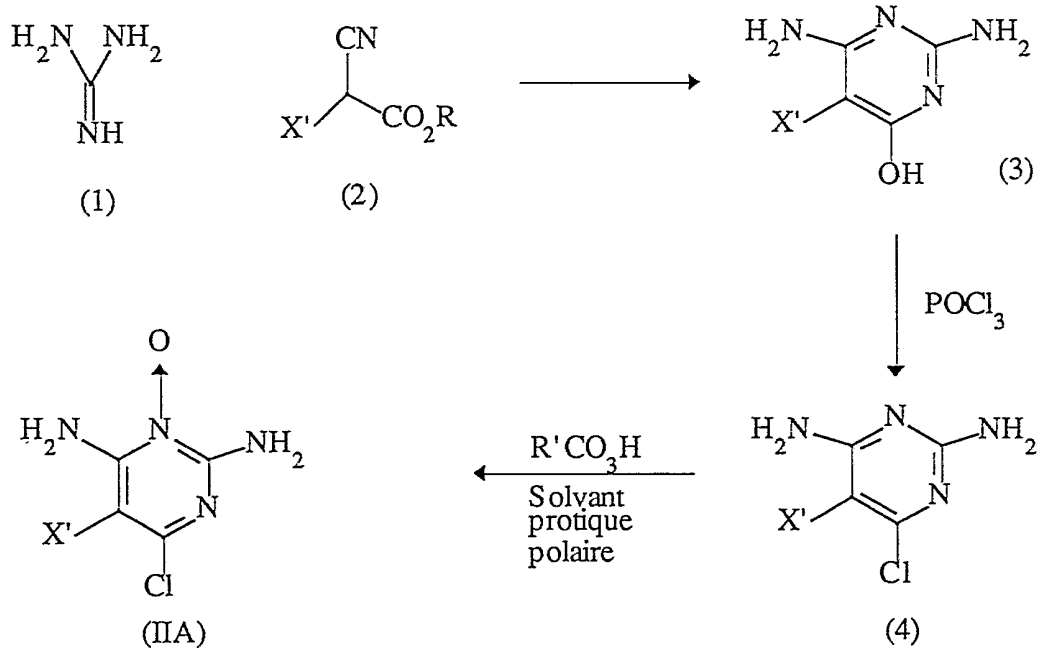
R_1 et R_3 désignent un hydrogène et R_2 et R_4 désignent un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 et X' désigne un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_6 ou un groupe -NHR_6 où R_6 désigne un alkyle ou un radical acyle en C_1-C_6.

Les composés particuliers de départ de formule (IIA) suivante :



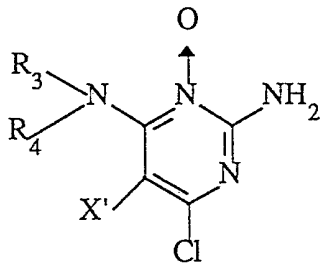
(IIA)

sont obtenus par cyclisation de la guanidine (1) avec un cyanoacétate d'alkyle de formule (2), suivie d'une halogénation en position 6 du dérivé 2,4-diamino pyrimidine de formule (3) obtenu. On effectue ensuite une oxydation en position 3 du noyau pyrimidine, de préférence dans un solvant protique polaire en présence d'un péracide carboxylique $R'CO_3H$ où R' désigne un radical alkyle ou aryle. Ce procédé peut être représenté par le schéma suivant :



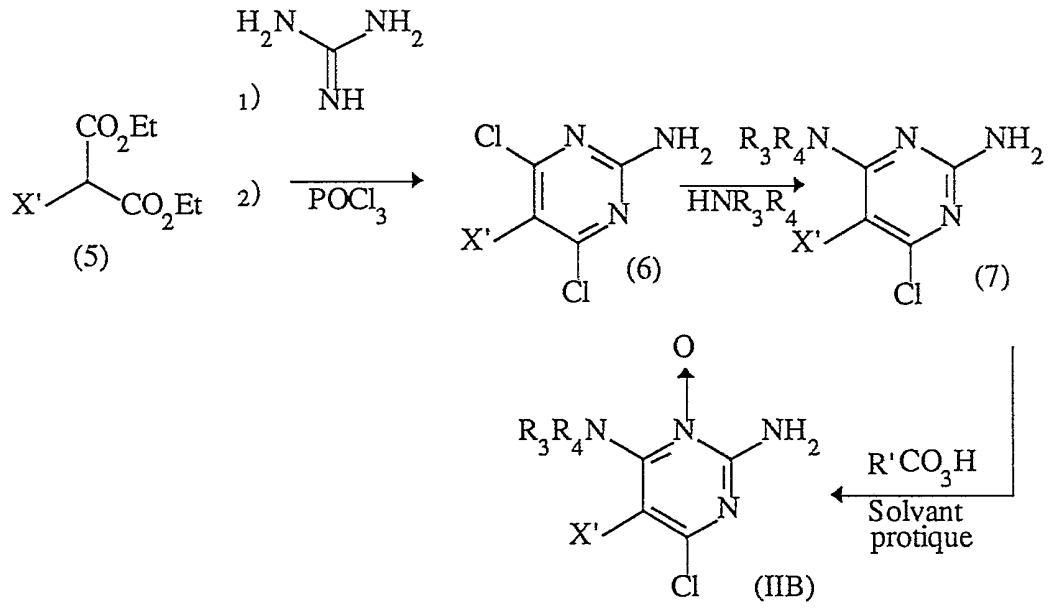
SCHEMA 1

Les composés de départ particuliers de formule (IIB) suivante :



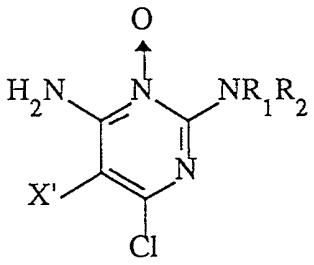
(IIB)

avec R_3=H et différent de R_4, peuvent être obtenus dans un premier temps par cyclisation de la guanidine avec le malonate de diéthyle monosubstitué ou non en alpha, suivie d'une réaction de chloration sur le dérivé pyrimidine ainsi obtenu. On introduit ensuite l'amine NHR_3R_4 par substitution nucléophile aromatique sur le noyau pyrimidine du produit obtenu puis on effectue une oxydation en position 3, selon le principe décrit précédemment. Ce procédé peut être représenté par le schéma suivant :



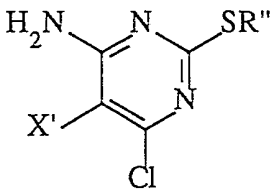
SCHEMA 2

Les composés particuliers de départ de formule (IIC) :



(IIC)

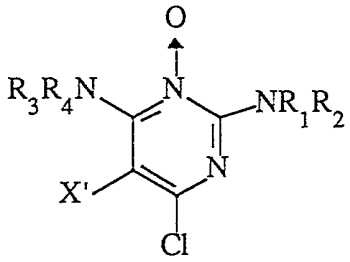
dans laquelle R_1 désigne hydrogène et R_2 désigne alkyle, sont obtenus par oxydation au moyen d'un péracide du dérivé de pyrimidine de formule :



(7)

