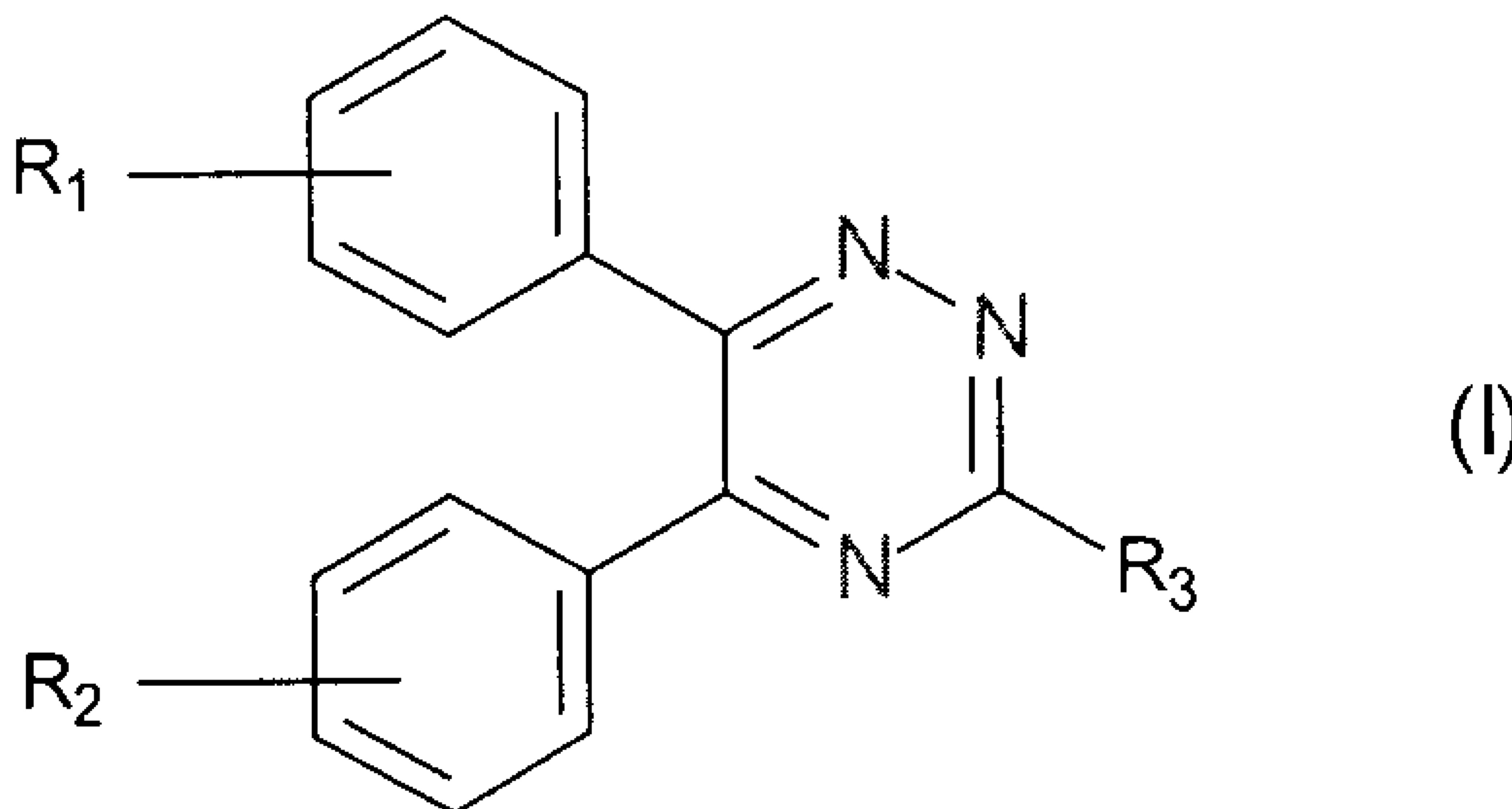




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/05/04
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/12/22
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2012/10/23
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/10/20
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/001129
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/121108
(30) Priorité/Priority: 2004/05/05 (FR0404810)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 253/065* (2006.01),
A61K 8/49 (2006.01), *A61Q 17/04* (2006.01),
C07D 253/07 (2006.01)
(72) Inventeurs/Inventors:
REY, JEROME, FR;
BORDAT, PASCAL, FR;
TARROUX, ROGER, FR
(73) Propriétaire/Owner:
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, FR
(74) Agent: NORTON ROSE CANADA
S.E.N.C.R.L., S.R.L./LLP

(54) Titre : DERIVES MONOMERIQUE DE 5,6-DIPHENYL-1,2,4-TRIAZINE ET LEURS UTILISATIONS
(54) Title: MONOMER 5,6-DIPHENYL-1,2,4-TRIAZINIC DERIVATIVES AND THE USE THEREOF



(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention a pour objet l'utilisation de composés 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques de formule générale (I) dans laquelle les liaisons pénétrantes dans le cycle indiquent une position de substitution indifférente en ortho, méta ou para, R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₁₂, hydroxy, alcoxy linéaire ou ramifié en C₁ à C₁₈, poly(éthoxy)-alcoxy avec un fragment alkyle en C₁ à C₄ et le nombre de motif éthoxy compris entre 1 et 4, amino, ou mono- ou di-alkylamino avec un fragment alkyle en C₁ à C₄, R₃ représente un atome de chlore, un groupe hydroxy, amino, phényle éventuellement substitué 1 à 3 fois par un radical hydroxy situé au moins en position para ou phényle éventuellement substitué 1 à 3 fois en position ortho, méta ou para, par un alcoxy en C₁ à C₁₂ ou un cyano et un groupe alkylimino avec un fragment alkyle en C₁ C₇, comme filtres solaires actifs ou agents protecteurs de la lumière, ainsi que les compositions cosmétiques les contenant.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
22 décembre 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/121108 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 253/065, 253/07, A61K 7/42(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001129

(22) Date de dépôt international : 4 mai 2005 (04.05.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0404810 5 mai 2004 (05.05.2004) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR];
45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **REY, Jérôme** [FR/FR]; 35, boulevard Maréchal Joffre, F-81100 Castres (FR). **BORDAT, Pascal** [FR/FR]; 2, chemin de l'Eglise, F-31320 Mervilla (FR). **TARROUX, Roger** [FR/FR]; 36, boulevard Koenigs, Bât. A, N°232, F-31300 Toulouse (FR).(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

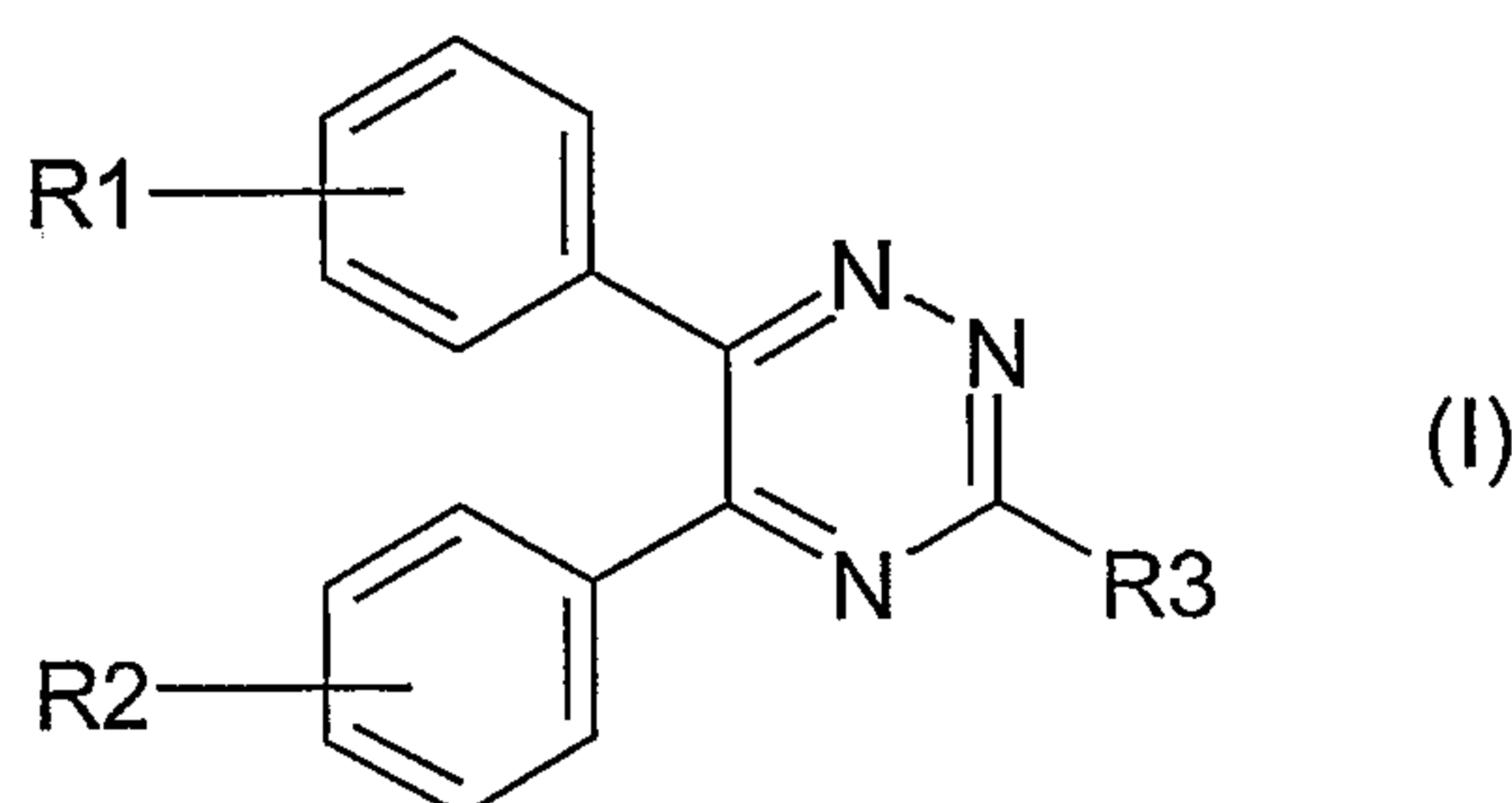
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: MONOMER 5,6-DIPHENYL-1,2,4-TRIAZINIC DERIVATIVES AND THE USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES MONOMERIQUE DE 5,6-DIPHENYL-1,2,4-TRIAZINE ET LEURS UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to the use of 5,6-diphenyl-1,2,4-triazinic compounds of general formula (I), wherein cycle penetrating bonds display an ortho, meta or para indifferent substitution position, identical or different R₁ and R₂ represent a hydrogen, fluoride, chloride or bromine atom, C₁ to C₁₂ linear or branched alkyl, C₁ A C₁₈linear or branched hydroxy, alkoxy poly(ethoxy)-alkoxy with a C₁ to C₄ alkyl fragment and an ethoxy number ranging from 1 to 4, amino or mono or di-alkylamino with a C₁ to C₄ alkyl fragment group, R₃ represents a chlorine atom, ahydroxy, amino, a phenyl possibly 1 to 3 times substituted by a hydroxy radical situated at least in a para or phenyl position possibly 1 to 3 times substituted in an ortho, meta or para position by a C₁ to C₁₂ alkoxy or cyano or alkylamino group with a C₁ to C₇ alkyl fragment in the form of active sun filters or light-protective agents and to cosmetic composition containing said compounds.(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation de composés 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques de formule générale (I) dans laquelle les liaisons pénétrantes dans le cycle indiquent une position de substitution indifférente en ortho, méta ou para, R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₁₂, hydroxy, alkoxy linéaire ou ramifié en C₁ à C₁₈, poly(éthoxy)-alkoxy avec un fragment alkyle en C₁ à C₄ et le nombre de motif éthoxy compris entre 1 et 4, amino, ou mono- ou di-alkylamino avec un fragment alkyle en C₁ à C₄, R₃ représente un atome de chlore, un groupe hydroxy, amino, phényle éventuellement substitué 1 à 3 fois par un radical hydroxy situé au moins en position para ou phényle éventuellement substitué 1 à 3 fois en position ortho, méta ou para, par un alkoxy en C₁ à C₁₂ ou un cyano et un groupe alkylamino avec un fragment alkyle en C₁ C₇, comme filtres solaires actifs ou agents protecteurs de la lumière, ainsi que les compositions cosmétiques les contenant.

WO 2005/121108 A1

WO 2005/121108 A1



Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

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

Dérivés monomériques de 5,6-diphényl-1,2,4-triazine et leurs utilisations

La présente invention se rapporte à des dérivés de 5,6-diphényl-1,2,4-triazine, et en particulier à leur utilisation comme filtres solaires sur la peau humaine et les cheveux ou comme agents protecteurs de la lumière dans l'industrie de matériaux synthétiques tels que les plastiques, les verres, les textiles. La présente invention a également pour objet les compositions cosmétiques contenant lesdits dérivés.

On rappellera brièvement que l'action du rayonnement solaire sur la peau dépend essentiellement de l'énergie des radiations qui atteignent les différentes couches cutanées. De façon générale, les radiations les plus énergétiques, i.e. possédant la longueur d'onde la plus faible ($E=hc/\lambda$), provoquent des érythèmes ou « coup de soleil », alors que les radiations moins énergétiques n'engendrent qu'un simple brunissage de la peau. On considère donc qu'un filtre solaire, destiné à entrer dans la composition des préparations cosmétologiques dites « anti-solaires » doit absorber au maximum les radiations de faible longueur d'onde, tout en restant transparent aux radiations de plus grande longueur d'onde.

Les photobiologistes ont pour habitude de diviser le spectre ultra-violet en trois portions appelées UV-A, UV-B et UV-C correspondant aux gammes de longueurs d'ondes décroissantes respectivement comprises entre 400 nm et 320 nm, entre 320 nm et 280 nm et entre 280 nm et 200 nm.

Les UV-B et UV-A permettent le brunissement de l'épiderme humain. Les UV-B provoquent des érythèmes et des brûlures cutanées qui peuvent nuire au développement du bronzage naturel. Pour ces raisons, ainsi que pour des raisons esthétiques, il existe une demande constante de moyens de contrôle de ce bronzage naturel en vue de contrôler la couleur de la peau. Il convient donc de filtrer ce rayonnement UV-B.

On sait également que les rayons UV-A, sont susceptibles d'induire une altération de la peau, notamment dans le cas des peaux sensibles ou des peaux continuellement exposées au rayonnement solaire. Les rayons UV-A provoquent en particulier une perte d'élasticité de la peau et l'apparition de rides conduisant à un vieillissement prématuré. Ils provoquent le déclenchement de réaction érythémateuse

ou amplifient cette réaction chez certains sujets et peuvent même être à l'origine de réactions phototoxiques ou photoallergiques. Il est donc souhaitable de filtrer aussi le rayonnement UV-A.

Les UV-C, les plus fortement énergétiques créent des photokératites. L'ozone formé dans la stratosphère absorbe généralement une grande partie de ce rayonnement UV-C que l'on retrouve en revanche en quantité importante dans les rayonnements émis par les lampes artificielles, souvent responsables de graves accidents cutanés. Les UV-B qui pénètrent dans la couche de la peau et en particulier dans le corps muqueux de l'épiderme, provoquent des érythèmes solaires. Par suite, l'ensemble des radiations (UV-B + UV-C) constitue ce que l'on appelle la bande érythémale à l'égard de laquelle les filtres solaires doivent jouer le rôle d'écran. Les UV-A produisent la pigmentation directe de la peau (mélanogénèse), i.e. le brunissement de la peau.

Des composés dérivés de benzotriazoles et/ou benzothiazoles sont connus en tant que filtres UV, notamment dans le domaine cosmétique. La demande de brevet FR 2 803 194 décrit ainsi des dérivés de S-triazines portant des groupements phénylbenzothiazoles ou benzothiazoles utiles en tant que filtres UV sous forme particulière. Ces composés couvrent le domaine de l'UV-A et de l'UV-B mais ils présentent l'inconvénient majeur d'absorber dans le visible (longueurs d'onde supérieure à 400 nm). Ces produits sont donc fortement colorés, ce qui limite leur utilisation dans les produits cosmétiques.

La présente invention propose de nouveaux dérivés de 5,6-diphényl-1,2,4-triazine capables d'absorber dans le domaine des UV-A et/ou des UV-B et/ou des UV-C, sans absorber dans le domaine du visible. Ces composés présentent donc l'avantage d'être peu colorés.

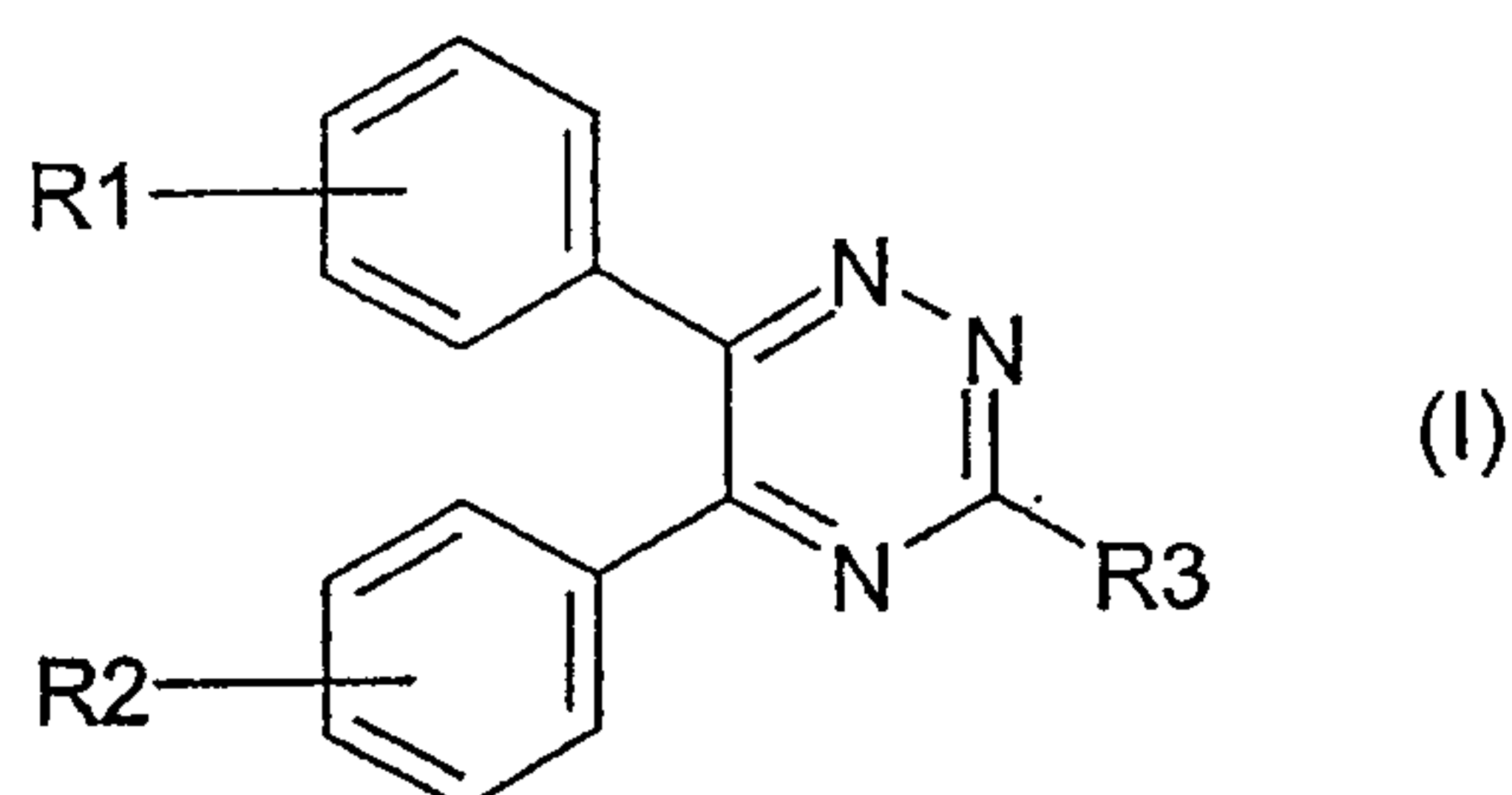
Ils présentent aussi l'avantage de pouvoir être spécifiques de l'un de ces domaines spectraux. Ceci est intéressant lorsque l'on souhaite filtrer un domaine UV précis (UV-A, UV-B ou UV-C), pour compléter par exemple l'efficacité spectrale d'un filtre UV qui présente une lacune sur ce domaine particulier.