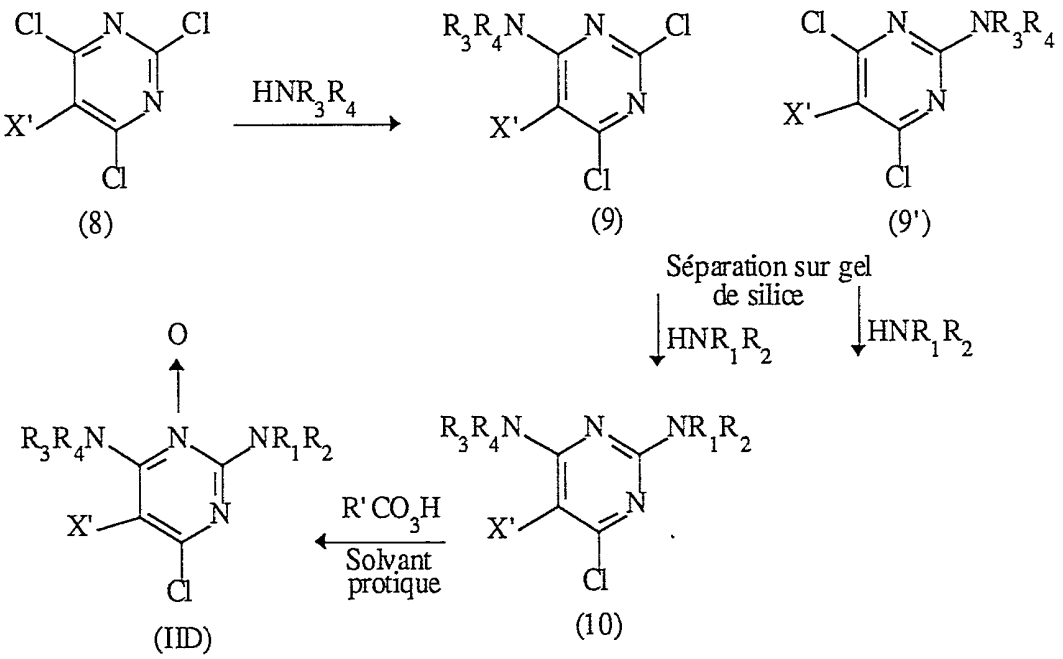
où R" désigne un aryle ou un alkyle, suivie d'une substitution nucléophile aromatique du groupement $-SO_2R"$ obtenu par l'amine NHR_1R_2 sur le noyau pyrimidine. On effectue ensuite une oxydation en position 3 sur le noyau pyrimidine dans les mêmes conditions que précédemment.

Les composés de départ particuliers de formule suivante :



(IID)

dans laquelle R_1 et R_3 désignent hydrogène et R_2 et R_4 désignent alkyle, peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

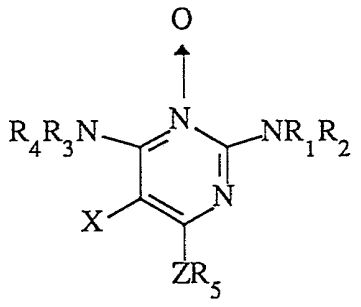


SCHEMA 3

On introduit successivement, à partir du composé de formule (8), deux équivalents de l'amine NHR_3R_4 sur le noyau pyrimidine, puis après séparation sur gel de silice des produits formés (9) et (9'), on introduit la deuxième amine NHR_1R_2.

On effectue ensuite une oxydation en position 3 du noyau pyrimidine comme précédemment.

Les composés de la présente invention particuliers de formule suivante :

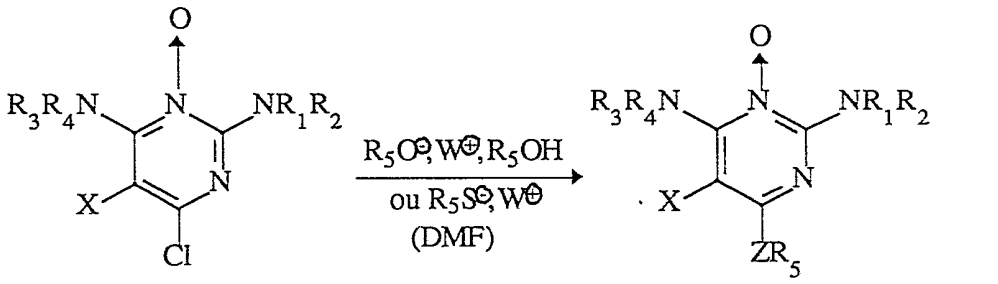


(IA)

où R_1, R_2, R_3, R_4, Z et R_5 ont les mêmes significations indiquées ci-dessus dans la formule générale (I), et X désigne l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_6 ou un groupement -NHR_6 où R_6 désigne un alkyle en

C_1-C_6 ou un radical acyle, peuvent être obtenus en faisant réagir les composés de formule (II), soit avec un alcoolate OR_5^-, W^+ dans l'alcool correspondant R_5OH, où W désigne un métal alcalin tel que sodium, potassium, lithium, soit avec un thiolate SR_5^-, W^+ en présence d'un solvant tel que le diméthylformamide.

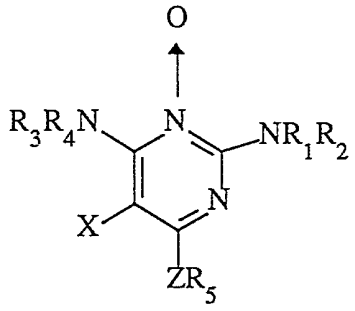
Ce procédé peut être représenté par le schéma réactionnel suivant :



(I) (IA) (Z=O ou S)

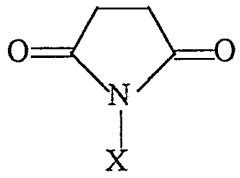
SCHEMA A

Les composés particuliers de l'invention de formule suivante :



(IB)

où R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Z ont les mêmes significations indiquées ci-dessus et X désigne un atome d'halogène, peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule (II) dans laquelle X' désigne l'hydrogène avec un agent halogénant. Dans le cas où X désigne le chlore, l'iode ou le brome, on utilise par exemple un N-halogéno succinimide de formule (III) :

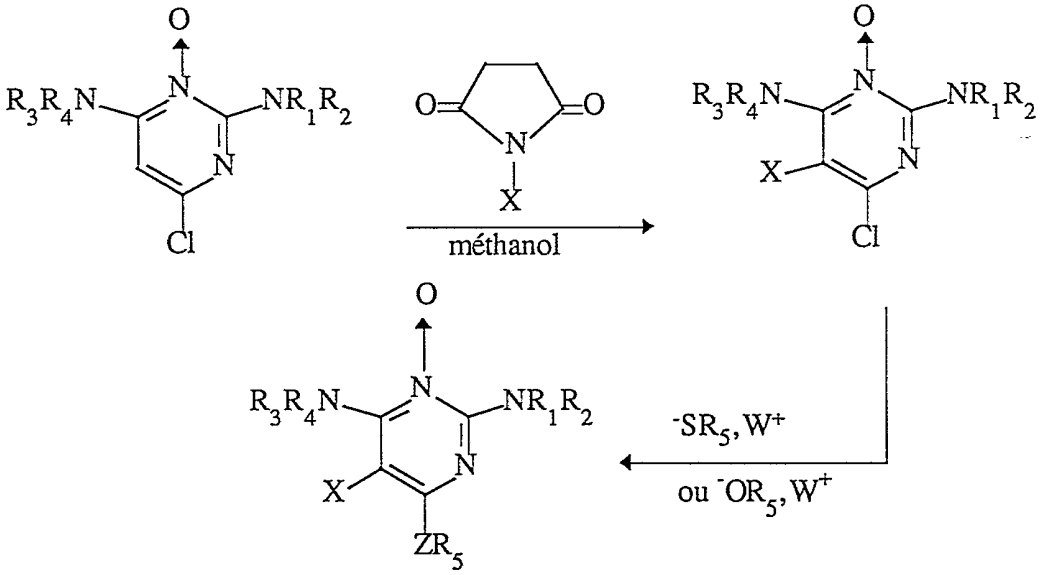


(III)

en présence d'un alcool tel que le méthanol.

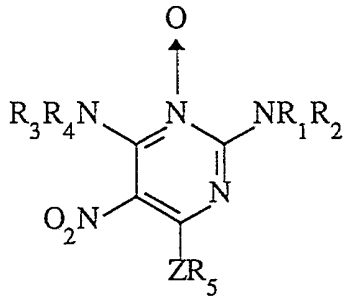
On substitue ensuite l'atome de chlore en position 6 du noyau pyrimidine par le groupe $-ZR_5$ selon le procédé décrit ci-dessus dans le schéma A.

Le procédé peut être représenté par le schéma suivant :



SCHEMA B

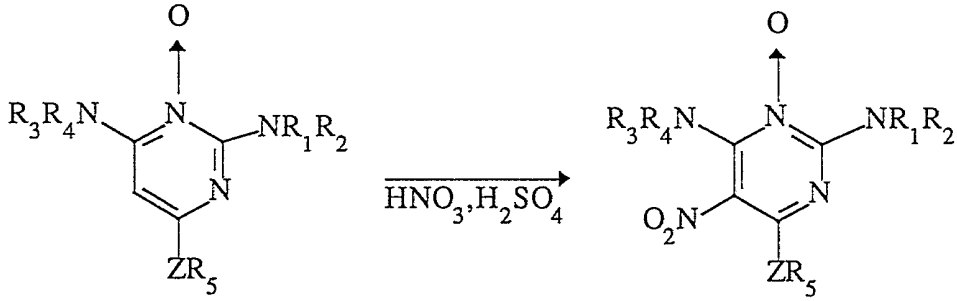
Les composés particuliers de l'invention de formule suivante :



(IC)

peuvent être obtenus à partir des composés de formule (IA) où X désigne l'hydrogène. On effectue une réaction de substitution électrophile aromatique à l'aide d'un agent nitrant comme l'acide nitrique, en présence d'acide sulfurique concentré.

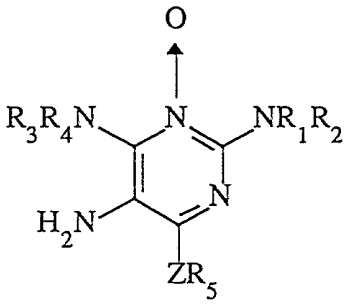
Ce procédé peut être représenté par le schéma réactionnel suivant :



(IA) (IC)

SCHEMA C

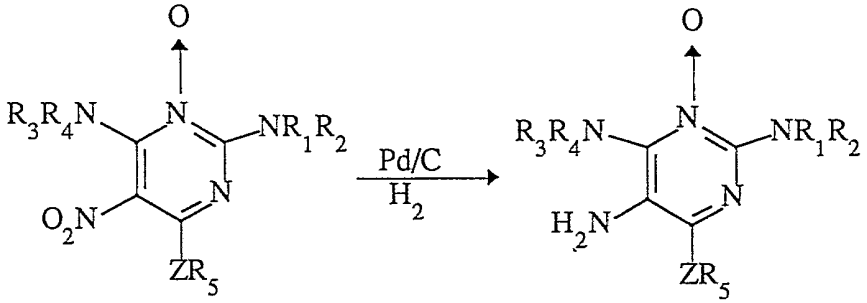
Les composés particuliers de l'invention de formule suivante :



(ID)

peuvent être obtenus à partir des composés de formule (IC) par réduction catalytique. On utilise notamment du palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène.

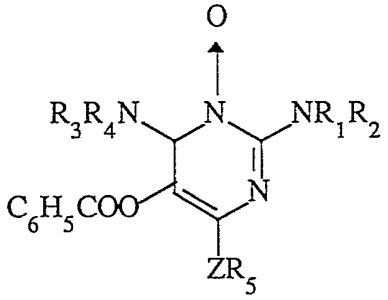
Ce procédé peut être représenté par le schéma suivant :



(IC) (ID)

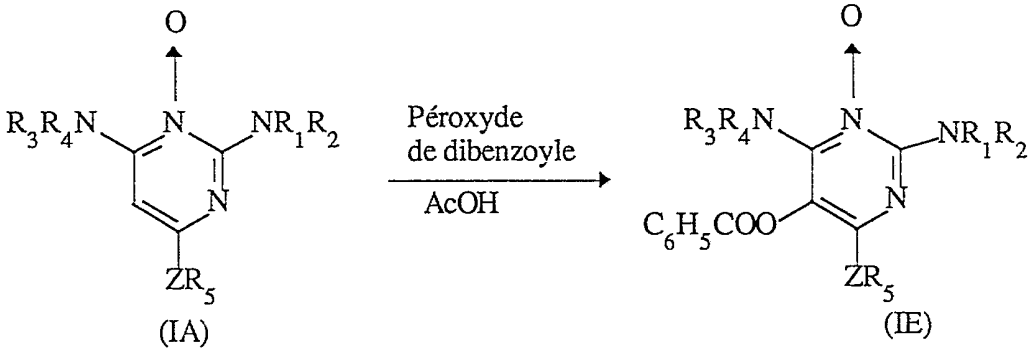
SCHEMA D

Les composés particuliers de l'invention de formule suivante :



(IE)

peuvent être obtenus par action du peroxyde de dibenzoyle en milieu acide acétique sur un composé de formule (IA), dans laquelle X' désigne hydrogène, selon le schéma réactionnel suivant :



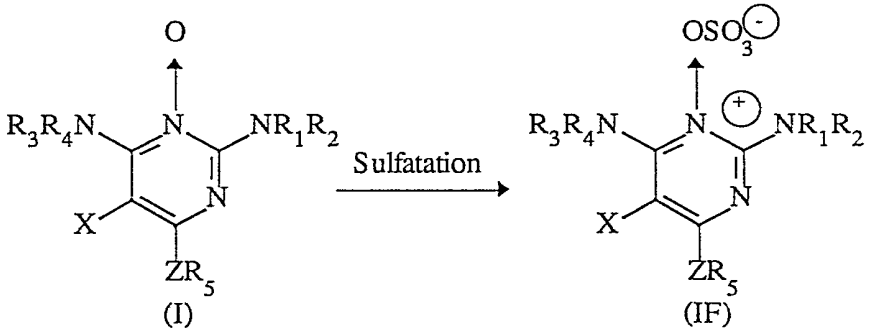
SCHEMA E

Les composés particuliers de l'invention de formule générale (I) dans laquelle Y désigne un atome d'oxygène, peuvent être transformés en leurs homologues O-sulfates de formule (IF) définie ci-après par sulfatation chimique selon les méthodes classiques décrites dans la littérature (J. Med. Chem., 1983, 26, pages 1791-1793).

On utilise comme réactif de sulfatation les complexes de trioxyde de soufre-pyridine, de trioxyde de soufre-triéthylamine ou de trioxyde de soufre-éthyldiisopropylamine.

Les solvants utilisés sont de préférence le diméthylformamide, le chloroforme, l'acétonitrile ou leurs mélanges binaires.

La température est de l'ordre de O à 25°C et le temps de réaction varie de 1 à 24 heures.



SCHEMA F

Parmi les composés de l'invention de formule générale (I) dans laquelle Z désigne l'oxygène, les composés particulièrement préférés sont ceux pour lesquels R_1, R_2, R_3, R_4 désignent hydrogène, X désigne

le chlore ou le groupement nitro et R_5 désigne n-butyle.

Parmi les composés de l'invention de formule (I) dans laquelle Z désigne le soufre, les composés particulièrement préférés sont ceux pour lesquels X désigne le chlore ou le groupement nitro, R_1, R_2, R_3 et R_4 désignent un atome d'hydrogène, et R_5 désigne méthyle, éthyle, n-butyle, 2-hydroxyéthyle, 2-aminoéthyle ou phényle.

Les compositions conformes à la présente invention, contenant dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule (I) ou un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables, peuvent être appliquées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment en application topique. Elles sont destinées pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux et notamment de la pelade, de l'alopécie ainsi que des dermatites desquamantes et la stimulation de leur repousse.