Ces nouveaux dérivés offrent ainsi une gamme variée de filtres UV spécifiques et qui peuvent aussi présenter différents degrés d'absorbance. La combinaison de plusieurs de ces filtres sélectionnés en fonction de leur spécificité et

leur degré d'absorbance, permet donc de préparer toute sorte de filtres UV agissant dans le spectre et avec l'absorbance désirés.

Ces nouveaux dérivés présentent aussi l'avantage d'être solubles dans divers excipients pharmaceutiquement acceptables, et de présenter une photostabilité meilleure que certains filtres commerciaux, ce qui les rend particulièrement utiles dans les produits cosmétiques, notamment les protections solaires.

La présente invention a pour objet l'utilisation comme filtres solaires actifs dans l'UV-A et/ou l'UV-B et/ou l'UV-C pour la peau humaine et/ou les cheveux, de composés 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques de formule générale (I) :



dans laquelle :

- les liaisons pénétrantes dans le cycle indiquent une position de substitution indifférente en ortho, méta ou para,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₁₂, hydroxy, alcoxy linéaire ou ramifié en C₁ à C₁₈, poly(éthoxy)-alcoxy avec un fragment alkyle en C₁ à C₄ et le nombre de motif éthoxy compris entre 1 et 4, amino, ou mono- ou di-alkylamino avec un fragment alkyle en C₁ à C₄,
- R₃ représente un atome de chlore, un groupe hydroxy, amino, phényle éventuellement substitué 1 à 3 fois par un radical hydroxy situé au moins en position para, phényle éventuellement substitué 1 à 3 fois en position ortho, méta ou para, par un alcoxy en C₁ à C₁₂ ou un cyano, ou un groupe alkylimino avec un fragment alkyle en C₁ à C₇.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés tels que précédemment définis comme agents protecteurs de la lumière actifs dans l'UV-A et/ou l'UV-B et/ou l'UV-C, utiles dans l'industrie des matériaux synthétiques,

notamment comme agents protecteurs de la lumière entrant dans la composition de matières plastiques, de verre ou de matières textiles.

Ces composés objets de la présente invention peuvent ainsi être utilisés pour protéger les matériaux photosensibles.

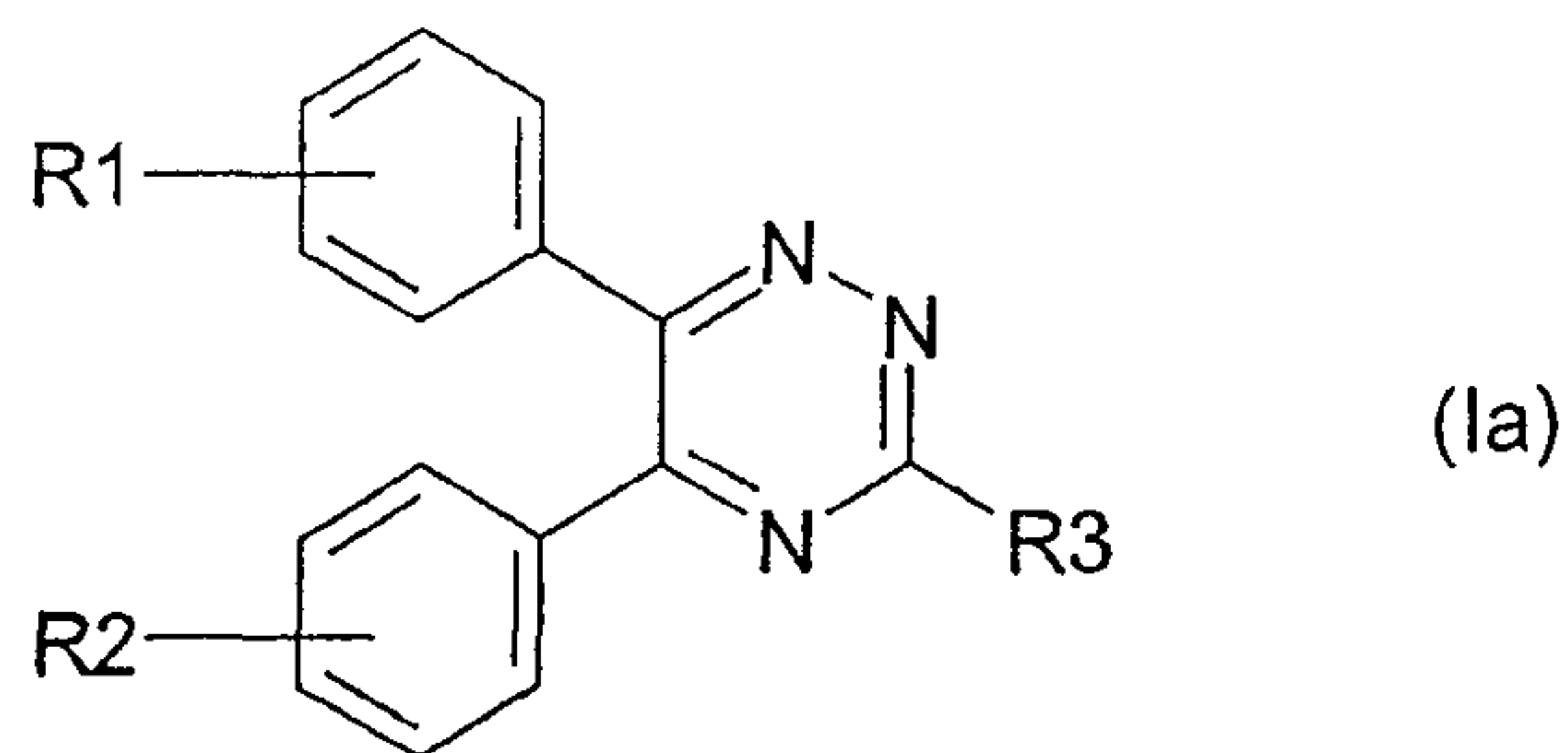
L'agent de protection contre la lumière peut-être incorporé dans un substratum dans le but de protéger ce substratum contre l'attaque des rayons ultraviolets, pour empêcher la modification d'une ou de plusieurs propriétés physiques de ce substratum, comme par exemple la décoloration, une modification de la résistance au déchirage, une augmentation de la fragilité, etc.... et/ou des réactions chimiques provoquées par les rayons ultraviolets, par exemple dans un processus d'oxydation. Dans ce cas, on peut incorporer l'agent de protection avant et pendant la préparation du substratum, ou ultérieurement par un procédé convenable, par exemple un procédé de fixage analogue à une opération de teinture.

L'agent de protection contre la lumière peut aussi être incorporé dans un substratum pour protéger une ou plusieurs autres substances incorporées dans ledit substratum, par exemple des colorants, des agents auxiliaires, etc...

L'agent de protection contre la lumière peut aussi être incorporé dans une couche filtrante pouvant être solide (film, feuille) ou demi-solide (crème, huile, cire), que l'on applique sur un substratum, dans le but de protéger celui-ci des rayons ultraviolets.

Les composés de la présente invention conviennent non seulement comme agents de protection contre la lumière pour des matières incolores, mais également pour des matières pigmentées. Dans ce cas, la protection contre la lumière s'exerce aussi sur les colorants, permettant ainsi dans bien des cas une amélioration tout à fait notable de la stabilité à la lumière.

La présente invention a également pour objet les composés 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques de formule générale (Ia) :



dans laquelle :

- R₁ et R₂ représentent un groupe CH₃O-, et
- R₃ représente :
 - un phényle substitué une ou plusieurs fois par un radical hydroxy situé au moins en position para,
 - un phényle substitué en position ortho, méta ou para, par un radical choisi parmi un alcoxy en C₁ ou C₁₂ ou un cyano,
 - ou un groupe alkylimino avec un fragment alkyle en C₁ à C₇.

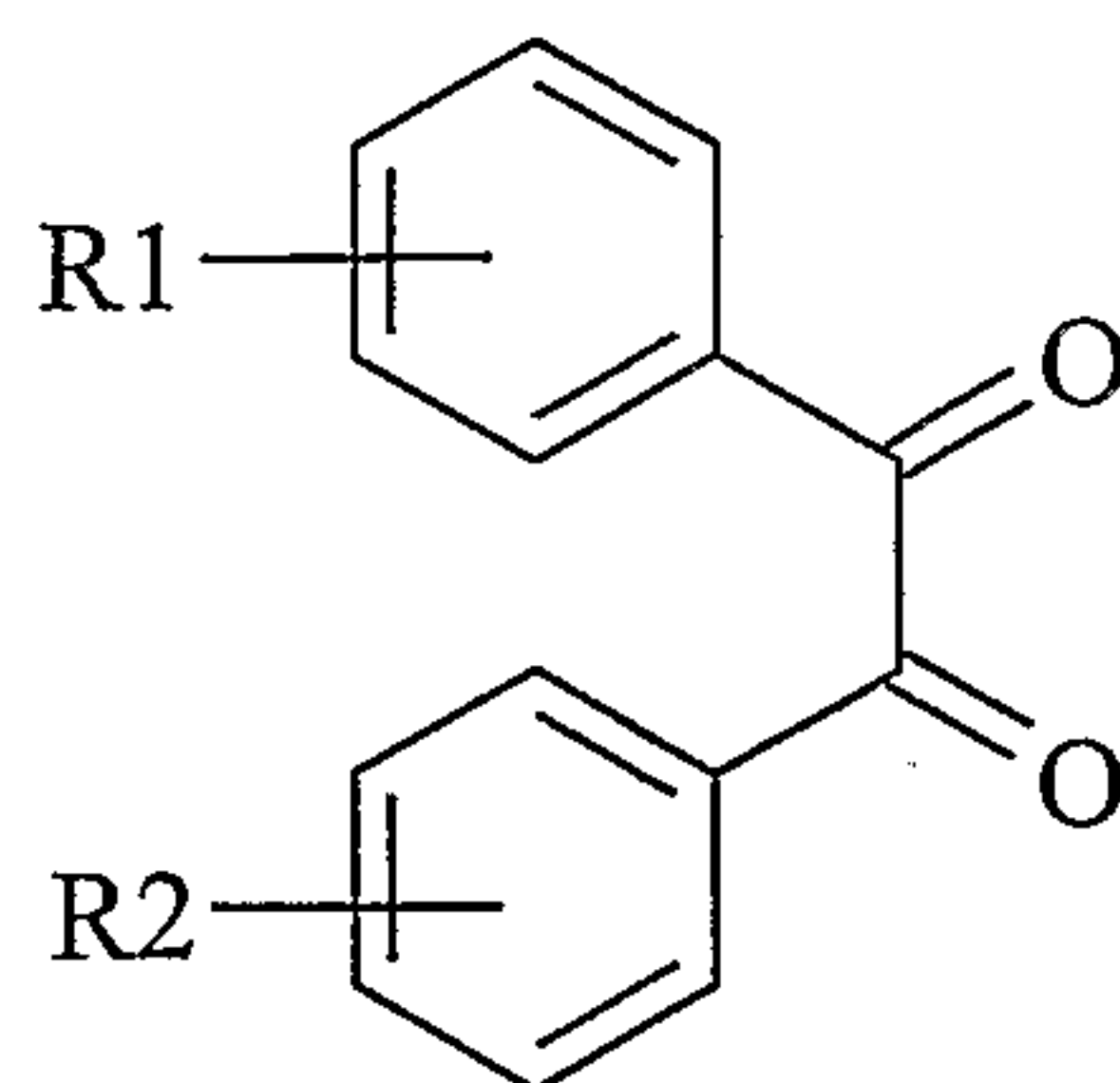
Parmi les composés de formule générale (Ia), les composés suivants ont conduit à des résultats pratiques tout particulièrement intéressants :

- R₁ et R₂ représentent un groupe CH₃O- situé en position para, et
- R₃ représente un groupe phényle substitué par un radical hydroxy en position para, ou par un cyano ou un alcoxy en C₁ à C₁₂ en position ortho, méta ou para.

La présente invention a également pour objet les compositions cosmétiques anti-solaires contenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (Ia) en association avec un excipient cosmétiquement acceptable, de préférence entre 0,1 et 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions cosmétiques anti-solaires selon l'invention peuvent contenir en outre un ou plusieurs filtres solaires complémentaires actifs dans l'UV-A et/ou dans l'UV-B et/ou dans l'UV-C (absorbeurs), hydrophiles ou lipophiles. Ces filtres complémentaires peuvent être notamment choisis parmi des dérivés cinnamiques, des dérivés dibenzoylméthane, des dérivés salicyliques, des dérivés du camphre et des dérivés de triazine autres que ceux précédemment cités dans la présente invention.

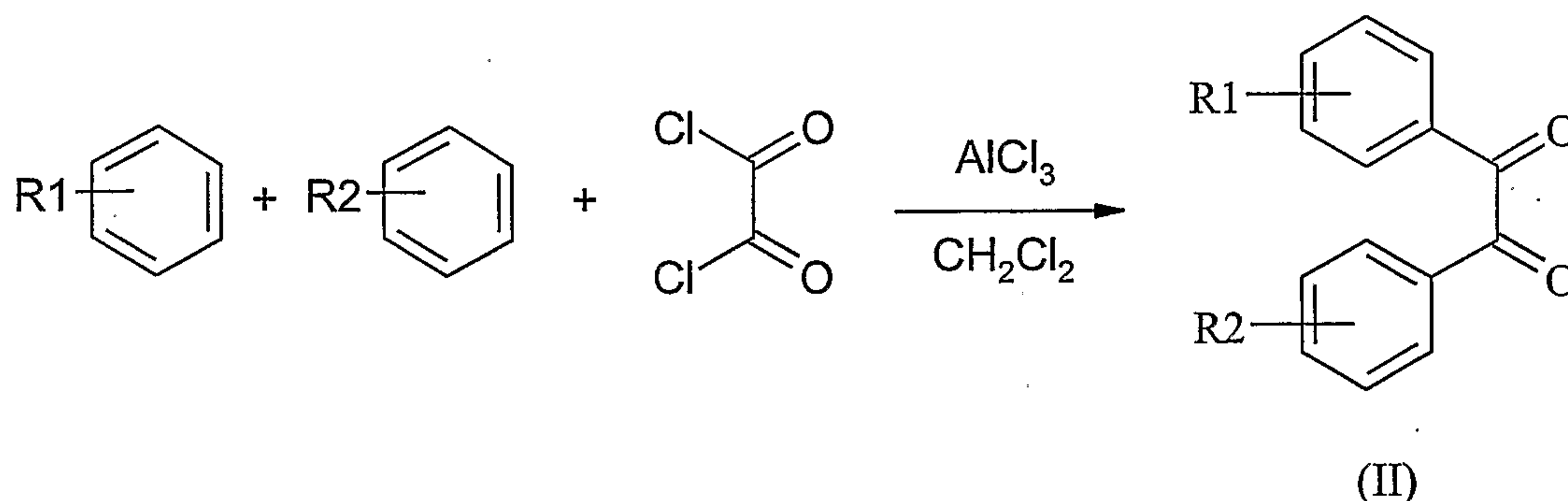
Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par des méthodes conventionnelles connues de l'homme de l'art à partir de 1,2-dicétones de formule (II) :



dicétone (II)

où R_1 et R_2 ont les mêmes significations que celles données précédemment.

Les dicétones de formule (II) sont disponibles dans le commerce (comme par exemple le benzil (diphénylétan-1,2-dione), 4,4'-diméthylbenzil, 4,4'-dibromobenzil, 4,4'-difluorobenzil ou 4,4'-dichlorobenzil) ou peuvent être synthétisées par des méthodes conventionnelles bien connues de l'homme du métier. Par exemple, on peut utiliser la voie de synthèse suivante :



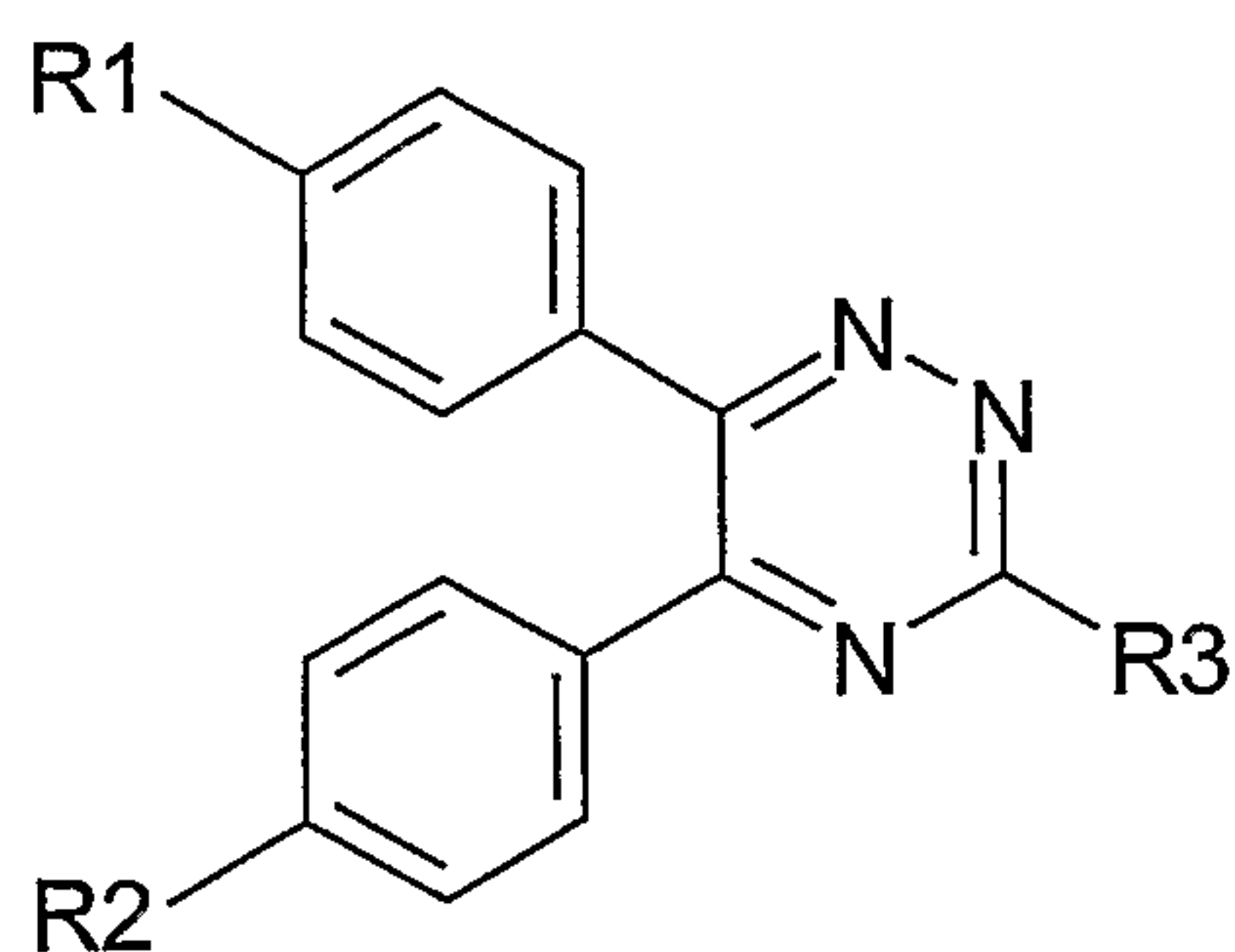
(II)

Les exemples qui suivent donnent d'autres exemples de synthèses des dicétones de formule (II).

On illustrera ci-après la présente invention en mentionnant quelques exemples non limitatifs de préparation de dérivés représentatifs répondant aux formules générales (I).

Les composés préparés sont rassemblés dans le tableau 1.

TABLEAU 1

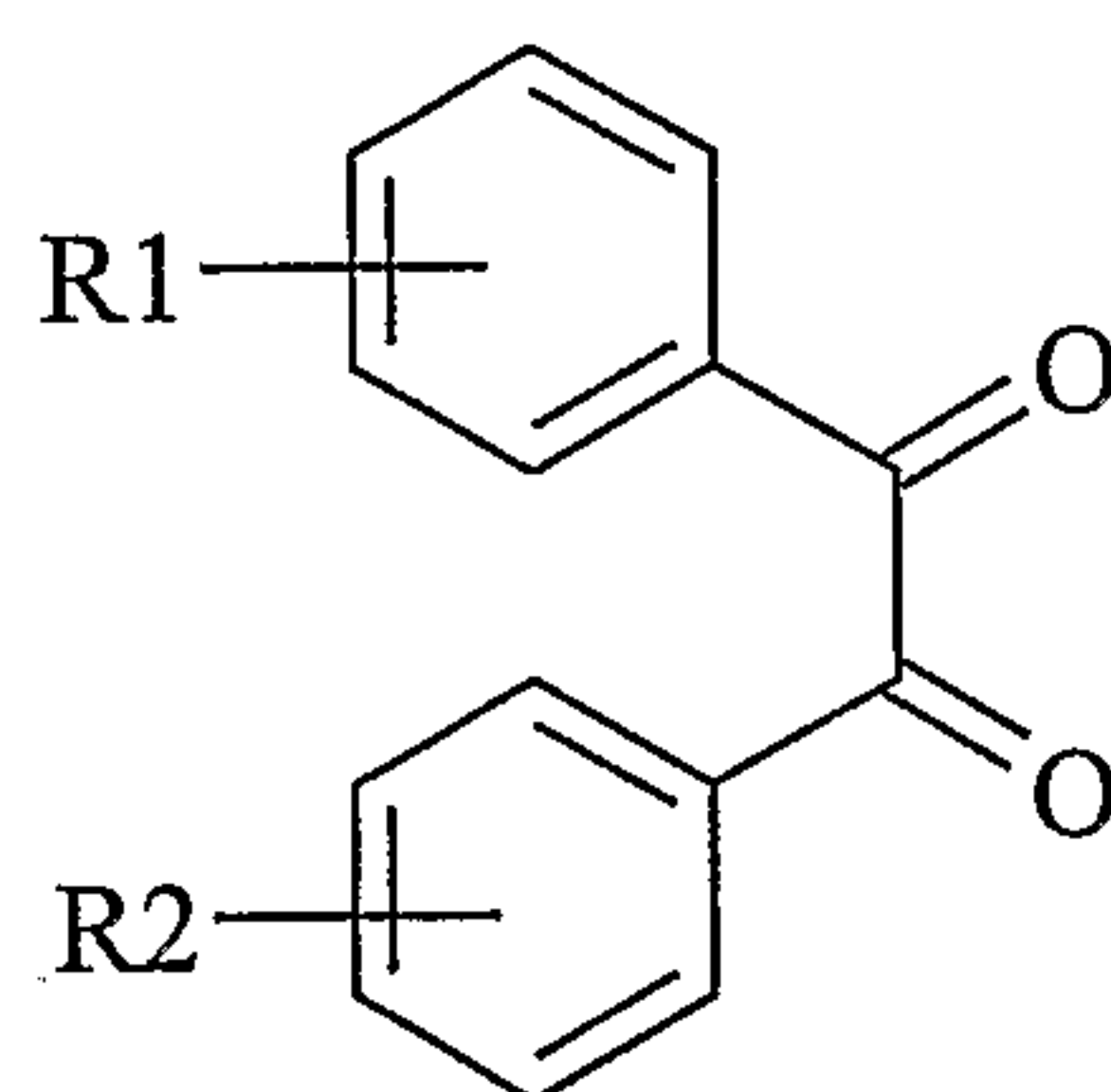


(I)

(où R1 et R2 sont en position para)

Référence	R ₁ , R ₂	R ₃
JR18	-N(Et) ₂	-OH
JR63	-OMe	-Ph
JR65	-OMe	-Ph(OH)p
JR67	-H	-Ph(OH)o
JR68	-H	-Ph(OH)p
JR70	-OMe	-Ph(OMe)p
JR77	-OMe	-NH ₂
JR89	-OMe	-Ph(OH)o
JR98	-OMe	-Cl
JR99	-OMe	-OH
JR106	-H	-NH ₂
JR107	-OMe	-Ph(CN)p
JR113	-OMe	-Ph(CN)m
JR114	-OMe	-Ph(CN)o
JR115	-OMe	-Ph(OH) ₃
JR117	-OMe	-NCH(CH ₂) ₅ CH ₃
JR144	-H	-Ph(CN)m
JR145	-H	-Ph(CN)o
JR173	-OMe	-Ph(OC ₁₂ H ₂₅)p

Les composés de formule (I) du tableau 1 peuvent être synthétisés de la façon suivante :



dicétone (II)

où R1, R2 = hydrogène , halogène

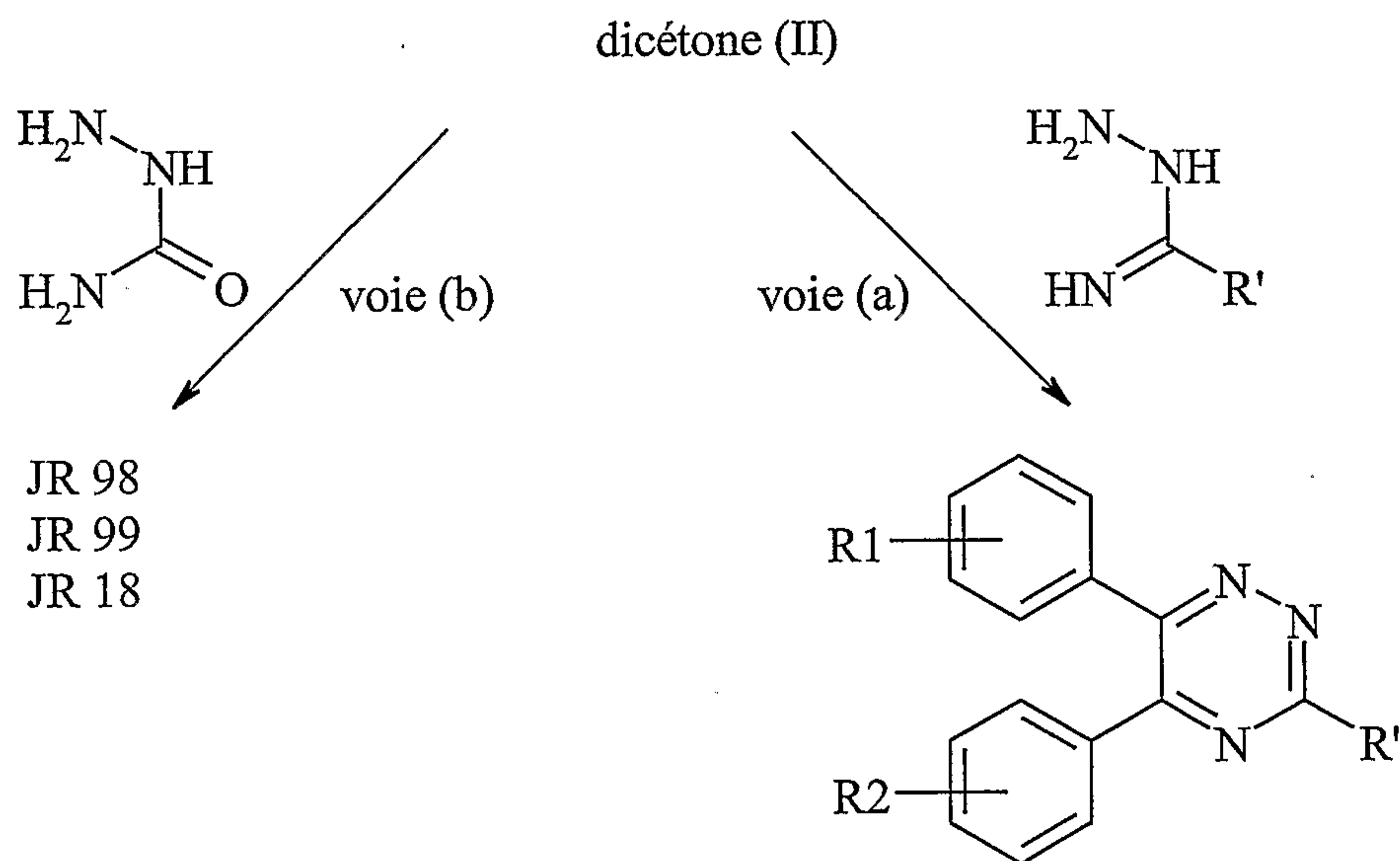
-OH,

alcoxy linéaire ou ramifié en C₁ à C₁₈ (tel que -OMe),

alkyle linéaire ou ramifié en C₁ à C₁₂,

mono ou dialkylamino avec un fragment alkyle en C₁ à C₄ (tel

que -N(Et)₂).



où R' = chlore

amino,

-OH,

phényle éventuellement substitué 1 à 3 fois par un radical -OH

situé au moins en position para,

phényle éventuellement substitué 1 à 3 fois en position ortho, méta, ou para par un radical choisi parmi un alcoxy en C₁ à C₁₂ (tel que –OMe ou –OC₁₂H₂₅) ou un cyano, alkylimino avec un fragment alkyle en C₁ à C₇ (tel que –NCH(CH₂)₅CH₃).

FIGURES :

DBM = Parsol 1789[®] (Laboratoires ROCHE)

MCX = Parsol MCX[®] (Laboratoires ROCHE)

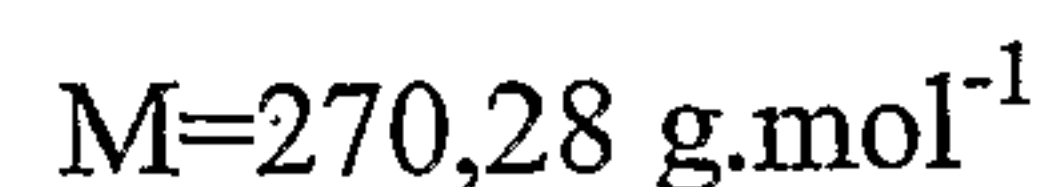
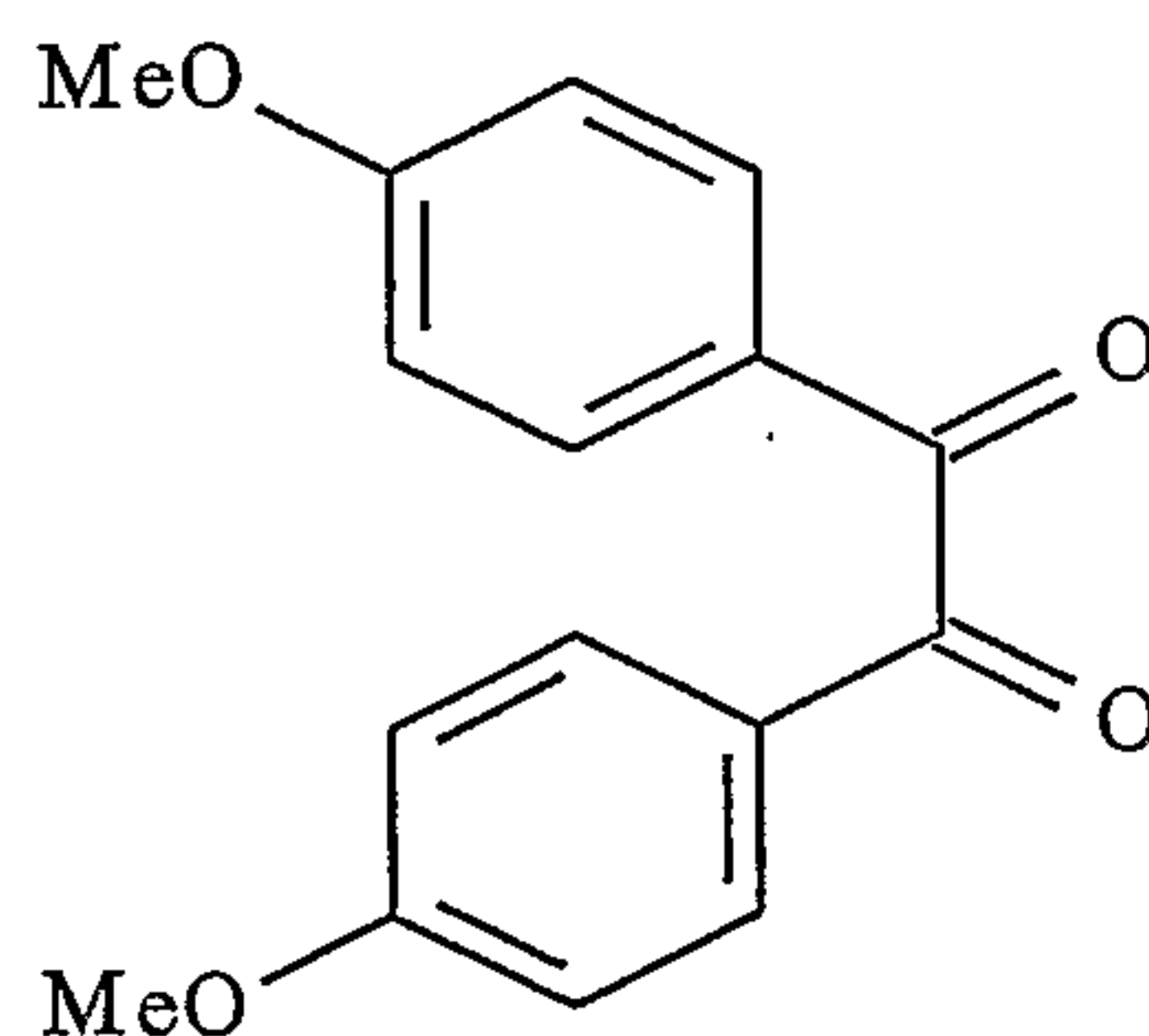
La **figure 1** représente le spectre d'absorption dans l'UVA et l'UVB du Parsol 1789[®].

La **figure 2** représente le spectre d'absorption dans l'UVA et l'UVB des composés JR18, JR70 et JR65 en comparaison avec celui du Parsol MCX[®].

La **figure 3** représente le spectre d'absorption dans l'UVA et l'UVB des composés JR89, JR115, JR63, JR67, JR68 et JR77.

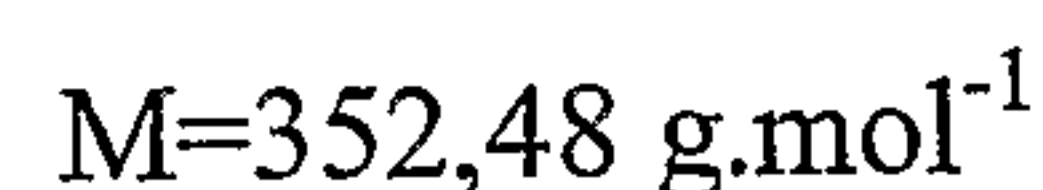
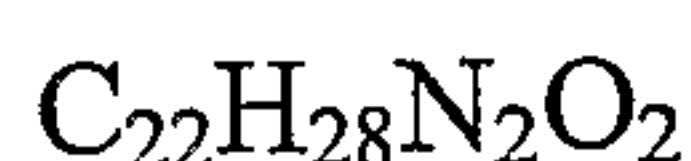
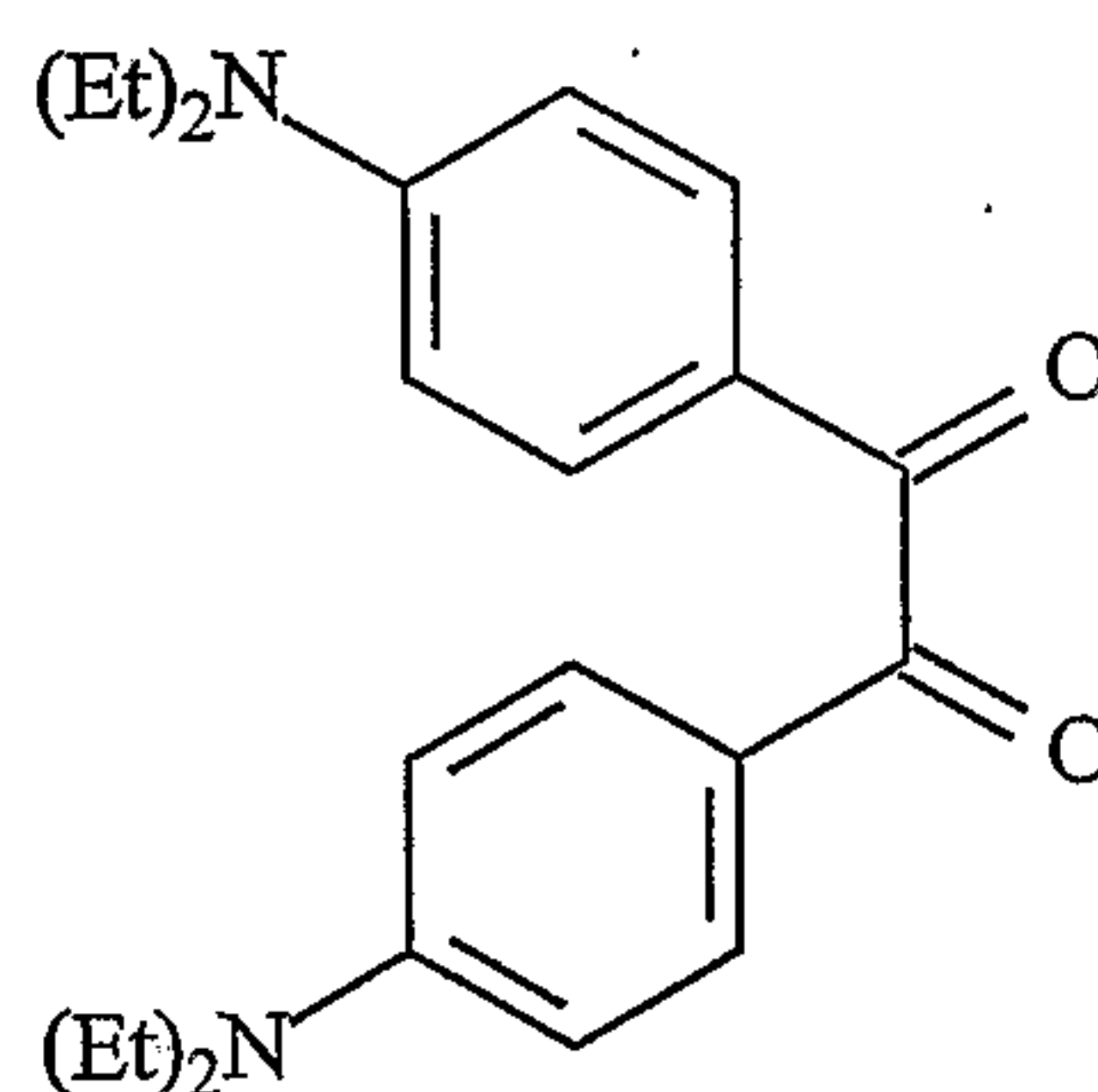
La **figure 4** représente le spectre d'absorption dans l'UVA et l'UVB des composés JR107, JR113 et JR114 en comparaison avec ceux du Tinosorb S[®] et du Tinosorb M[®].