Ces compositions peuvent comporter, à titre de milieu physiologiquement acceptable, tout milieu approprié pour l'application topique, soit en cosmétique, soit en pharmacie, et qui soit compatible avec la substance active.

Les composés conformes à l'invention peuvent se trouver dans ce milieu, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé, notamment sous forme micronisée.

Les compositions destinées à être utilisées en pharmacie se présentent sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou de dispersion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension. Elles peuvent être, soit anhydres, soit aqueuses, selon l'indication clinique.

Les composés selon l'invention sont présents dans ces compositions pharmaceutiques à des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids, et en particulier comprises entre 0,2 et 5% en poids.

Les compositions cosmétiques sont notamment destinées à être utilisées sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et contiennent, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou

l'un de ses sels d'addition d'acides.

La concentration de ces composés de formule (I) dans ces compositions est, de préférence, comprise entre 0,01 et 5% en poids et en particulier entre 0,05 et 3% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie et en particulier des substances actives, telles que des agents hydratants comme la thiamorpholine et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, et leurs dérivés; la thioxolone.

Les composés conformes à l'invention peuvent être associés à des composés améliorant encore leur activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, tels que les composés suivants :

- les esters d'acide nicotinique, dont plus particulièrement les nicotinates d'alkyle en C_1-C_6 et notamment le nicotinate de méthyle ou le nicotinate de benzyle;

- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens bien connus dans l'état de la technique et en particulier l'hydrocortisone, ses sels et ses dérivés, l'acide niflumique;

-les rétinoïdes et plus particulièrement l'acide t-trans rétinoïque appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou la vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le t-trans rétinoate de zinc;

- les agents antibactériens choisis plus particulièrement parmi les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines et notamment l'érythromycine;

- les agents antagonistes de calcium, tels que plus particulièrement la Cinnarizine et le Diltiazem;

- des hormones, telles que l'estriol ou des analogues ou la thyroxine et ses sels;

- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, la spirono-lactone, le diéthylstilbestrol;

- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde.

On peut également associer avec les composés de l'invention, éventuellement en mélange avec les autres, des composés tels que le

Diazoxyde correspondant au méthyl-3 chloro-7 [2H] benzothiadiazine 1,2,4-dioxyde-1,1; la Spiroxasone ou 7-(acétylthio)-4',5'-dihydrospiro [androst 4-ène-17,2'-(3'H)furan]-3 one; des phospholipides, tels que la lécithine; les acides linoléique et linolénique; l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français 2 581 542, et plus particulièrement les dérivés d'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoyle ayant 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique; des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants; l'anthraline ou la trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 ou eicosatriynoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être associés à des agents tensio-actifs dont notamment ceux choisis parmi les agents tensio-actifs non ioniques et amphotères.

Parmi les tensio-actifs non ioniques, on citera les polyhydroxy propyléthers décrits notamment dans les brevets français n° 1 477 048; 2 091 516; 2 169 787; 2 328 763; 2 574 786; les alkyl(C_8-C_9)phénols oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles d'oxyde d'éthylène et de préférence 5 à 35 moles d'oxyde d'éthylène; les alkylpolyglycosides de formule :

$$C_nH_{2n+1}\,(C_6H_{10}O_5)_x\,H \qquad (A)$$

dans laquelle n varie de 8 à 15 inclus et x de 1 à 10 inclus.

Parmi les agents tensio-actifs amphotères, on citera plus particulièrement les amphocarboxyglycinates et les amphocarboxy propionates définis dans le dictionnaire CTFA, 3ème édition, 1982, et vendus, notamment, sous la dénomination MIRANOL® par la Société MIRANOL.

Les composés, selon l'invention, peuvent être introduits dans des supports qui améliorent encore l'activité au niveau de la repousse, en présentant à la fois des propriétés avantageuses sur le plan cosmétique, telles que des mélanges volatils ternaires d'alkyléthers d'alkylèneglycols, en particulier d'alkyle en C_1-C_4, d'alkylène en C_1-C_4 glycols ou de dialkylèneglycols, de préférence de dialkylène en C_1-C_4 glycols, d'alcool éthylique et d'eau, le solvant glycolique désignant

plus particulièrement le monoéthyléther de l'éthylèneglycol, le mono méthyléther du propylèneglycol, le monométhyléther du diéthylène glycol.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être introduits dans des supports gélifiés ou épaissis, tels que des supports essentiellement aqueux gélifiés par des hétérobiopolysaccharides, comme la gomme de xanthane, les scléroglucanes ou les dérivés de cellulose, des supports hydroalcooliques gélifiés par des polyhydroxyéthylacrylates ou méthacrylates ou des supports essentiellement aqueux épaissis en particulier par des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel, tel que les CARBOPOL vendus par la Société GOODRICH.

Ces compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents antioxydants, tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène.

Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et choisis plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C_1-C_4, comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertiobutylique, les alkylèneglycols, les alkyléthers d'alkylèneglycol et de dialkylèneglycol, tels que le monoéthyléther d'éthylèneglycol, le monométhyléther de propylène glycol, le monométhyléther de diéthylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, le sont dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les épaississants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 0,1 et 5% en poids et en particulier entre 0,4 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, consistant à leur appliquer au moins une composition telle que définie ci-dessus, en vue d'améliorer l'esthétique de la chevelure.

Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de la composition contenant les composés de formule (I) définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant pour effet d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

Le traitement consiste principalement à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu d'un individu, la composition telle que définie ci-dessus.

Le mode d'application préféré consiste à appliquer 1 à 2 g de la composition sur la zone alopécique, à une fréquence de une à deux applications par jour, pendant 1 à 7 jours par semaine et ceci pendant une durée de 1 à 6 mois.

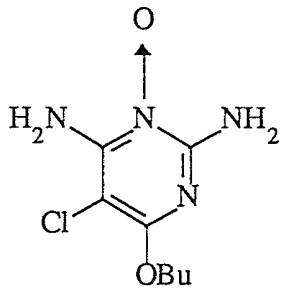
Les compositions peuvent notamment être utilisées dans le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, des dermatites desquamantes.

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

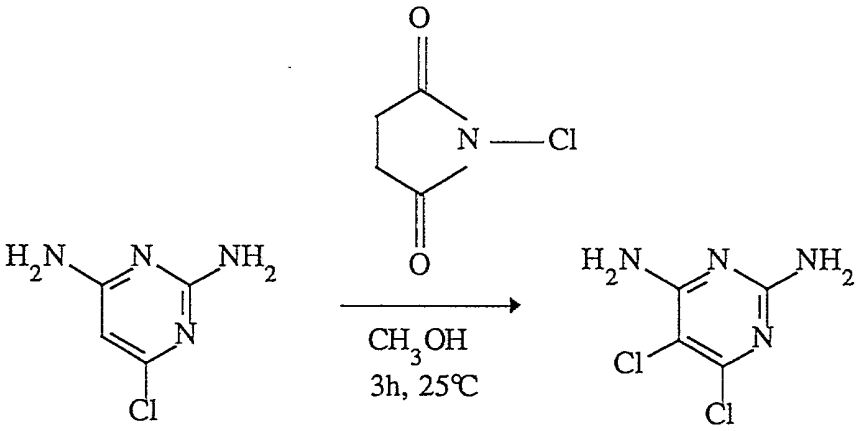
EXEMPLES DE PREPARATION

EXEMPLE 1

PREPARATION DE 2,4-DIAMINO 5-CHLORO 6-n-BUTYLOXY PYRIMIDINE 3-OXYDE.



a) **Préparation de 2,4-diamino 5,6-dichloropyrimidine.**



A une solution de 45 g de 2,4-diamino 6-chloropyrimidine dans le méthanol (1030 ml), on additionne par portions 50 g de N-chloro succinimide à 23°C. Après complète addition, on agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 3 heures. On évapore le méthanol sous pression réduite et on reprend le brut obtenu au reflux de 850 ml d'eau pendant 1 heure. Après filtration, le produit brut est recristallisé deux fois dans un mélange EtOH:H_2O=(80:20) pour donner 44,5 g de 2,4-diamino 5,6-dichloropyrimidine.