Exemple 1 : Synthèse de la 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione⁽¹⁾



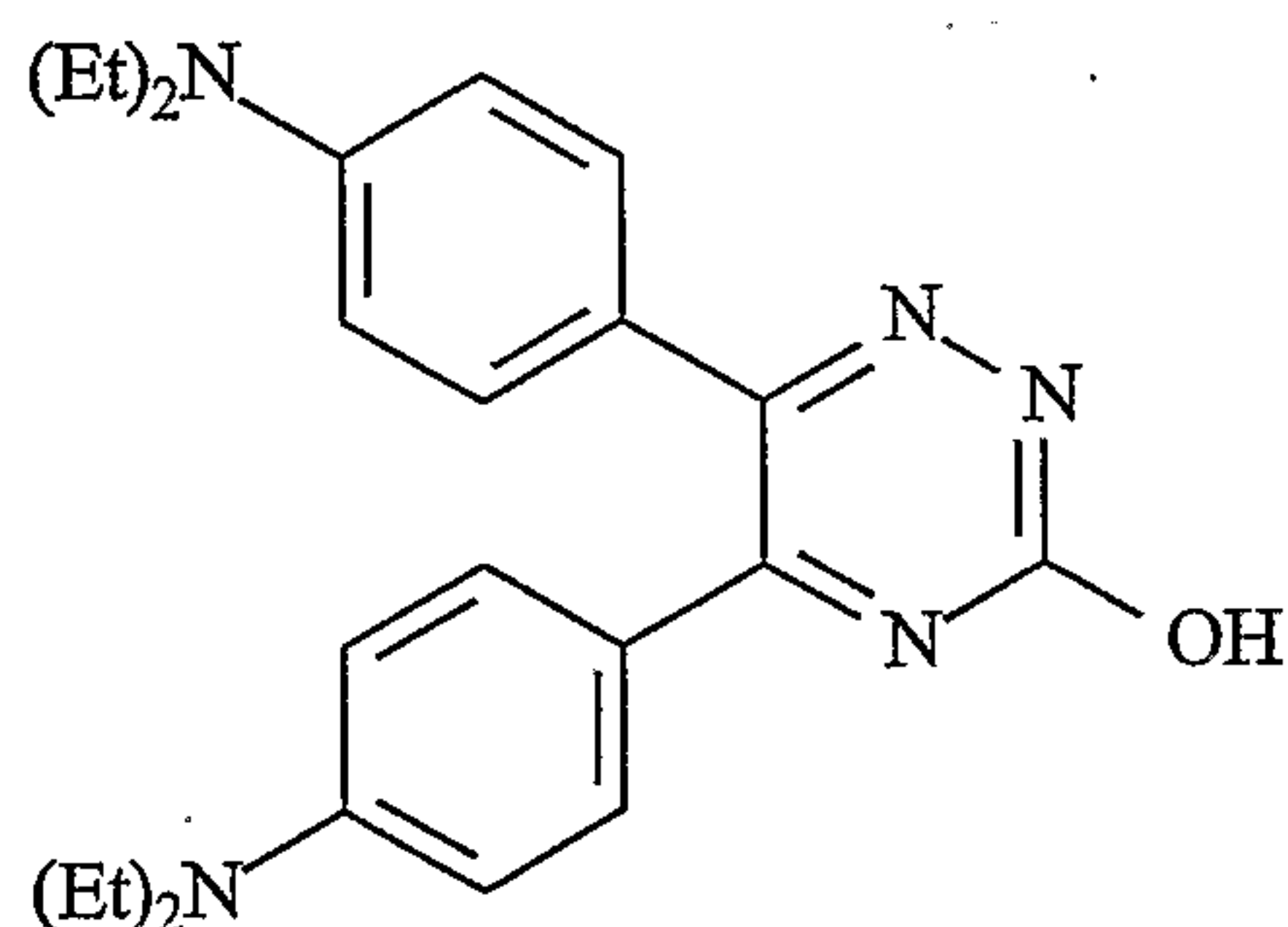
A un mélange d'anisole (10,8 g, 100 mmol) et de chlorure d'aluminium (33,33 g, 250 mmol) est ajouté lentement du chlorure d'oxalyle (4,71 ml, 55,2 mmol) à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. Après refroidissement, il est jeté dans de l'eau glacée et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par HCl 2N puis par de la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans de l'éthanol. Le précipité résultant est filtré, lavé plusieurs fois à l'éthanol et séché pour donner 9,80 g (66%) de produit pur sous la forme d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$) 3,93 (s ; 6H), 6,99 (d; J 7,8 ; 4H), 7,99 (d; J 7,8; 4H).

Exemple 2 : Synthèse de la 1,2-bis(4-diéthylaminophényl)-éthane-1,2-dione ⁽²⁾



A un mélange de N,N'-diéthylaniline (60 g, 382.1 mmol) et de chlorure d'aluminium (30.57 g, 229.3 mmol) est ajouté lentement du chlorure d'oxalyle (44.1 mL, 191.1 mmol) à 0°C. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. Après refroidissement, il est jeté dans de l'eau glacée et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par HCl 2N puis par de la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans de l'éthanol. Le précipité résultant est filtré, lavé plusieurs fois à l'éthanol et séché pour donner 13,55 g (70%) de produit pur sous la forme d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 1,25 (t, 12H), 3,45 (q, 8H), 6,65 (d; J 7,8 ; 4H), 7,87 (d; J 7,8; 4H).

Exemple 3 : Synthèse de la 3-hydroxy-5,6-bis(4-diéthylaminophényl)-1,2,4-triazine (JR 18)

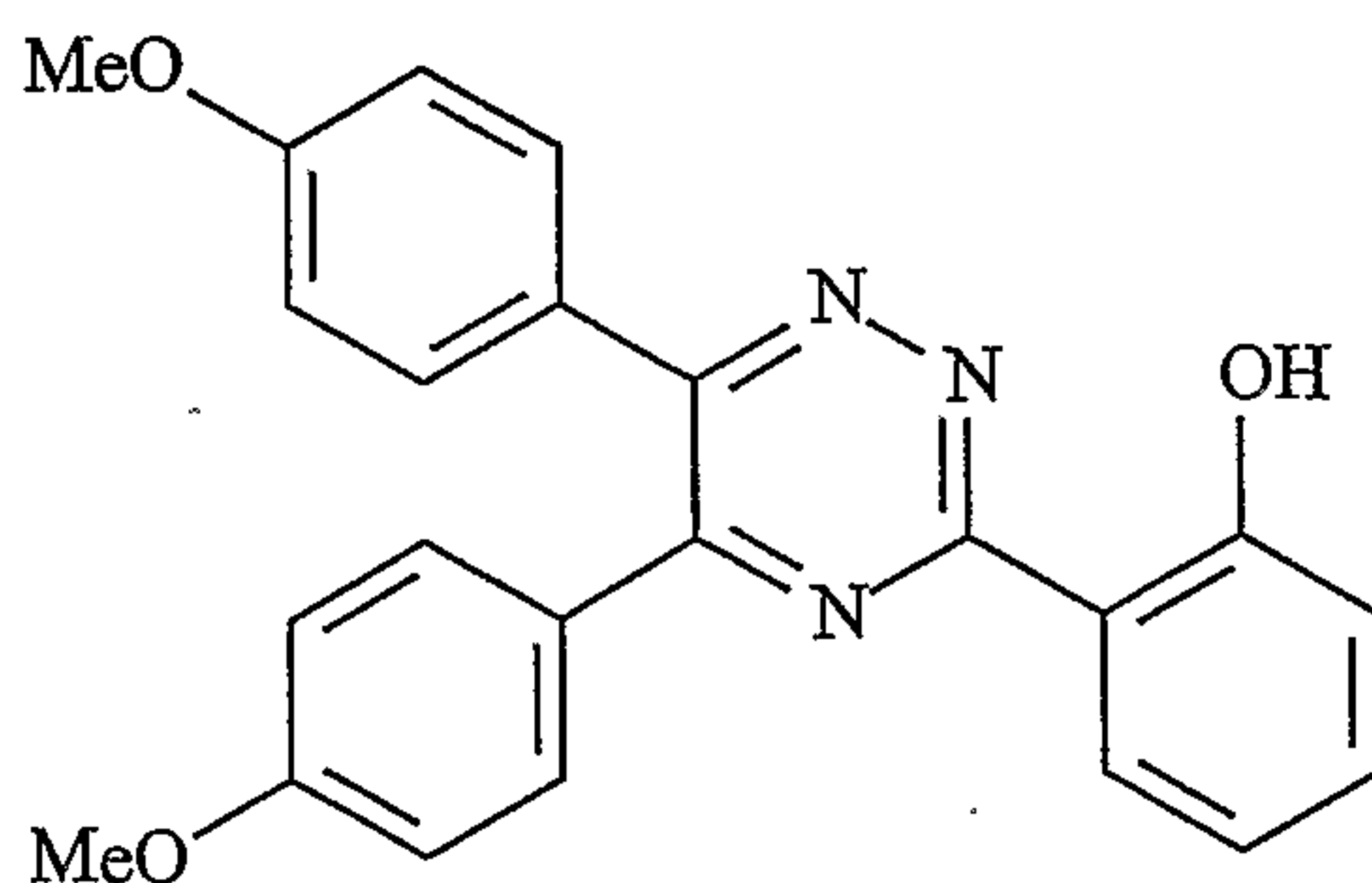


$C_{23}H_{29}N_5O$

$M=391.52 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de 1,2-bis(4-diéthylaminophényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 2 (5 g, 14,2 mmol) dans de l'acide acétique (20 mL) est ajouté le chlorydrate de semicarbazide (1,57 g, 14,2 mmol) et de l'acétate de sodium (1,41 g, 17,3 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau. Le solide brut est recueilli par filtration et lavé à l'eau. Le résidu est recristallisé dans de l'acide acétique. Après filtration et lavage à l'eau, 3 g (54%) d'un solide jaune sont obtenus après séchage. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 1,18 (t ; 12H), 3,45 (q ; 8H), 6,65 (d; J 7,8 ; 4H), 7,87 (d; J 7,8; 4H), 10,4 (s ; 1H)

Exemple 4 : Synthèse de la 3-(2-hydroxyphényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine (JR89)

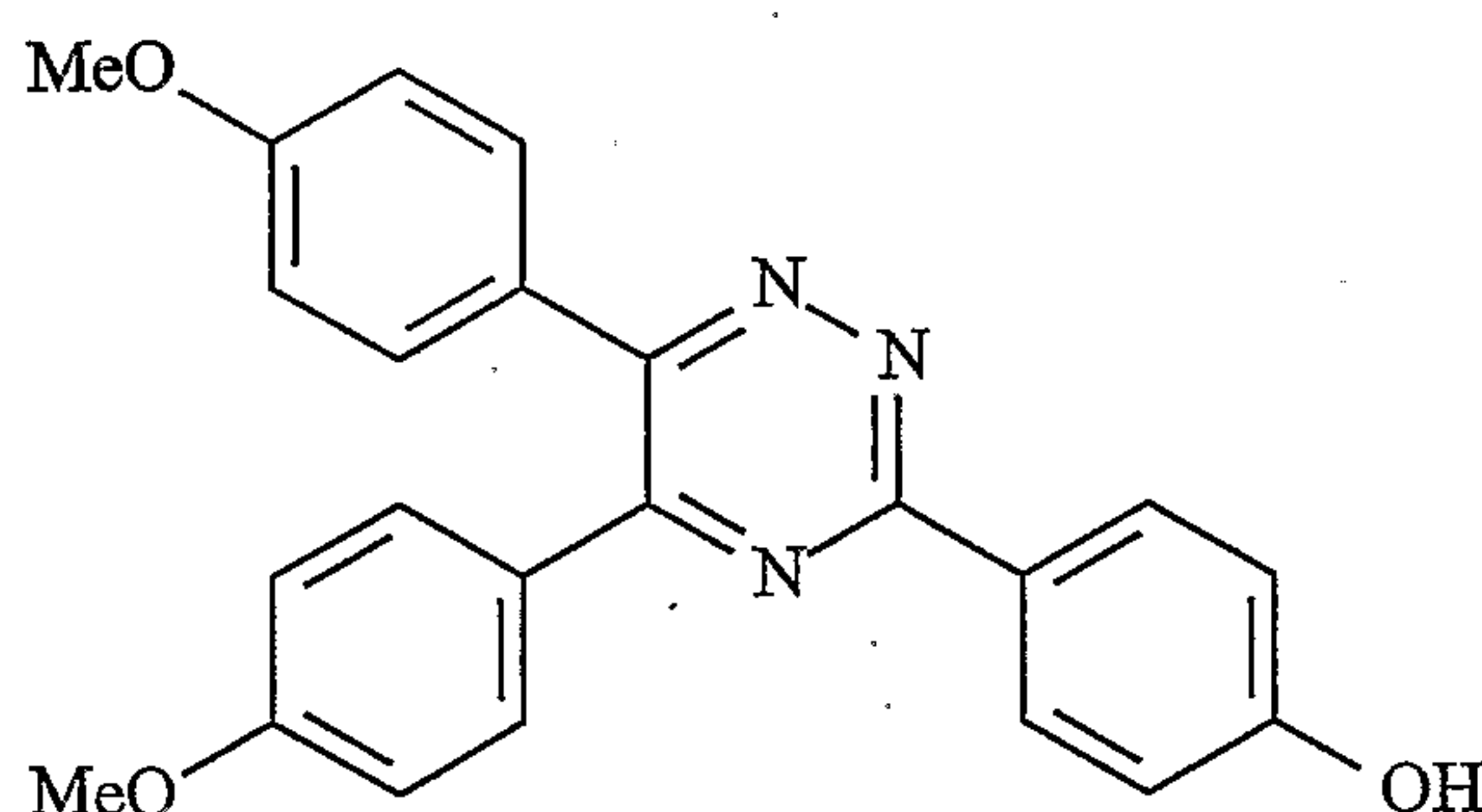


$C_{23}H_{19}N_3O_3$

$M=385,42 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 1 (4 mg, 14,8 mmol) dans de l'acide acétique (20 mL) en présence d'acétate d'ammonium est ajouté du 2-hydroxyphénylhydrazide (2,23 g, 14,8 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré, lavé successivement à l'acide acétique puis à l'éthanol et séché pour donner un solide jaune. Le résidu est recristallisé dans un mélange diméthylformamide/ éthanol (95/5) pour donner 2,90 g (51%) d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 3,86 (s ; 6H), 7,02 (m; 4H), 7,58 (d; J 7,8; 2H), 7,71 (m ; 4H), 8,77 (d; J 8,7; 2H) , 12,3 (s ;1H), MS (Electrospray) m/z 386 (MH^+ , 100%).

Exemple 5 : Synthèse de la 3-(4-hydroxyphényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine (JR65)

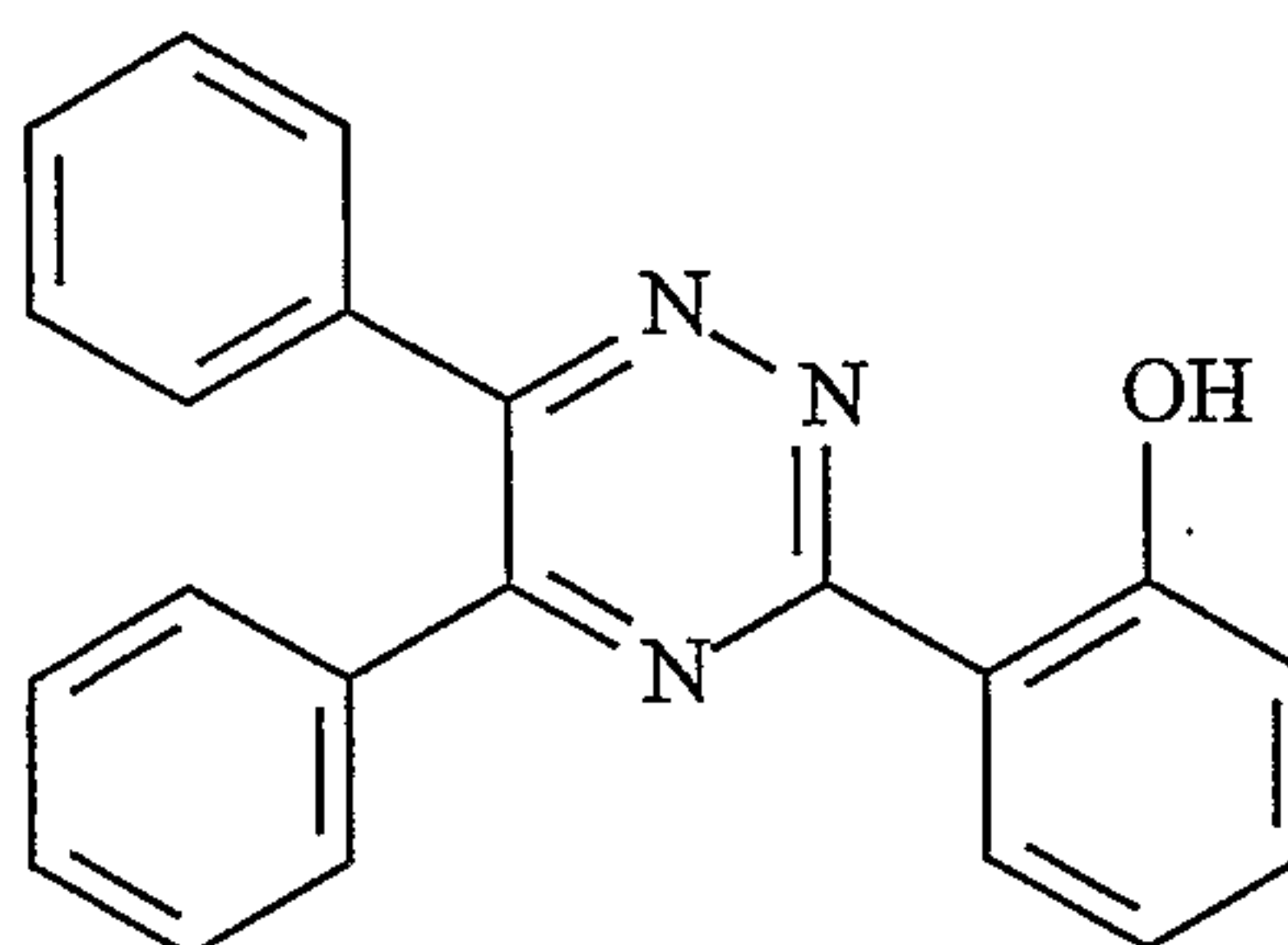


$C_{23}H_{19}N_3O_3$

$M=385,42 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 1 (4 g, 14,8 mmol) dans de l'acide acétique (20 mL) en présence d'acétate d'ammonium est ajouté du 4-hydroxyphénylhydrazide (2,23 g, 14,8 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 6 heures. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré, lavé successivement à l'acide acétique puis à l'éthanol et séché pour donner un solide jaune. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ éthanol : 95/ 5) pour donner 2,56 g (45 %) d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 3,86 (s ; 6H), 7,02 (m; 4H), 7,58 (d; J 7,8; 2H), 7,71 (m; 4H) ,8,77 (d; J 8,7; 2H), 11,79 (s ;1H), MS (Electrospray) m/z 386 (MH^+ ; 100%).

Exemple 6 : Synthèse de la 3-(2-hydroxyphényl)-5,6-diphényl-1,2,4-triazine (JR67)³⁾

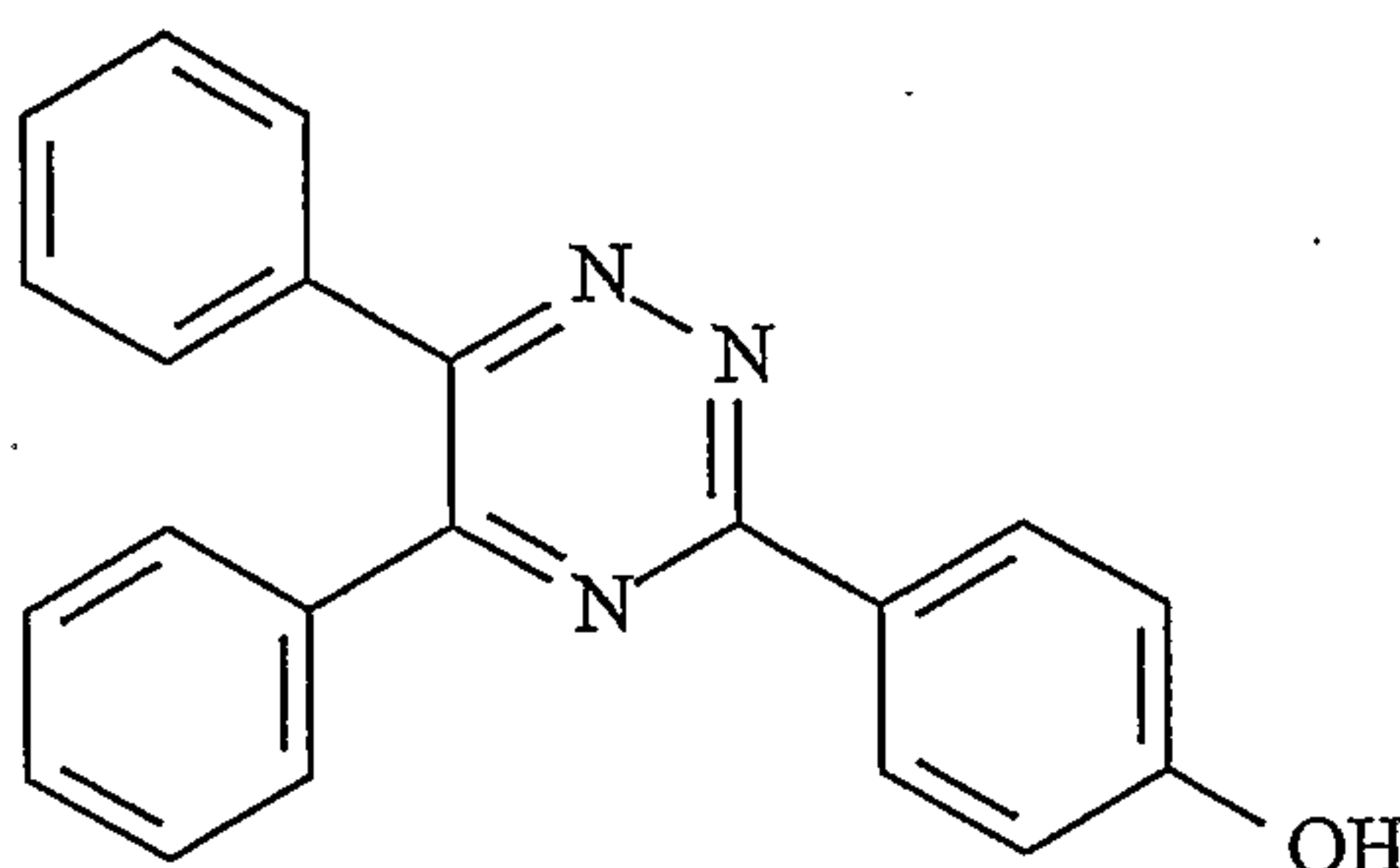


$C_{21}H_{15}N_3O$

$M=325,37 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de benzil (4 mg, 19 mmol) dans de l'acide acétique (20 mL) en présence d'acétate d'ammonium est ajouté du 2-hydroxyphénylhydrazide (3,17 g, 20,9 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 4h30 heures. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré, lavé successivement à l'acide acétique puis à l'éthanol et séché pour donner un solide jaune. Le résidu est recristallisé dans un mélange diméthylformamide/ éthanol (90/10) pour donner 3,15 g (51%) d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 7,02 (m; 5H), 7,58 (d; J 7,8; 2H), 7,71 (m; 4H), 8,77 (d; J 8,7; 2H), 12,6 (s; 1H), MS (Electrospray) m/z 359 (MH^+ ; 100%), 673 ($2M+Na^+$; 21%).