Rendement = 80%.

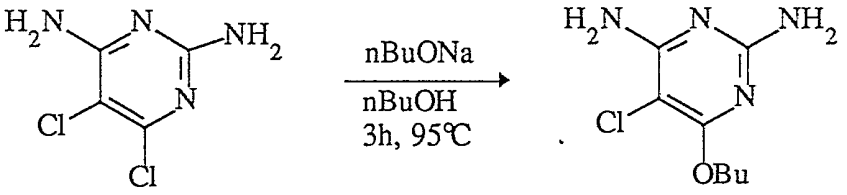
PF_K = 218°C.

Analyse élémentaire pour $C_4H_4N_4Cl_2$; M = 179.

	C	H	N	Cl
Calculé	26,82	2,23	31,28	39,66
Trouvé	26,87	2,22	31,27	39,62

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont en accord avec la structure attendue.

b) <u>Préparation de 2,4-diamino 5-chloro 6-n-butyloxy pyrimidine.</u>



On additionne 15,6 g de sodium dans 1,3 l de n-butanol.

Après dissolution complète du sodium, on ajoute 87 g de 2,4-diamino 5,6-dichloro pyrimidine.

On chauffe à 95°C pendant 3 heures.

Après refroidissement du mélange, on ajoute 300 ml d'eau, agite et décante.

La phase organique est mise à sec.

On recristallise le produit obtenu dans 1 l de mélange d'eau/ méthanol (1/1).

On obtient 95,7 g de produit blanc.

Rendement : 91%.

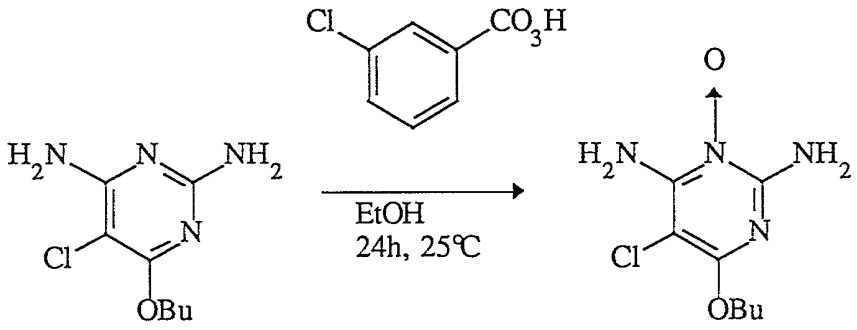
PF_K = 135°C.

Analyse élémentaire pour $C_8H_{13}N_4OCl$ 0,1 H_2O ; M = 218,3.

	C	H	N	O	Cl
Calculé	43,98	6,05	25,65	8,06	16,26
Trouvé	43,90	6,05	25,68	8,17	16,20

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

c) <u>Préparation de 2,4-diamino 5-chloro 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde.</u>



On additionne 50 g de 2,4-diamino 5-chloro 6-butyloxy pyrimidine dans 1,5 l d'éthanol absolu.

La solution est refroidie à 5°C, puis on ajoute peu à peu 145 g d'acide n-chloro perbenzoïque (à 55%).

On laisse remonter à température ambiante et agite pendant 24 heures.

Après mise à sec du mélange réactionnel, on ajoute 400 ml d'eau et acidifie par 70 ml d'acide chlorhydrique concentré.

On filtre le précipité obtenu.

Les eaux-mères sont basifiées par 90 ml de soude, le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'eau.

Après recristallisation dans 300 ml d'un mélange eau/éthanol (1/1) et lavage à l'acétone, on obtient 15 g.

Rendement = 28%.

PF_K = 140°C.

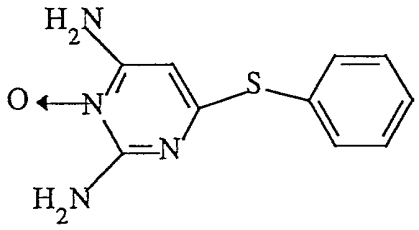
Analyse élémentaire pour $C_8H_{13}N_4O_2Cl$; M = 232,5.

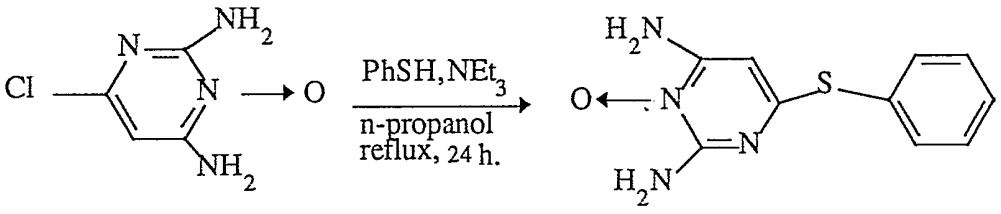
	C	H	N	O	Cl
Calculé	41,29	5,59	24,09	13,76	15,27
Trouvé	41,35	5,60	23,87	14,00	15,22

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 2

Préparation de 2,4-diamino 6-thiophényl pyrimidine 3-oxyde.





On place 5 g de 2,4-diamino 6-chloro pyrimidine 3-oxyde, 6,85 g de thiophénol, 11,5 g de triéthylamine dans 110 ml de n-propanol. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 24 heures. On évapore à sec. Le résidu est repris dans 25 ml d'éther éthylique, agité 1/2 heure, filtré sur verre fritté, rincé par 2x25 ml d'éther éthylique. On reprend le précipité dans 75 ml d'eau. Le pH est ajusté à 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Après 1/2 heure d'agitation, on revient à pH8 par addition de soude concentrée. Le précipité est filtré, rincé par 10 ml d'eau, puis recristallisé deux fois dans un mélange éthanol/eau 75/25. On obtient 3,35 g de 2,4-diamino 6-thiophényl pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 46%.

Point de fusion = décomposition à partir de 265°C.

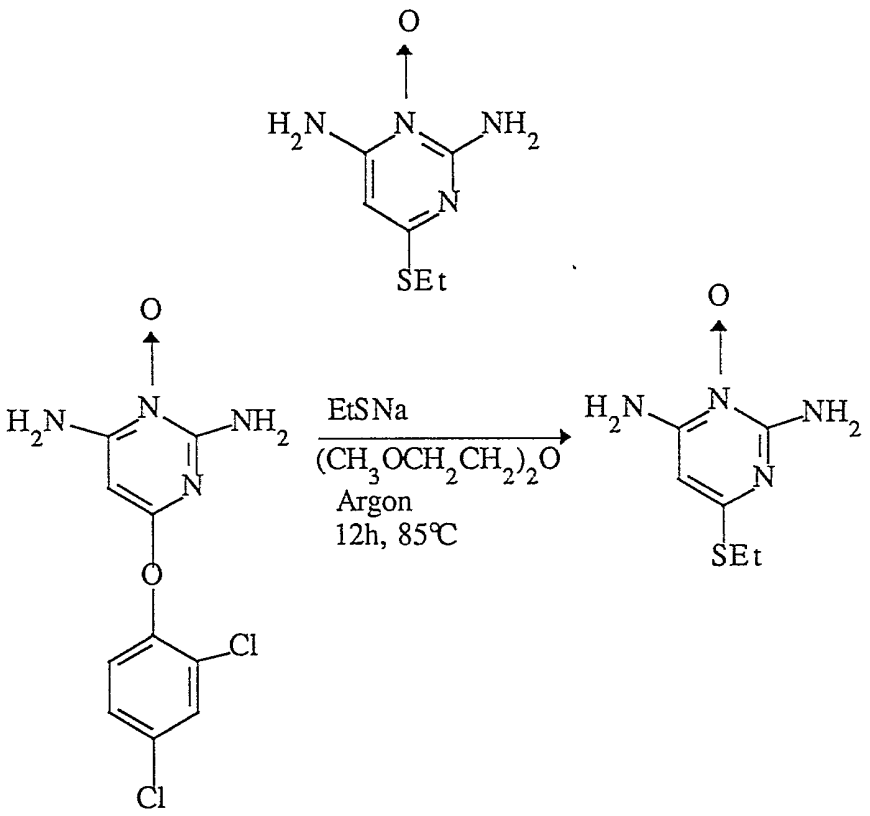
Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{10}N_4OS$; M = 234.