Exemple 7 : Synthèse de la 3-(4-hydroxyphényl)-5,6-diphényl-1,2,4-triazine (JR68)

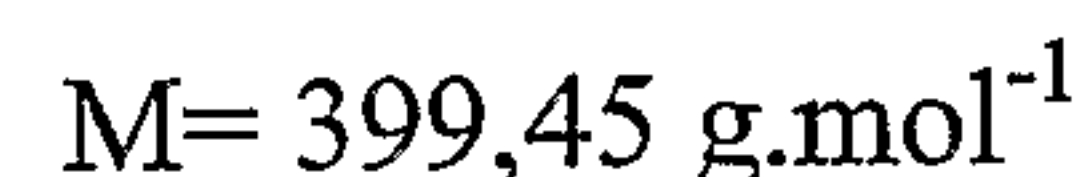
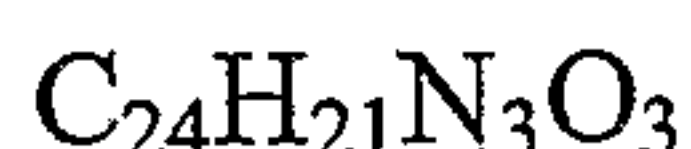
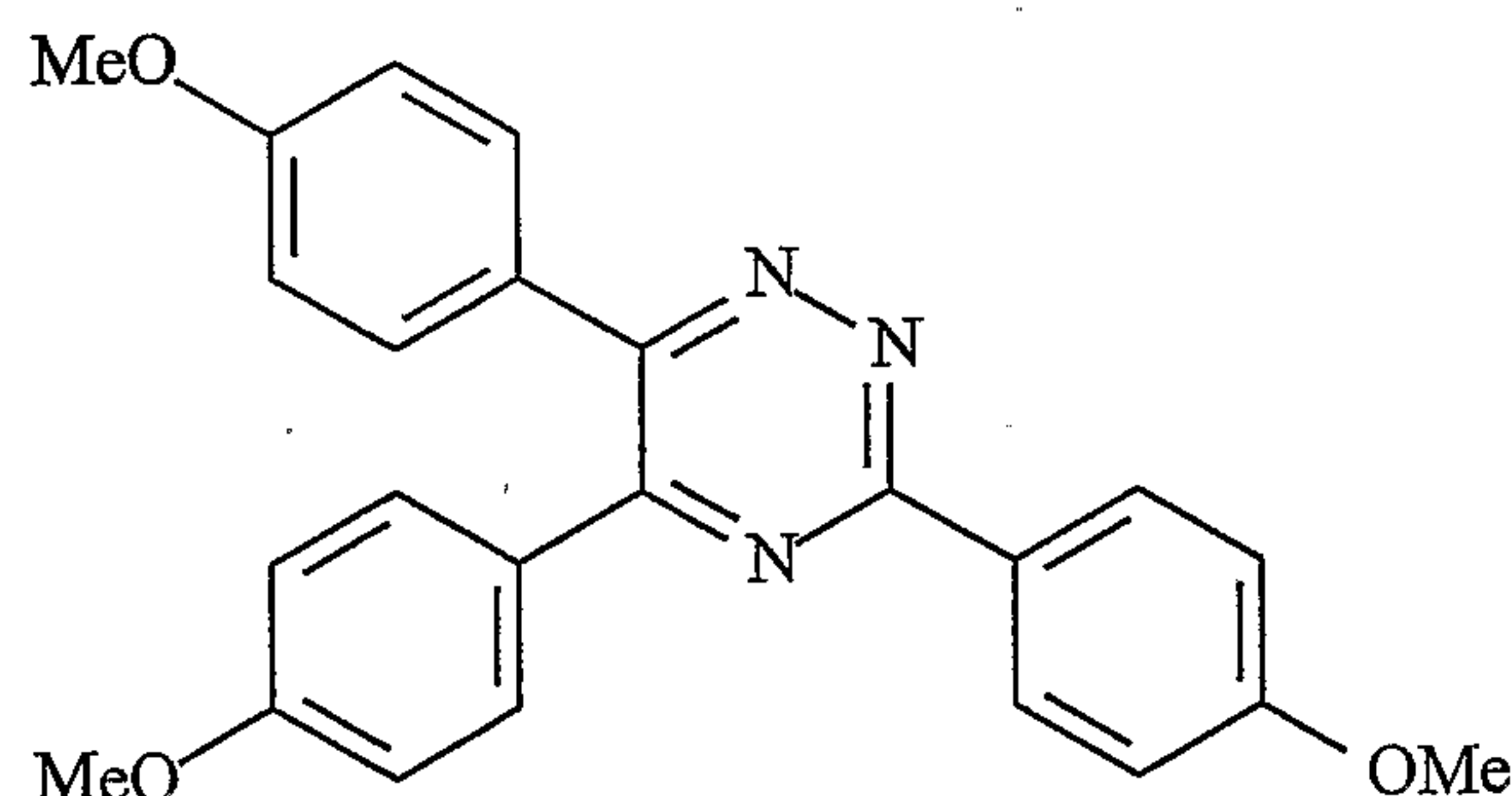


$C_{21}H_{15}N_3O$

$M=325,37 \text{ g.mol}^{-1}$

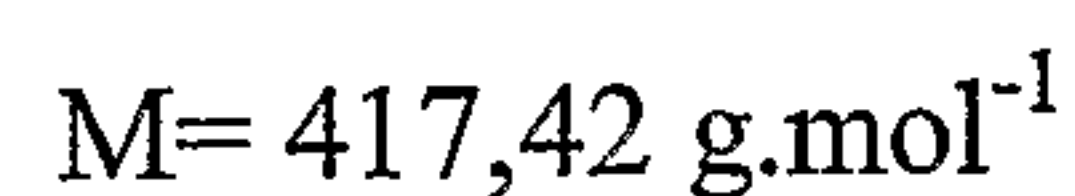
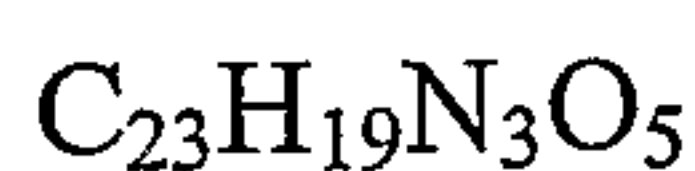
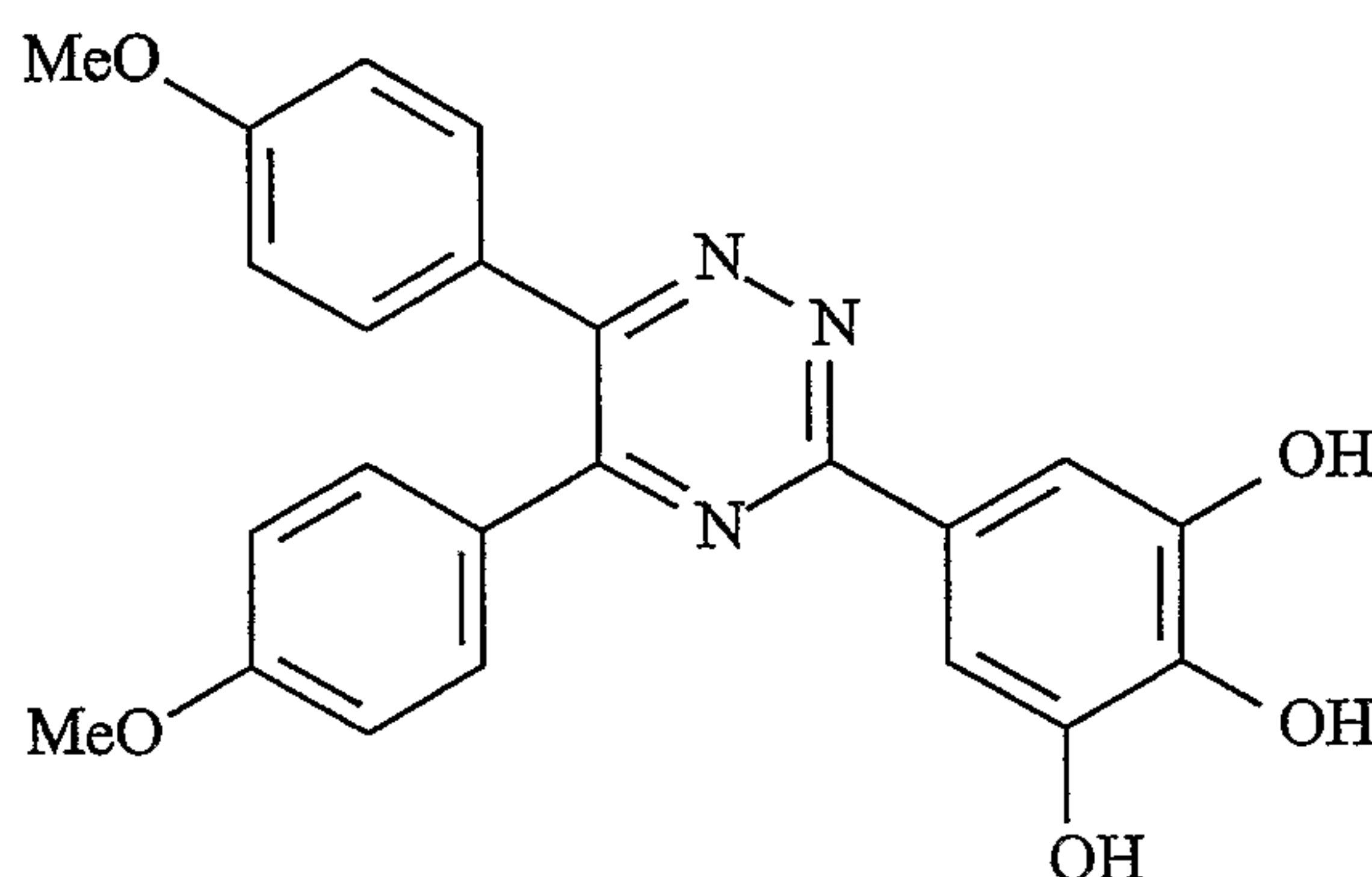
A une solution de benzil (4 g, 19 mmol) dans de l'acide acétique (20 mL) en présence d'acétate d'ammonium est ajouté du 4-hydroxyphénylhydrazide (3,17 mg, 20,9 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré, lavé successivement à l'acide acétique puis à l'éthanol et séché pour donner un solide jaune. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ éthanol : 94/ 6) pour donner 3,46 g (56%) d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 7,02 (m; 5H), 7,58 (d; J 7,8; 2H), 7,71 (m; 4H), 8,77 (d; J 8,7; 2H), 11,79 (s; 1H), MS (Electrospray) m/z 326 (MH^+ , 100%).

Exemple 8 : Synthèse de la 3-(4-méthoxyphényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine- (JR70)



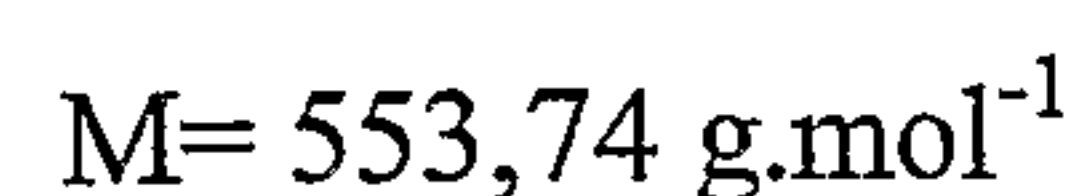
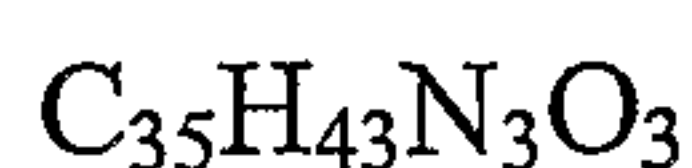
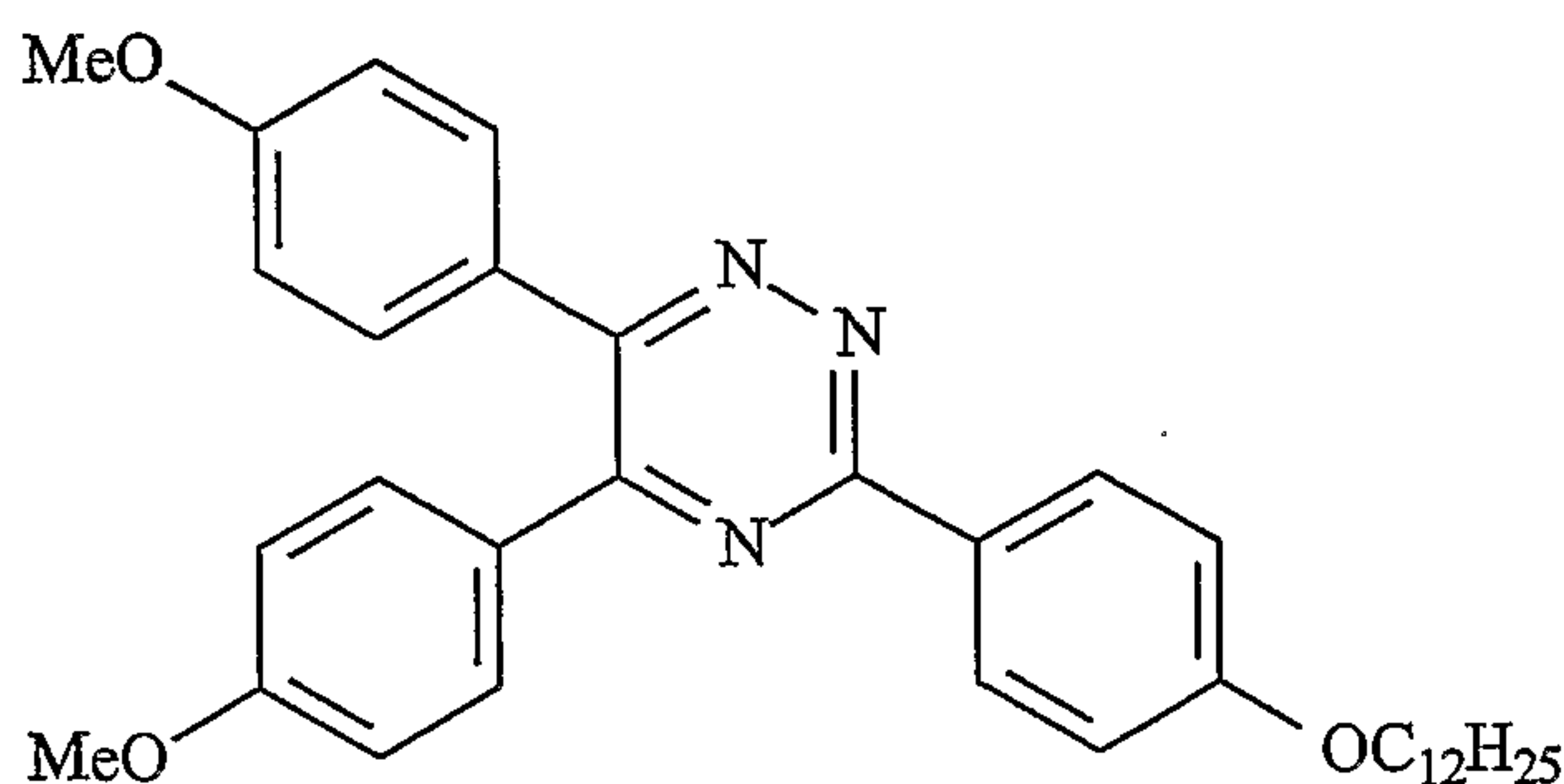
A une solution de 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 1 (4 g, 14,8 mmol) dans de l'acide acétique (20 mL) en présence d'acétate d'ammonium est ajouté du 4-méthoxyphénylhydrazide (2,23 g, 14,8 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré, lavé successivement à l'acide acétique puis à l'éthanol et séché pour donner un solide jaune. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ éthanol : 95/ 5) pour donner 2,42 g (41 %) d'un solide jaune. (200 MHz, $CDCl_3$), 3,86 (s; 6H), 3,90 (s; 3 H), 7,02 (m; 4H), 7,58(d; J 7,8; 2H), 7,71 (m; 4H), 8,63 (d; J 8,7; 2H), MS (Electrospray) m/z 460 (MH^+ , 100%).

Exemple 9 : Synthèse de la 3-(3,4,5-hydroxyphényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine (JR115)



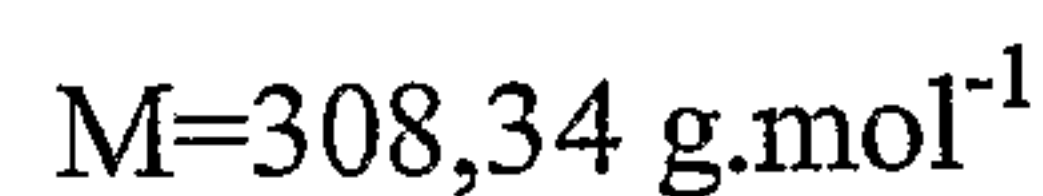
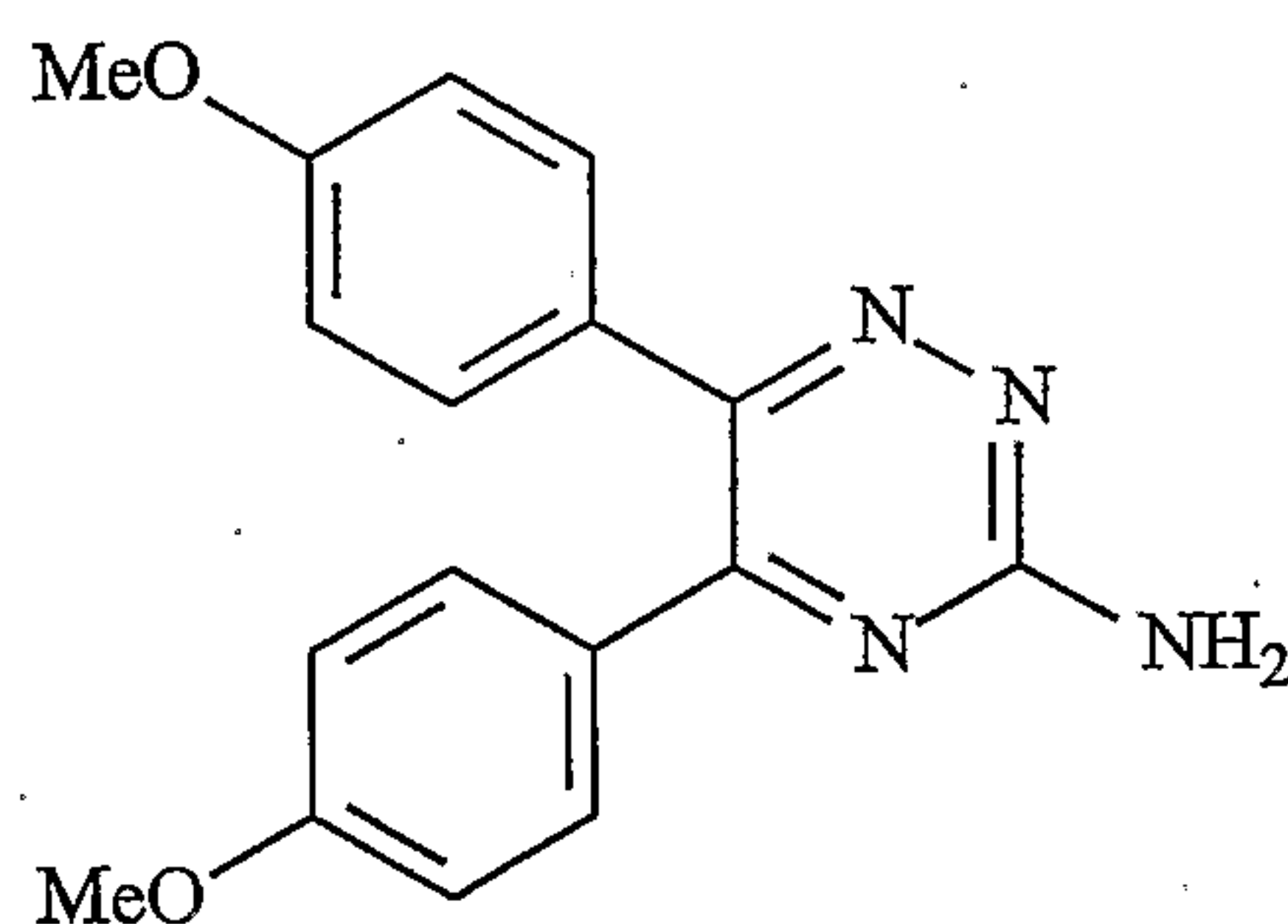
A une solution de 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 1 (3 g, 11 mmol) dans de l'acide acétique (20 mL) en présence d'acétate d'ammonium est ajouté du 3,4,5-trihydroxyphénylhydrazide (2,5g, 11 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 5h30 min. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré, lavé successivement à l'acide acétique puis à l'éthanol et séché pour donner un solide jaune. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ éthanol 90/ 10) pour donner 200 mg (5%) d'un solide jaune. δ_{H} (200 MHz, CDCl_3 , 3,86 (s, 6H), 7,02 (m; 4H), 7,58 (d; J 7,8; 2H), 7,71 (d; J 8,7; 2H), 8,70 (s; 2H), 7,71(m; 4H), 8,77(d; J 8,7; 2H), 11,79 (s; 1H), 11,90 (2H; s), MS (Electrospray) m/z 418 (MH^+ , 100%).

Exemple 10 : Synthèse de la 3-(4-dodécyloxyphényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine (JR173)



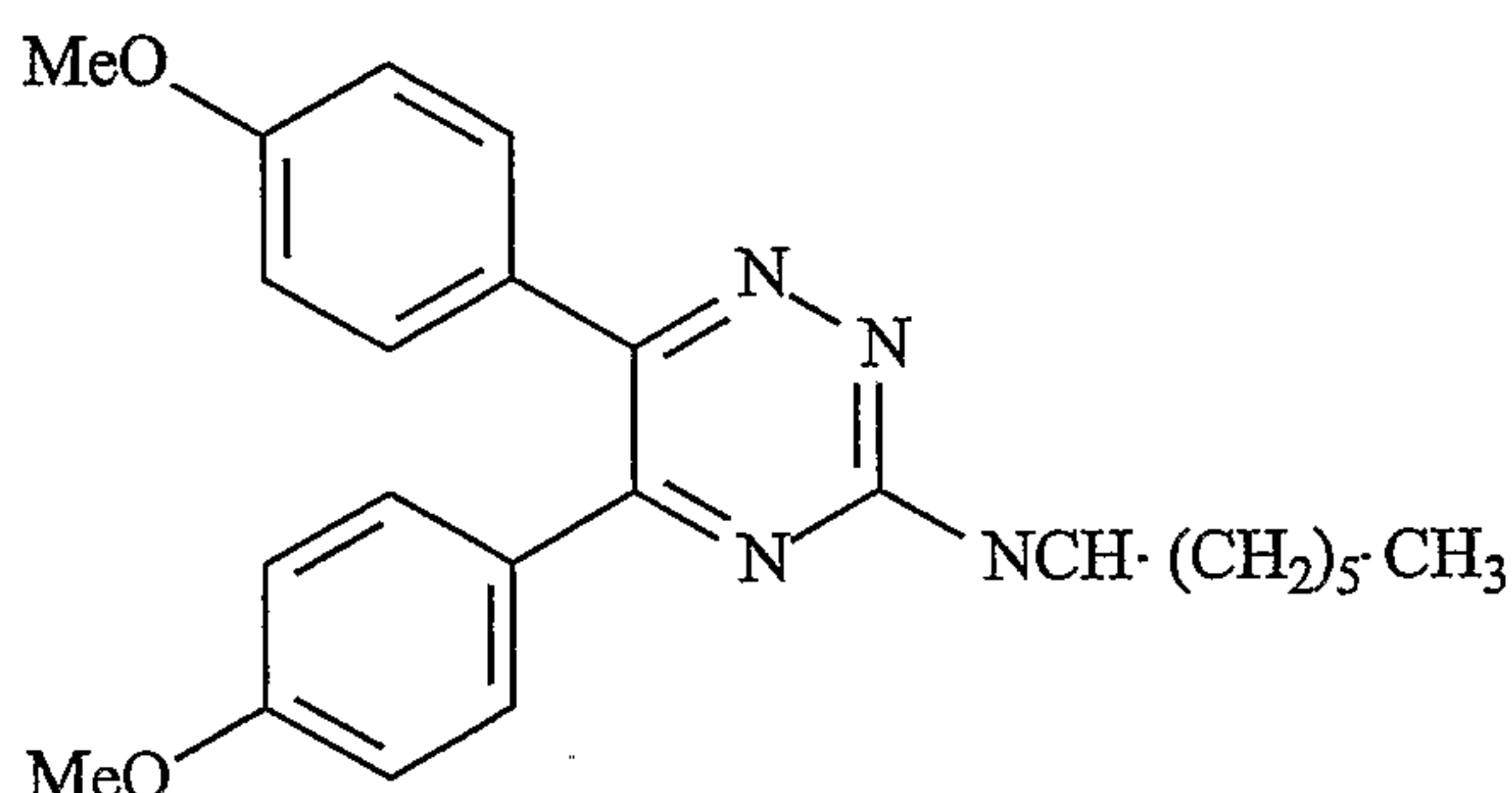
A une solution d'hydroxyde de sodium (872 mg, 21,8 mmol) dans l'éthanol (50 mL) est ajouté JR65 préparé selon l'exemple 5 (7 g, 18,1 mmol). Le milieu est agité une demi-heure. A la solution est ajoutée le 1-bromododécane (9,473 g, 38 mmol). Le tout est porté à reflux dans l'éthanol pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré et recristallisé par deux fois dans du cyclohexane pour donner 5,2g (52%) d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 0,92 (m; 3H), 1,20-1,40 (m; 19 H), 1,50-1,87 (m ; 2H), 3,91 (s ; 6H), 4,00 (t; J 7,5, 2H) 6,95 (m; 4H), 7,65 (d; J 7,8; 2H), 7,82 (m; 4H),. 8,63 (d; J 8,7; 2H), MS (Electrospray) m/z 554 (MH^+ , 100%).

Exemple 11 : Synthèse de la 3-amino-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine (JR77)



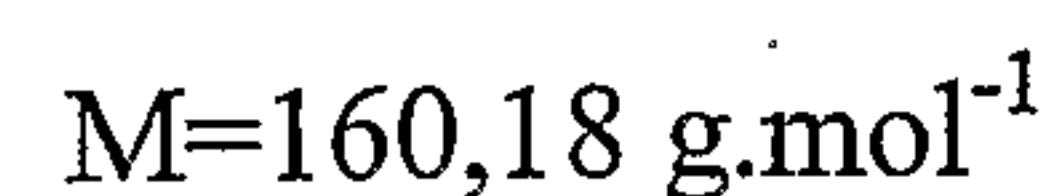
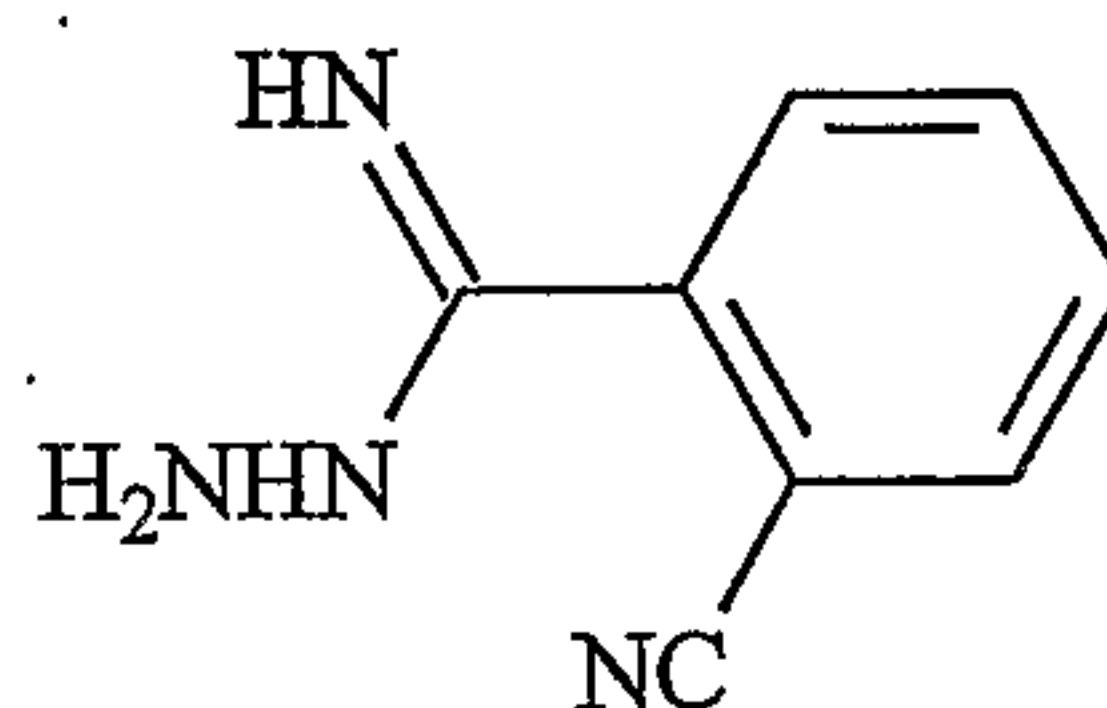
A une solution de 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 1 (5 g, 18,5 mmol) dans de l'éthanol (50 mL) est ajouté l'aminoguanidine (2,450 g, 2,21 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éthanol et séché pour donner un solide jaune. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ triéthylamine 0,5%) pour donner 3,7g (65%) d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 3,88 (s ; 6H), 5,51 (s ; 2H), 6,92 (m; 4H), 7,41 (m; 4H).

Exemple 12 : [5,6-bis-(4-méthoxyphényl)-[1,2,4]-triazin-3-yl]heptylidine-amine (JR117)

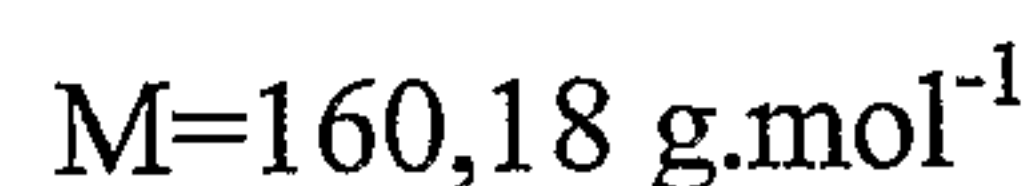
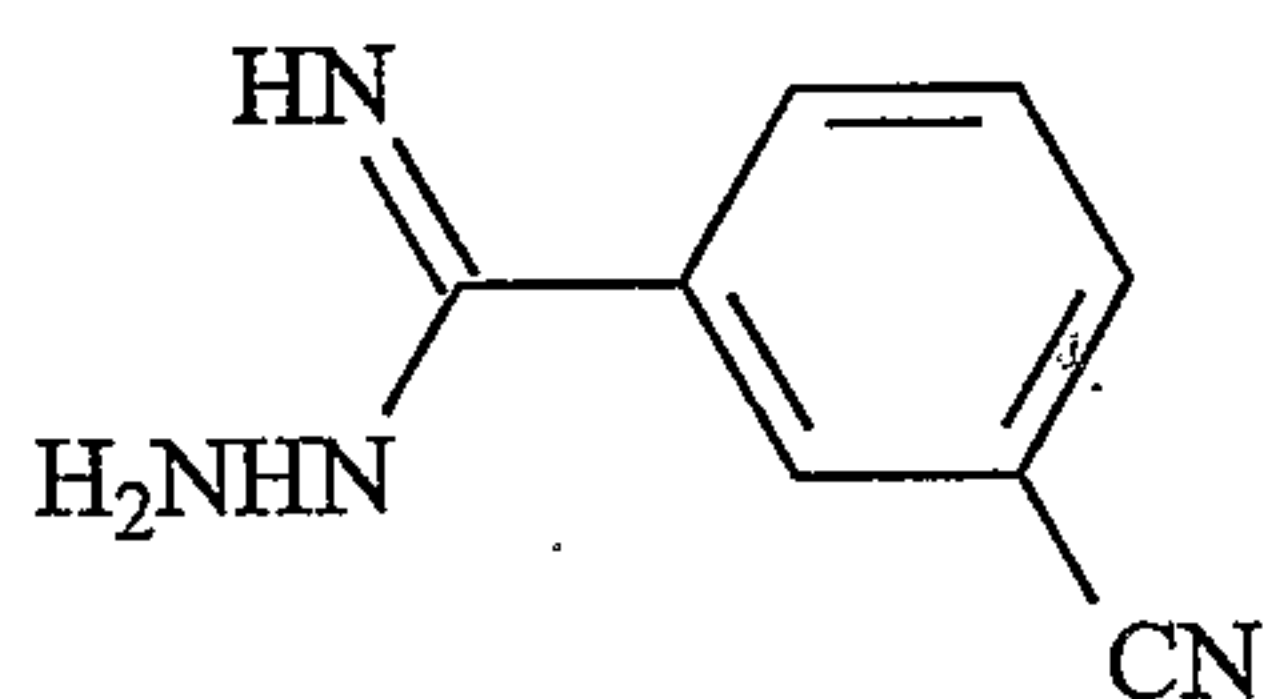


JR77 préparée selon l'exemple 11 (2 g, 6,5 mmol) et l'heptaldéhyde (0,907 ml, 6,5 mmol) sont mis en solution dans de l'acide acétique glacial et chauffés à reflux à pendant 1h30 min. Après refroidissement, le brut réactionnel est précipité sur de la glace pilée. Le solide obtenu est remis en solution dans du dichlorométhane et filtré. Le solvant est évaporé à sec, 2 g d'une huile jaune sont obtenus. δ_{H} (200 MHz, CDCl_3), 0,92 (m; 3H), 1,29 (m; 6 H), 1,59 (m ; 2H), 2,34 (t; J 7,5, 2H) 3,86 (s ; 6H), 6,77 (d ; 2H) 6,89 (d ; 2H), 7,44 (m; 4H), MS (Electrospray) m/z 405 (MH^+ , 100%).

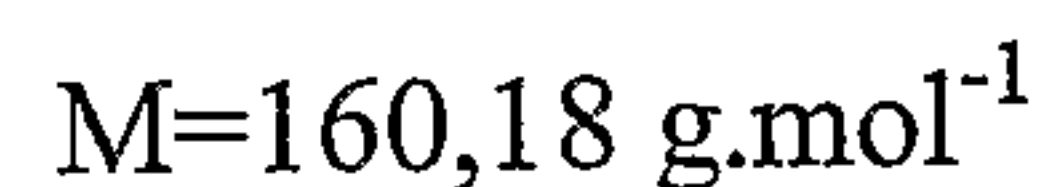
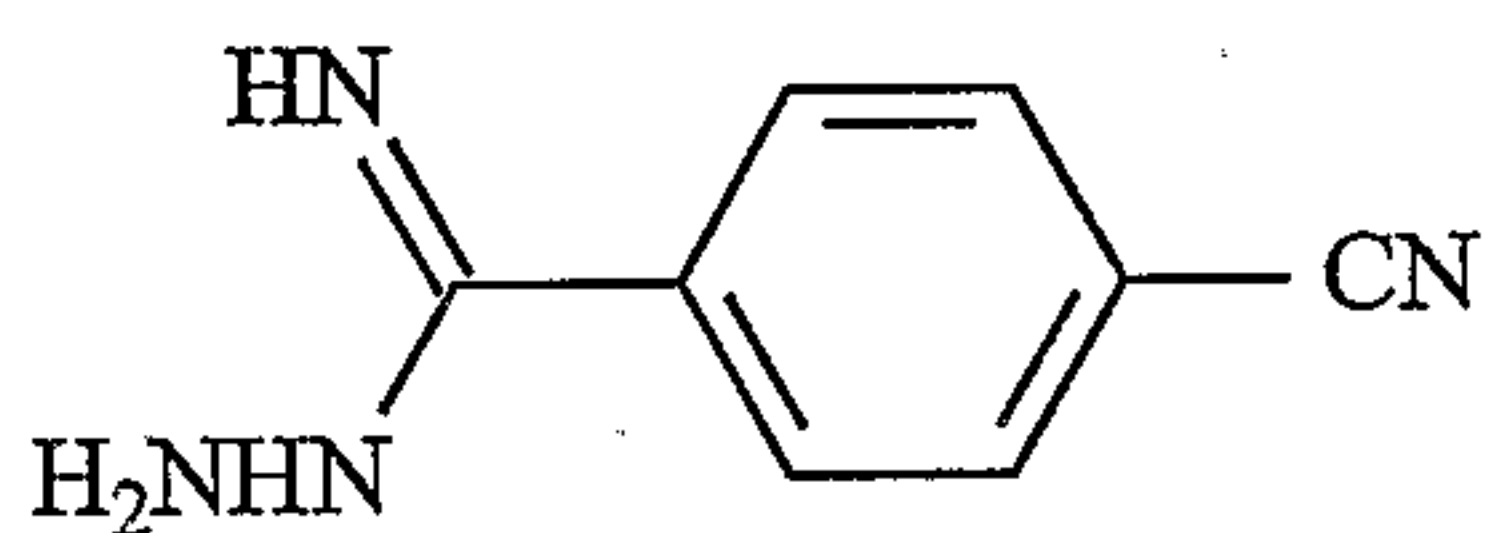
Exemple 13 : Synthèse de la 2-cyanophénylcarboxamidehydrazone



Un mélange de 1,2-dicyanobenzène (10 g, 78,1 mmol) et d'hydrazine monohydrate (50 ml) est mis sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le précipité jaune obtenu est alors filtré et mis à recristalliser dans de l'éthanol pour donner 5 g (40%) d'un solide de couleur jaune. δ_{H} (200 MHz, acétone- d_6), 3,53 (m ; 4H), 7,72 (m; 1H), 8,05 (m; 2H), 8,58 (s ; 1H).