	C	H	N	O	S
Calculé	51,28	4,27	23,93	6,84	13,68
Trouvé	51,24	4,34	24,06	7,03	13,58

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 3

Préparation de 2,4-diamino 6-thioéthyl pyrimidine 3-oxyde.



Mode opératoire :

On dissout 30 g de 2,4-diamino 6-(2',4'-dichlorophénoxy) pyrimidine 3-oxyde dans 400 ml de diglyme à 85°C, puis on additionne par portions 23 g de thiolate de sodium. On agite la réaction à 85°C sous argon pendant 12 heures. On évapore le solvant et on reprend le brut dans une solution d'éthanol chlorhydrique jusqu'à obtenir un pH de 2. On filtre le précipité (précipité 1) et on concentre le filtrat qu'on reprend dans l'éther diéthylique. On obtient un solide que l'on joint au précipité 1. On dissout le tout dans l'eau et on amène le pH à 8 à l'aide d'une solution de soude. On filtre le précipité et on

l'agite pendant 30 minutes dans l'éther diéthylique. Après filtration, on obtient 9,6 g de 2,4-diamino 6-thioéthyl pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 50%.

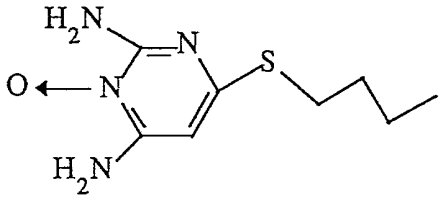
Analyse élémentaire pour $C_6H_{10}N_4OS$; M = 186.

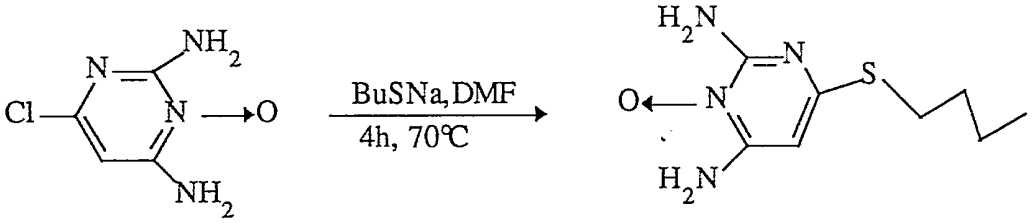
	C	H	N	O	S
Calculé	38,70	5,37	30,10	8,60	17,20
Trouvé	38,75	5,39	30,02	8,72	17,14

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 4

Préparation de 2,4-diamino 6-thiobutyl pyrimidine 3-oxyde.





On dissout 1 g de 2,4-diamino 6-chloro pyrimidine 3-oxyde dans 50 ml de diméthylformamide à 70°C. On ajoute 1,75 g de butane-thiolate de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures à 70°C. On évapore à sec. Le résidu est repris dans 10 ml d'eau. Le précipité obtenu est filtré sur verre fritté, rincé par 5 ml d'eau. On recristallise dans 8 ml de méthanol. Le précipité est rincé par 10 ml d'éther éthylique. On obtient 720 mg de 2,4-diamino 6-thiobutyl pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 57%.

Point de fusion = 178°C.

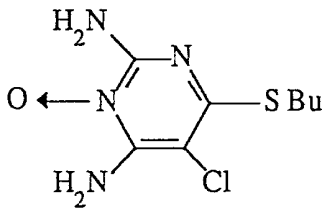
Analyse élémentaire pour $C_8H_{14}N_4OS$; M = 214.

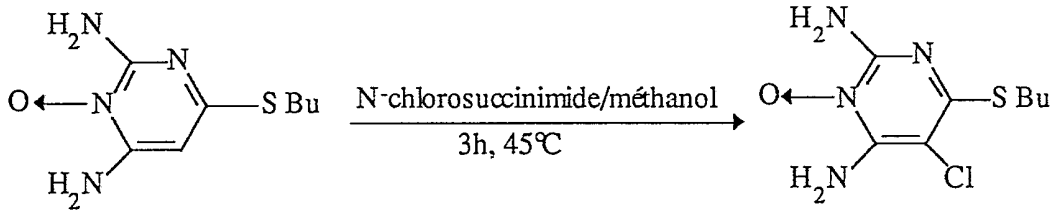
	C	H	N	O	S
Calculé	44,86	6,54	26,17	7,47	14,95
Trouvé	44,74	6,50	26,25	7,60	15,01

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 5

Préparation de 2,4-diamino 5-chloro 6-thiobutyl pyrimidine 3-oxyde.





On dissout 1 g de 2,4-diamino 6-thiobutyl pyrimidine 3-oxyde dans 100 ml de méthanol. On ajoute 935 mg de N-chlorosuccinimide. Le milieu réactionnel est agité à 45°C pendant 3 heures puis évaporé à sec. Le résidu est repris dans 2 ml d'éthanol chlorhydrique (8,6M). On ajoute 100 ml d'éther éthylique. Le précipité blanc obtenu est filtré sur verre fritté et rincé par 10 ml d'éther éthylique. On reprend le précipité dans 5 ml d'eau. Le pH est ajusté à 8 par addition de soude 10N. Après 1/2 heure d'agitation, le précipité est filtré sur verre fritté, rincé par 2x5 ml d'eau et séché sous vide sur anhydride phosphorique. On recristallise dans 10 ml d'éthanol-eau 50-50. On obtient 290 mg de 2,4-diamino 5-chloro 6-thiobutyl pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 25%.

Point de fusion = décomposition à partir de 70°C.

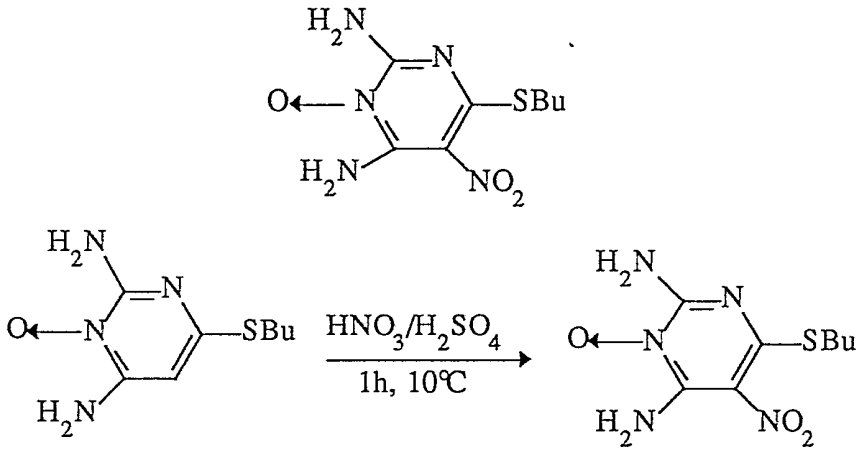
Analyse élémentaire pour $C_8H_{13}Cl\,N_4OS$; M = 248,5.