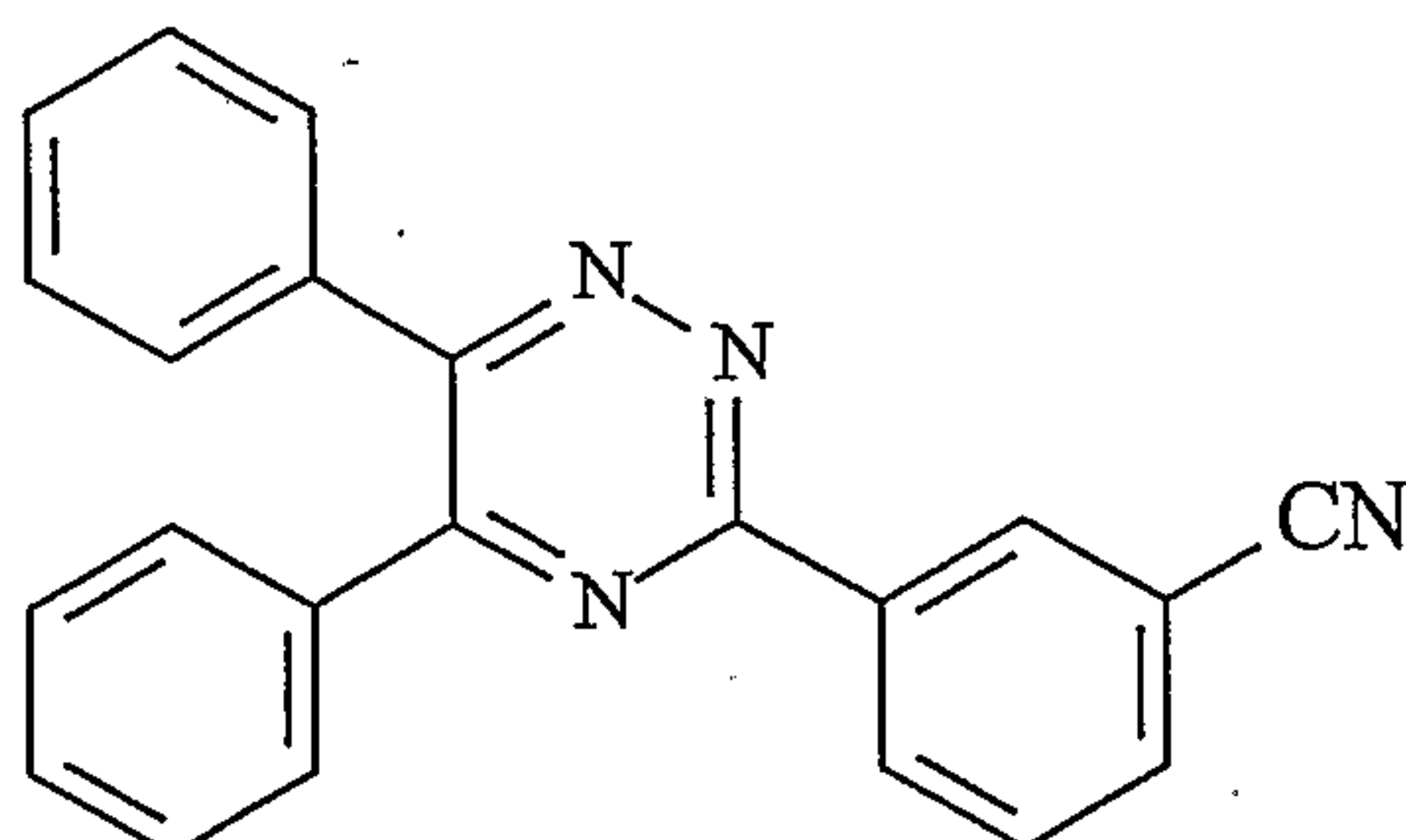
Exemple 14 : Synthèse de la 3-cyanophénylcarboxamidedrazone

Un mélange de 1,3-dicyanobenzène (10 g, 78,1 mmol) et d'hydrazine monohydrate (50 ml) est mis sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le précipité jaune obtenu est alors filtré et mis à recristalliser dans de l'éthanol pour donner 5,62 g (45%) d'un solide de couleur jaune. δ_H (200 MHz, CDCl₃), 3,53 (m ; 4H), 7,50 (t; *J* 7,3; 1H), 7,67 (d ; *J* 7,3; 2H), 7,95 (m ; 1H).

Exemple 15 : Synthèse de la 4-cyanophénylamidrazone

Un mélange de 1,4-dicyanobenzène (10 g, 78,1 mmol) et d'hydrazine monohydrate (50 ml) est mis sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le précipité jaune obtenu est alors filtré et mis à recristalliser dans de l'éthanol. Pour donner 5,75 g (46%) d'un solide de couleur jaune. δ_H (200 MHz, CDCl₃) 3,51 (m ; 4H) 7,70 (d ; *J* 7,3 ; 2H), 7,95 (*J* ; 7,3 ; 2H).

Exemple 16 : Synthèse de la 3-(2-cyanophényl)-5,6-diphényl-1,2,4-triazine (JR144)

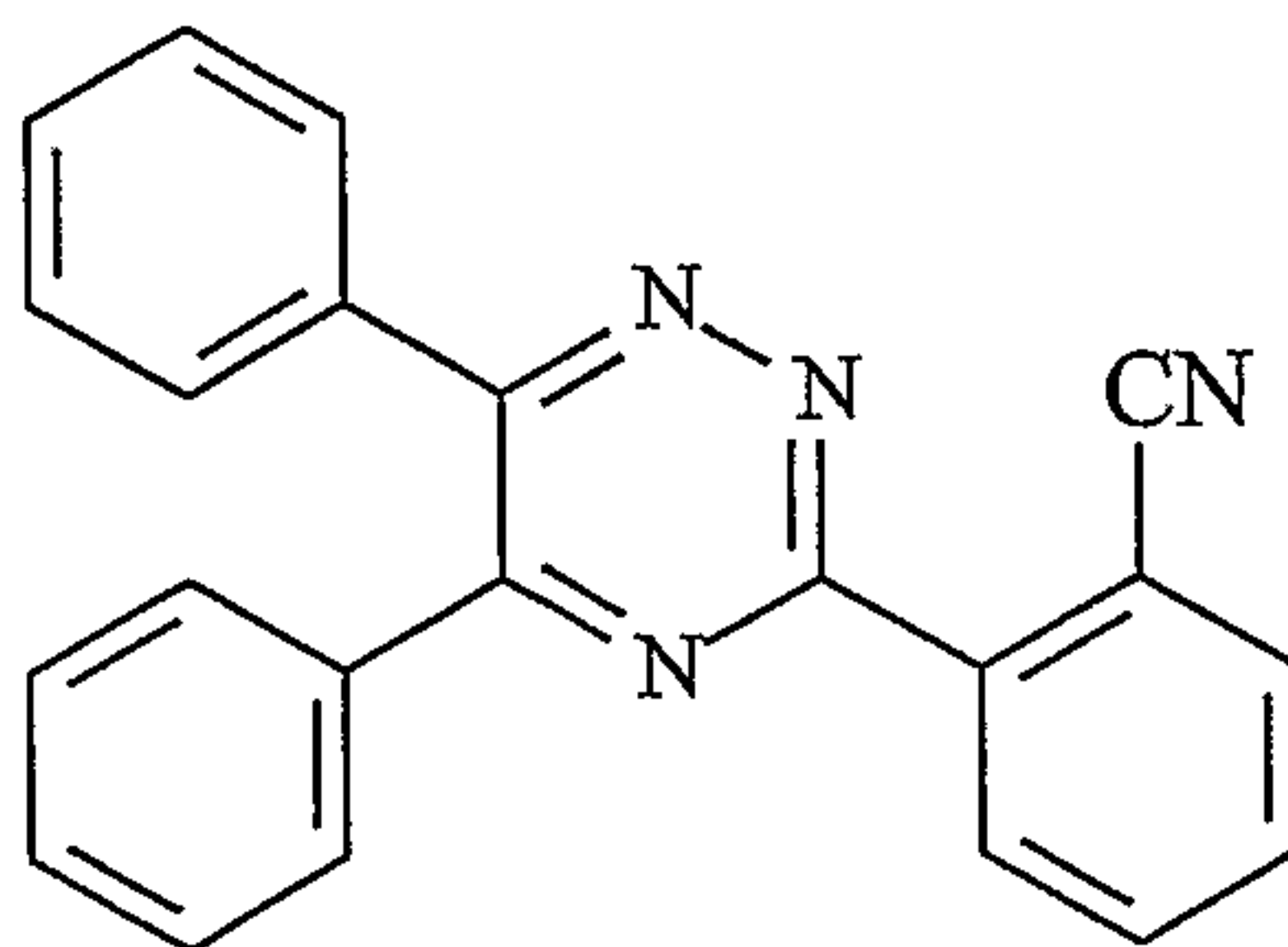


$C_{22}H_{14}N_4$

$M = 334,00 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de benzil (2,14g, 10,2 mmol) dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) (100ml) est ajoutée le 3-cyanophénylcarboxamidehydrazone préparé selon l'exemple 14 (1 g, 6,25 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 15h30 min à 130°C. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel est précipité dans l'eau, le précipité obtenu est filtré, puis séché. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) pour donner 1,2 g (57%) d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 7,35 (m; 5H), 7,65 (d; J 7,8; 2H), 7,82 (d; J 8,7; 2H), 8,63 (s; 4H), MS (Electrospray) m/z 335 (MH^+ , 100%).

Exemple 17 : Synthèse de la 3-(2-cyanophényl) -5,6-diphényl-1,2,4-triazine (JR145)



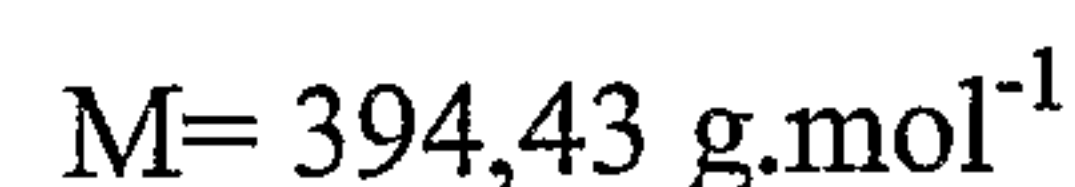
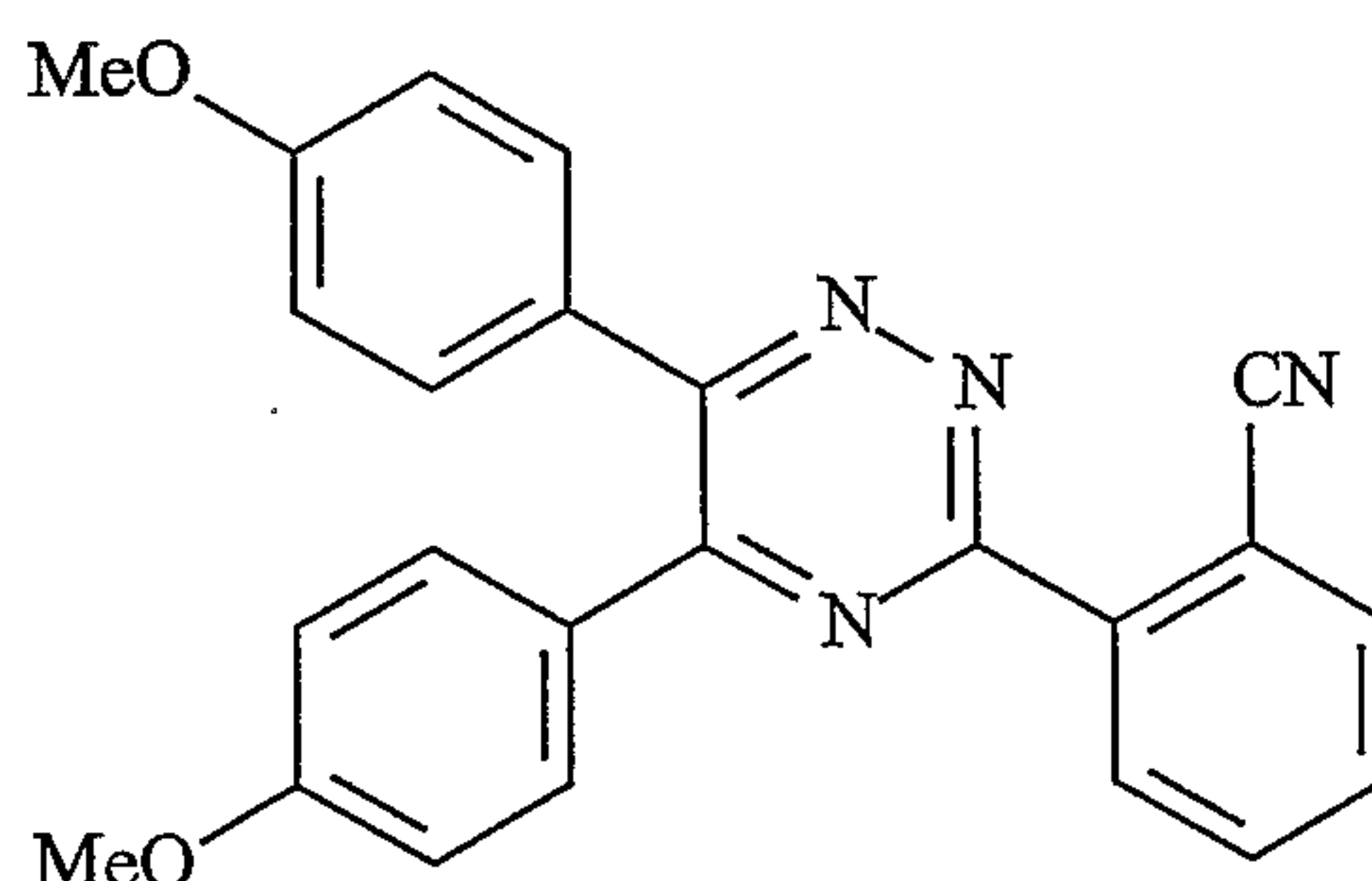
$C_{22}H_{14}N_4$

$M = 334,00 \text{ g.mol}^{-1}$

A une solution de benzil (2,142 g, 10,2 mmol) dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) (100ml) est ajoutée le 2-cyanophénylcarboxamidehydrazone préparé selon l'exemple 13 (1 g, 6,25 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 15h30 min à

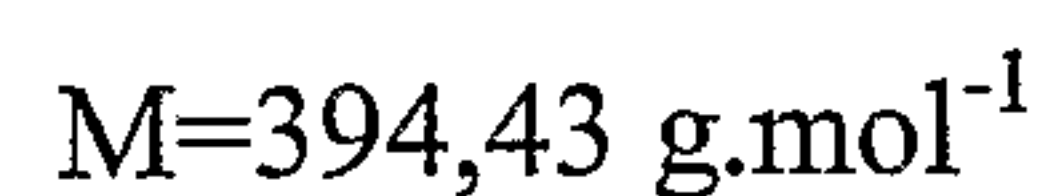
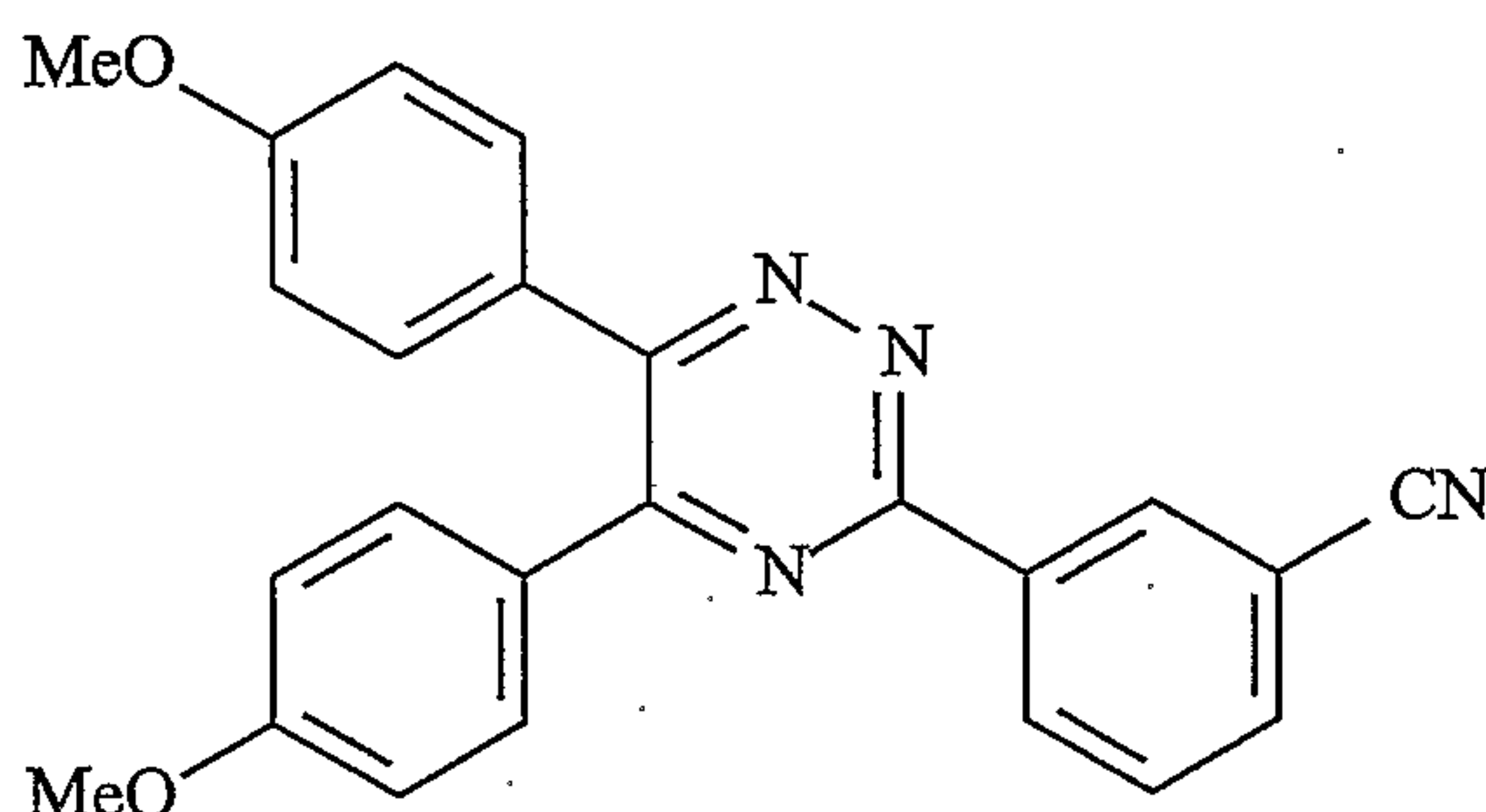
130°C. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel est précipité dans l'eau, le précipité obtenu est filtré, puis séché. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) pour donner 1,1 g (55%) d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 7,34 (m; 5H), 7,65 (m; 3H), 7,82 (s; 1H), 8,63 (s; 4H), MS (Electrospray) m/z 335 (MH^+ , 100%).

Exemple 18 : Synthèse de la 3-(2-cyanophényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine (JR114)



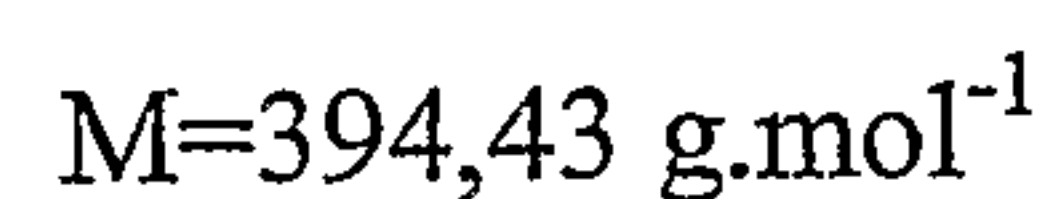
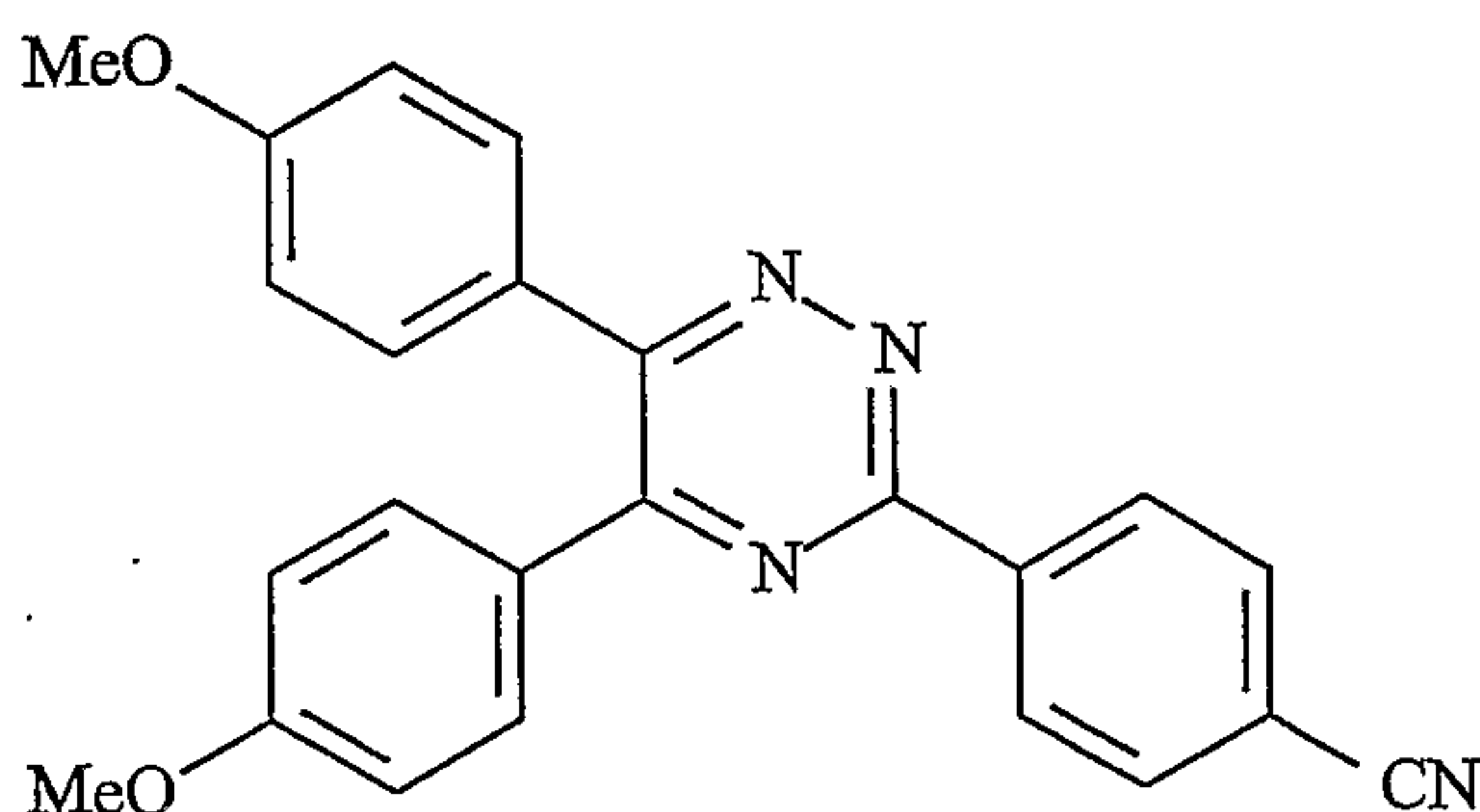
A une solution de 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 1 (2,75 g, 10,2 mmol) dans l'éthanol (20 mL) est ajoutée le 2-cyanophénylcarboxamidehydrazone préparé selon l'exemple 13 (1g, 6,25 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 9h30min. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé et le solide est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ éthanol : 95/5). Nous obtenons 1,653g (40%) d'un produit jaune orange. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 3,86 (s ; 6H), 6,88 (m; 4H), 7,58 (d; J 7,8; 2H), 7,82 (m; 4H), 8,77 (d; J 8,7; 2H), MS (Electrospray) m/z 395 (MH^+ , 100%).