	C	H	Cl	N	O	S
Calculé	38,63	5,23	14,28	22,53	6,44	12,88
Trouvé	38,53	5,26	14,18	22,31	6,61	12,80

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 6

Préparation de 2,4-diamino 5-nitro 6-thiobutyl pyrimidine 3-oxyde.



On dissout 1 g de 2,4-diamino 6-thiobutyl pyrimidine 3-oxyde dans 10 ml d'acide sulfurique à 95%. Le milieu réactionnel est refroidi à 10°C. On additionne goutte à goutte, sans excéder 10°C, 0,4 ml d'acide nitrique à 65% en solution dans 2,5 ml d'acide sulfurique à 95%. On agite 1 heure à 10°C puis on verse sur 100 ml d'eau glacée. Après 1 heure d'agitation, le précipité est filtré sur verre fritté. On reprend dans 10 ml d'eau. Le pH est ajusté à 8 par addition de soude 10N. Le précipité orange est filtré sur verre fritté, lavé par 5 ml d'eau et séché sous vide sur anhydride phosphorique. On recristallise dans un mélange éthanol/eau 80/20. On obtient 450 mg de 2,4-diamino 5-nitro 6-thiobutyl pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 37%.

Point de fusion = 189°C.

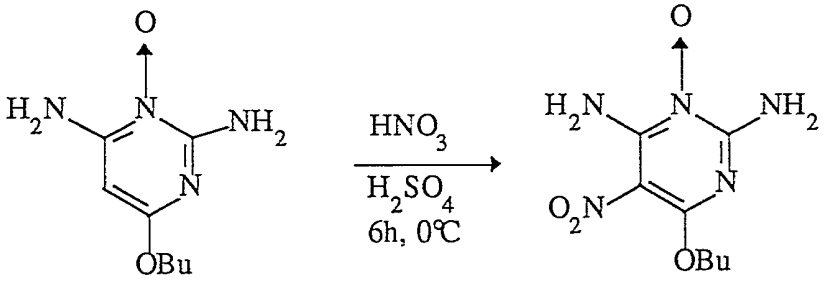
Analyse élémentaire pour $C_8H_{13}N_5O_3S$; M = 259.

	C	H	N	O	S
Calculé	37,06	5,02	27,03	18,53	12,35
Trouvé	37,07	5,07	27,09	18,70	12,29

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 7

Préparation de 2,4-diamino 5-nitro 6-n-butyloxypyrimidine 3-oxyde.



Mode opératoire :

On dissout 2,8 g de 2,4-diamino 6-n-butyloxypyrimidine 3-oxyde dans 10 ml d'acide sulfurique concentré, puis on additionne goutte à goutte et à température inférieure à +5°C, 10 ml d'un mélange HNO_3 à 65% et H_2SO_4 concentré dans les proportions HNO_3 : H_2SO_4 = 1:4. On agite la solution pendant 6 heures à O°C.

On verse le milieu réactionnel sur 250 g de glace pilée et on neutralise par addition de 35 g de KOH en pastilles, puis avec 15 g de $KHCO_3$. On filtre le mélange sur fritté et on lave le précipité à l'eau. On recristallise le solide jaune vert obtenu dans un mélange H_2O/ éthanol 1:5. On obtient 0,5 g de 2,4-diamino 5-nitro 6-n-butyloxy pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 14%.

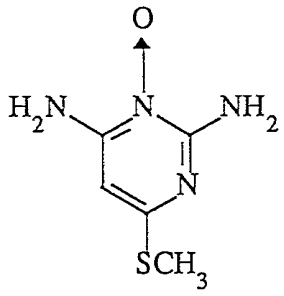
Analyse élémentaire pour $C_8H_{13}N_5O_3$ 0,5 H_2O ; PM = 252.

	C	H	N	O
Calculé	38,24	5,57	27,89	28,68
Trouvé	37,83	5,32	27,43	28,22

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 8

Préparation de 2,4-diamino 6-thiométhyl pyrimidine 3-oxyde.



Mode opératoire :

Dans une solution de 70 cm^3 d'éthanol absolu, contenant une pastille de soude et préalablement dégazée à l'argon, sont ajoutés 7 g de 6-chloro 2,4-diaminopyrimidine 3-oxyde. Après dissolution, 4,58 g de thiométhylate de sodium sont ajoutés par petites fractions. Le mélange réactionnel est porté 5 heures au reflux puis est filtré sur verre fritté à température ambiante. Le précipité obtenu est lavé à l'eau et est séché sous vide.

Rendement = 80%.

Point de fusion = 276°C.

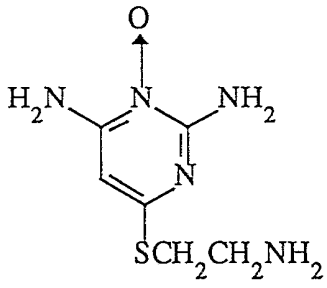
Analyse élémentaire pour $C_5H_8N_4OS$; PM = 172.

	C	H	N	O	S
Calculé	34,87	4,68	33,53	9,29	18,62
Trouvé	34,80	4,69	32,55	9,38	18,65

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 9

Préparation de 6-(beta amino éthylthio)2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde.



Mode opératoire :

A une solution de 1 litre de méthanol absolu, contenant 31,2 g de chlorhydrate de cystéamine et préalablement dégazée à l'argon, sont ajoutés 29,7 g de méthylate de sodium de manière à maintenir la température inférieure ou égale à 30°C. Le mélange réactionnel est porté au reflux, puis 40 g de chloro 6-diamino 2,4-pyrimidine 3-oxyde sont ajoutés par petites fractions. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 10 heures puis est filtré à chaud. Le filtrat est évaporé sous vide puis purifié sur colonne de silice dans le dichlorométhane en augmentant progressivement la polarité par du méthanol. Les fractions pures sont évaporées sous vide et le résidu est recristallisé dans le minimum d'éthanol bouillant. On obtient 15 g de poudre blanc-cassé.

Rendement : 30%.

Point de fusion = 212°C.

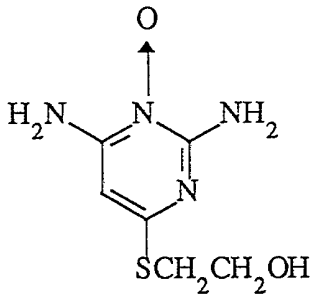
Analyse élémentaire pour $C_6H_{11}N_5$ OS ; PM = 201.

	C	H	N
Calculé	35,81	5,51	34,80
Trouvé	35,37	5,34	34,04

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 10

Préparation de 6-(beta hydroxy éthylthio)2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde.



Mode opératoire :

A une solution de 200 cm^3 de méthanol absolu, contenant 8,8 cm^3 de mercaptoéthanol et préalablement dégazée à l'argon, sont ajoutés 6,8 g de méthylate de sodium de manière à maintenir la température inférieure ou égale à 30°C. Le mélange réactionnel est porté au reflux puis 20 g de 6-chloro 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde sont ajoutés par petites fractions. Le mélange réactionnel est porté 2x8 heures au reflux puis est filtré sur verre fritté à température ambiante. Le précipité obtenu est lavé à l'eau, séché sous vide, puis recristallisé dans le minimum de diméthylsulfoxyde porté à température de 150°C. On obtient 12 g de poudre blanche.

Rendement = 50%.

Point de fusion = 245°C.

Analyse élémentaire pour $C_6H_{10}N_4O_2S$ 0,25 H_2O ; PM = 206,7.

	C	H	N	O	S
Calculé	34,86	5,12	27,10	17,41	15,51
Trouvé	34,40	5,34	26,71	16,90	15,76

Les spectres de RMN ^1H et de masse sont en accord avec la structure attendue.

EXEMPLES DE FORMULATION

EXEMPLE 1

LOTION CAPILLAIRE

- 2,4-diamino 5-chloro 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde	1,5 g
- Ethanol absolu	92,3 g
- Propylèneglycol	6,2 g

EXEMPLE 2

LOTION

- 2,4-diamino 6-thiophényl pyrimidine 3-oxyde	0,40 g
- Ethanol absolu	93,3 g
- Propylèneglycol	6,3 g

EXEMPLE3

LOTION

- 2,4-diamino 5-chloro 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde		0,9	g
- Propylèneglycol		22,6	g
- Ethanol		43,9	g
- Eau	qsp	100,0	g

EXEMPLE 4

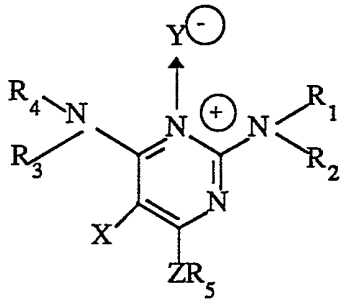
LOTION

- 2,4-diamino 6-thiophényl pyrimidine 3-oxyde		0,9	g
- Propylèneglycol		22,6	g
- Ethanol		43,9	g
- Eau	qsp	100,0	g

Ces compositions sont appliquées sur les zones alopéciques du cuir chevelu à raison de une fois par jour pendant 4 mois.

REVENDICATIONS

1. Composition pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule suivante :



(I)

dans laquelle :

R_1 et R_3 désignent un atome d'hydrogène;

R_2 et R_4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;

R_5 désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{12}, un radical alcényle en C_3-C_{12}, un radical cycloalkyle en C_3-C_8, un radical aryle, un radical arylalkyle, un radical hydroxyalkyle ou aminoalkyle dans lequel le radical alkyle possède 1 à 6 atomes de carbone ;

X désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle en C_1-C_6, un groupe nitro, un groupe benzoyloxy ou un groupement -NHR_6 dans lequel R_6 désigne un atome d'hydrogène, un radical acyle ou un radical alkyle en C_1-C_6 ;

Z désigne le soufre ou l'oxygène ; sous réserve que Z désigne le soufre lorsque X désigne l'hydrogène ou lorsque R_5 désigne un radical aryle ;

Y désigne l'oxygène ou OSO_3;

ainsi que ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que dans la formule (I), les radicaux alkyle en C_1-C_6 sont choisis

parmi méthyle, éthyle, propyle, n-butyle, n-pentyle, n-hexyle; les radicaux alkyle en C_1-C_{12} sont choisis parmi méthyle, éthyle, propyle, n-butyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-éthylhexyle, octyle, décyle, dodécyle; les groupements alcényle en C_3-C_{12} sont choisis parmi allyle, buténylé, hexényle, décényle, dodécényle; les radicaux aryle sont choisis parmi phényle, benzyle; les atomes d'halogène sont choisis parmi le chlore, le brome, le fluor ou l'iode.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est choisi parmi ceux pour lesquels Z désigne le soufre; X désigne le chlore ou nitro, R_1, R_2, R_3, R_4 désignent hydrogène et R_5 désigne méthyle, éthyle, n-butyle, phényle, 2-hydroxyéthyle, 2-aminoéthyle.

4. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que le composé de formule (I) est le 2,4-diamino 5-chloro 6-n-butyloxypyrimidine 3-oxyde ou le 2,4-diamino 5-nitro 6-n-butyloxy-pyrimidine 3-oxyde.

5. Composition pharmaceutique ou cosmétique, destinée à être utilisée en application topique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion, de dispersion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension anhydre ou aqueuse, en vue de son application pharmaceutique et qu'elle contient au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est présent dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

8. Composition destinée à être utilisée en cosmétique, telle que définie dans la revendication 5, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et qu'elle contient, dans un support

cosmétiquement acceptable, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 3, à une concentration comprise entre 0,01 et 5% en poids.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre des agents hydratants et des agents antiséborrhéiques.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents améliorant encore l'activité des composés de formule (I) au niveau de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'agents améliorant encore l'activité de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux, des esters d'acide nicotinique, des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non-stéroïdiens, des rétinoïdes, des agents antibactériens, des agents antagonistes du calcium, des hormones, des agents anti-androgènes, des capteurs de radicaux OH.

12. Composition selon la revendication 10, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre de composés améliorant encore l'activité sur la repousse et/ou le freinage de la chute des cheveux, des composés choisis parmi le Diazoxide, la Spiroxazone, les phospholipides, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés, les acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques, leurs esters, les lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, les caroténoïdes, les acides eicosatétraïnoïque-5,8,11,14, et eicosatriynoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

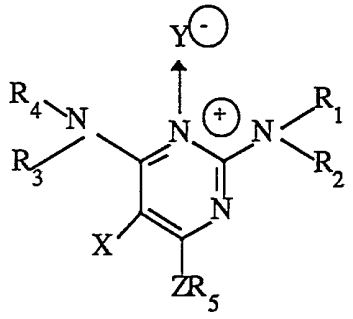
13. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 12, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents tensio-actifs choisis parmi les agents tensio-actifs non-ioniques et amphotères.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 13, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est constitué par de l'eau, un mélange d'eau et d'un ou plusieurs solvant(s) organique(s) ou par un mélange de solvants organiques, les solvants organiques étant pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

15. Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait que les solvants sont choisis parmi les alcools inférieurs en C_1-C_4, les alkylèneglycols et les alkyléthers de mono- et de dialkylèneglycol.

16. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 15, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est épaissi au moyen d'agents épaississants et/ou gélifiants et contient des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants.

17. Composés de formule :



(I)

dans laquelle :

R_1 et R_3 désignent un atome d'hydrogène;

R_2 et R_4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;

R_5 désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{12}, un radical alcényle en C_3-C_{12}, un radical cycloalkyle en C_3-C_8, un radical aryle, un radical arylalkyle, un radical hydroxyalkyle ou aminoalkyle dans lequel le radical alkyle possède 1 à 6 atomes de carbone ;

X désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle en C_1-C_6, un groupe nitro, un groupe benzoyloxy ou un groupement -NHR_6 dans lequel R_6 désigne un atome d'hydrogène, un radical acyle ou un radical alkyle en C_1-C_6 ;

Z désigne le soufre ou l'oxygène ; sous réserve que Z désigne le soufre lorsque X désigne l'hydrogène ou lorsque R_5 désigne un radical

aryle ;

Y désigne l'oxygène ou OSO_3;

et les sels d'addition d'acides cosmétiquement et pharmaceutiquement acceptables; à l'exception des composés 2,4-diamino 6-hydroxy 5-bromopyrimidine 3-oxyde et 2,4-diamino 6-thiophénylpyrimidine 3-oxyde et leurs sels d'addition d'acides.

18. Composés tels que définis dans la revendication 17, pour utilisation comme substance thérapeutique.

19. Utilisation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'alopécie, de la pelade, de la chute des cheveux, des dermatites desquamantes.

20. Procédé de traitement cosmétique des cheveux et du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on applique une composition telle que définie dans les revendications 1 à 16.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

2678929

N° d'enregistrement national

FR 9108764
FA 460859

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
A	EP-A-0 356 271 (L OREAL) * page 1 - page 20 * ---	1,17
A	DE-A-1 695 959 (UPJOHN) * page 1 - page 4; revendications * ---	1,17
D,X	CHEMICAL ABSTRACTS, , no. 92, 1980, Columbus, Ohio, US; abstract no. 128848Z, W. COWDEB ET AL.: 'PYRIMIDINE N-OXIDE II' page 696 ;colonne 2 ; * abrégé * & AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY vol. 32, no. 9, 1979, AUSTRALIA pages 2049 - 2057; -----	17

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)

C07D
A61K

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
11 MARS 1992	FRANCOIS J.C.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)