Exemple 19 : Synthèse de la 3-(3-cyanophényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine (JR113)



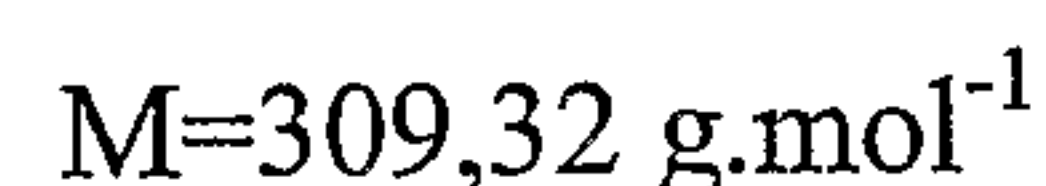
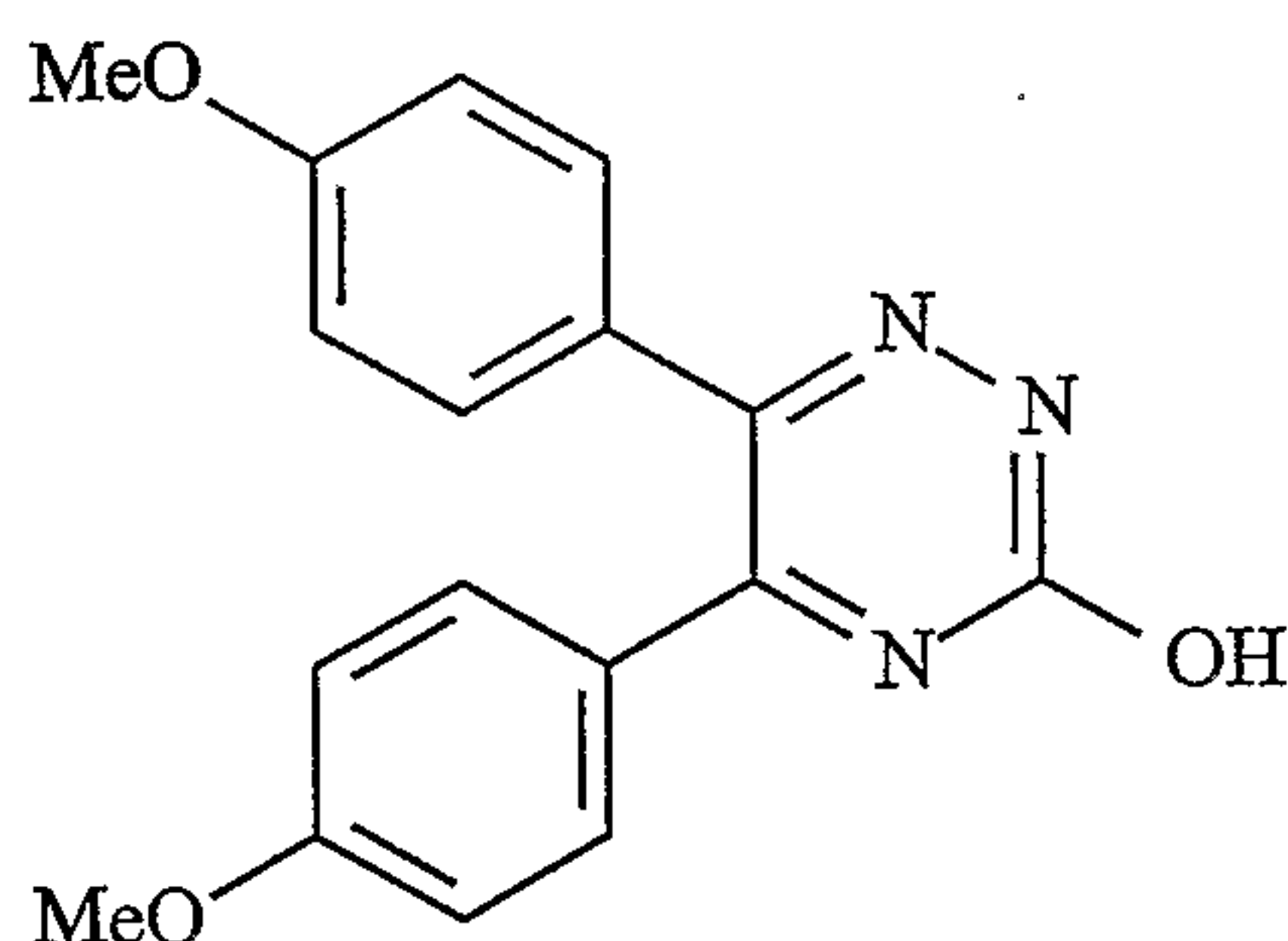
A une solution de 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 1 (4,2 g, 15,6 mmol) dans l'éthanol (20 mL) est ajoutée le 3-cyanophénylcarboxamidehydrazone préparé selon l'exemple 14 (1,5 g, 9,37 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 10 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé et le solide est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ éthanol : 96/4). Après évaporation du solvant, nous obtenons 963 mg (37%) d'un solide jaune. δ_{H} (200 MHz, CDCl_3), 3,91 (s ; 6H), 6,95 (m; 4H), 7,65 (m; 3H), 7,82 (m; 4H), 8,63 (m; 2H), MS (Electrospray) m/z 395 (MH^+ , 100%).

Exemple 20 : Synthèse de la 3-(4-cyanophényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine (JR107)



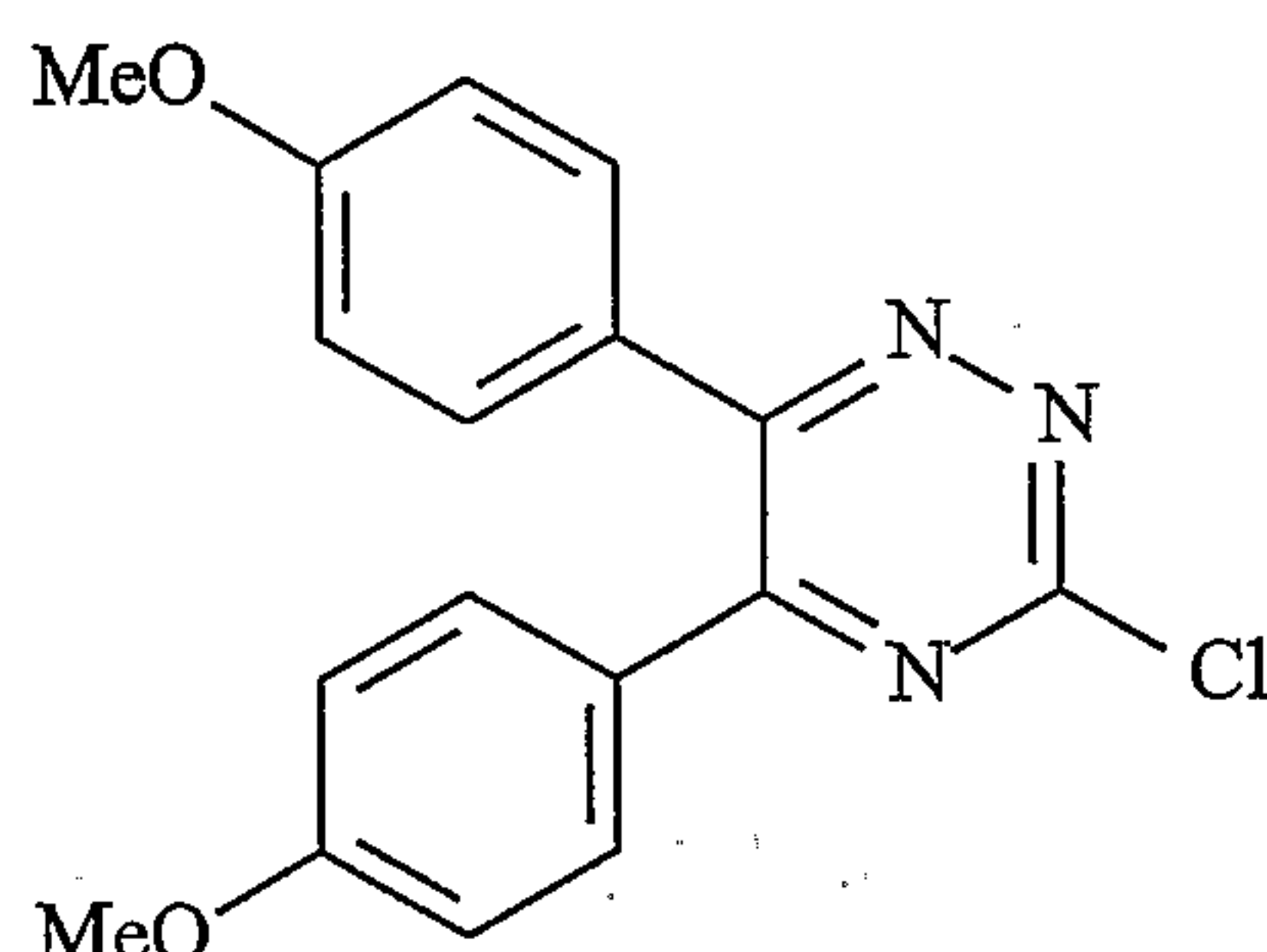
A une solution de 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 1 (2,81 g, 10,41 mmol) dans l'éthanol (20 mL) est ajoutée le 4-cyanophénylcarboxamidehydrazone préparé selon l'exemple 15 (1 g, 6,25 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé et le solide est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/ éthanol : 96/4). Après évaporation du solvant, nous obtenons 1,92 g (78%) d'un solide jaune. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 3,91 (s ; 6H), 6,95 (m; 4H), 7,65 (d; J 7,8; 2H), 7,82 (m; 4H), 8,63 (d; J 8,7; 2H) MS (Electrospray) m/z 395 (MH^+ , 100%).

Exemple 21 : Synthèse de la 3-hydroxy-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine
(JR99)⁽⁴⁾



A une solution de 1,2-bis(4-méthoxyphényl)-éthane-1,2-dione préparée selon l'exemple 1 (5,4 g, 20 mmol) dans de l'acide acétique (25 mL) est ajouté le chlorhydrate de semicarbazide (2,22 g, 20 mmol) et de l'acétate de sodium (1.80 g, 22 mmol). Le milieu est chauffé à reflux pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau. Le solide brut est recueilli par filtration et lavé à l'eau. Le résidu est recristallisé dans de l'acide acétique. Après filtration et lavage à l'eau, 5,9 g (95%) d'un solide jaune est obtenu après séchage. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 3,86 (s ; 6H), 6,94 (m; 4H), 7,67 (s; 4H).

Exemple 22 : Synthèse de la 3-chloro-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine (JR98)⁽⁴⁾



$C_{17}H_{14}ClN_3O_2$

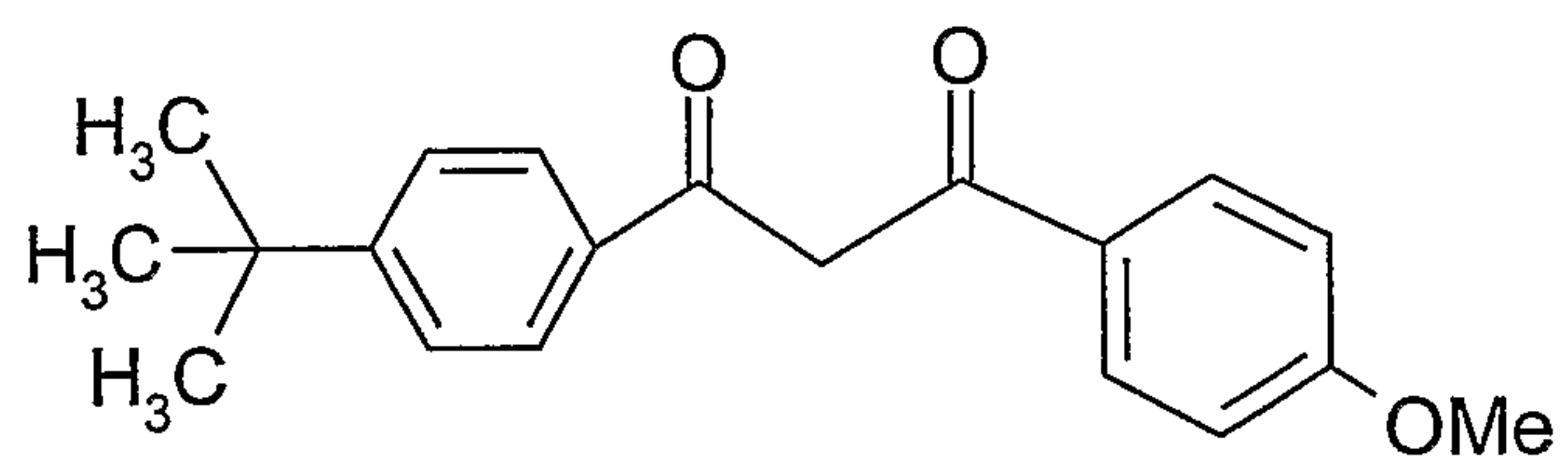
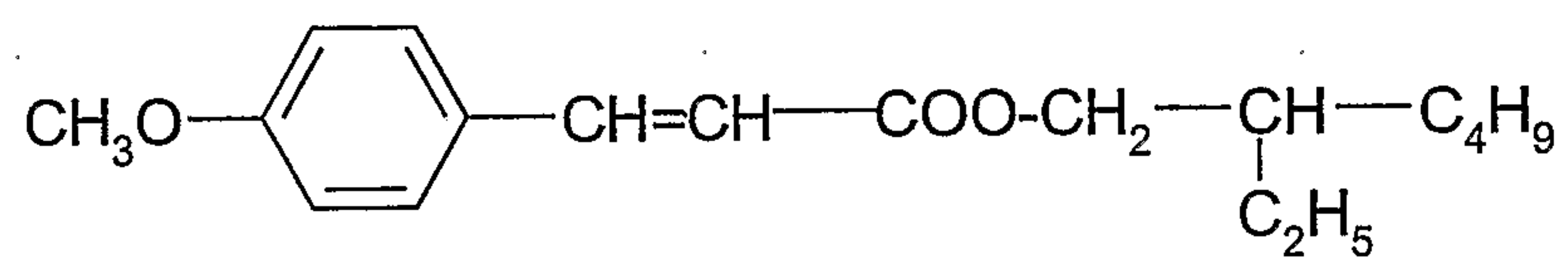
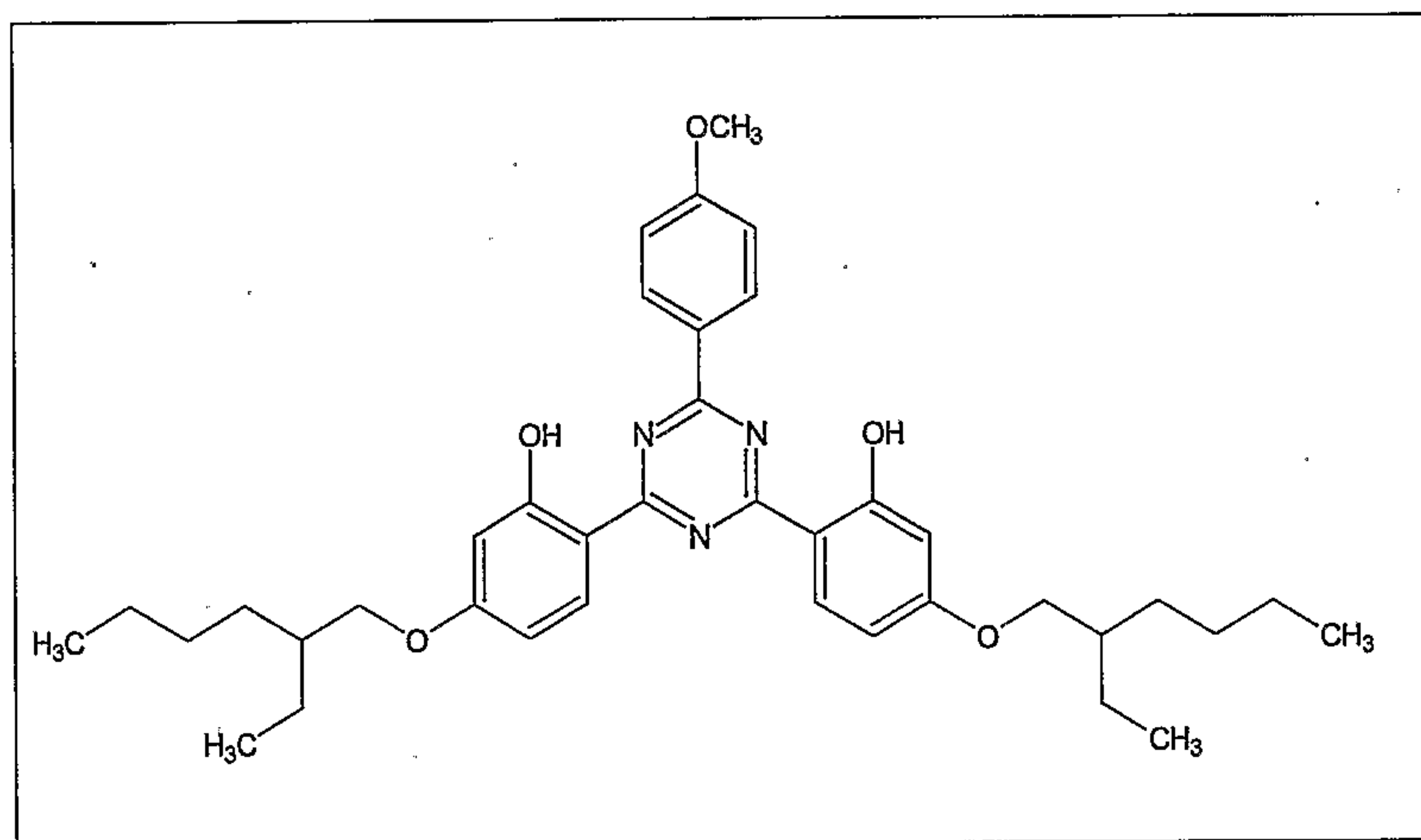
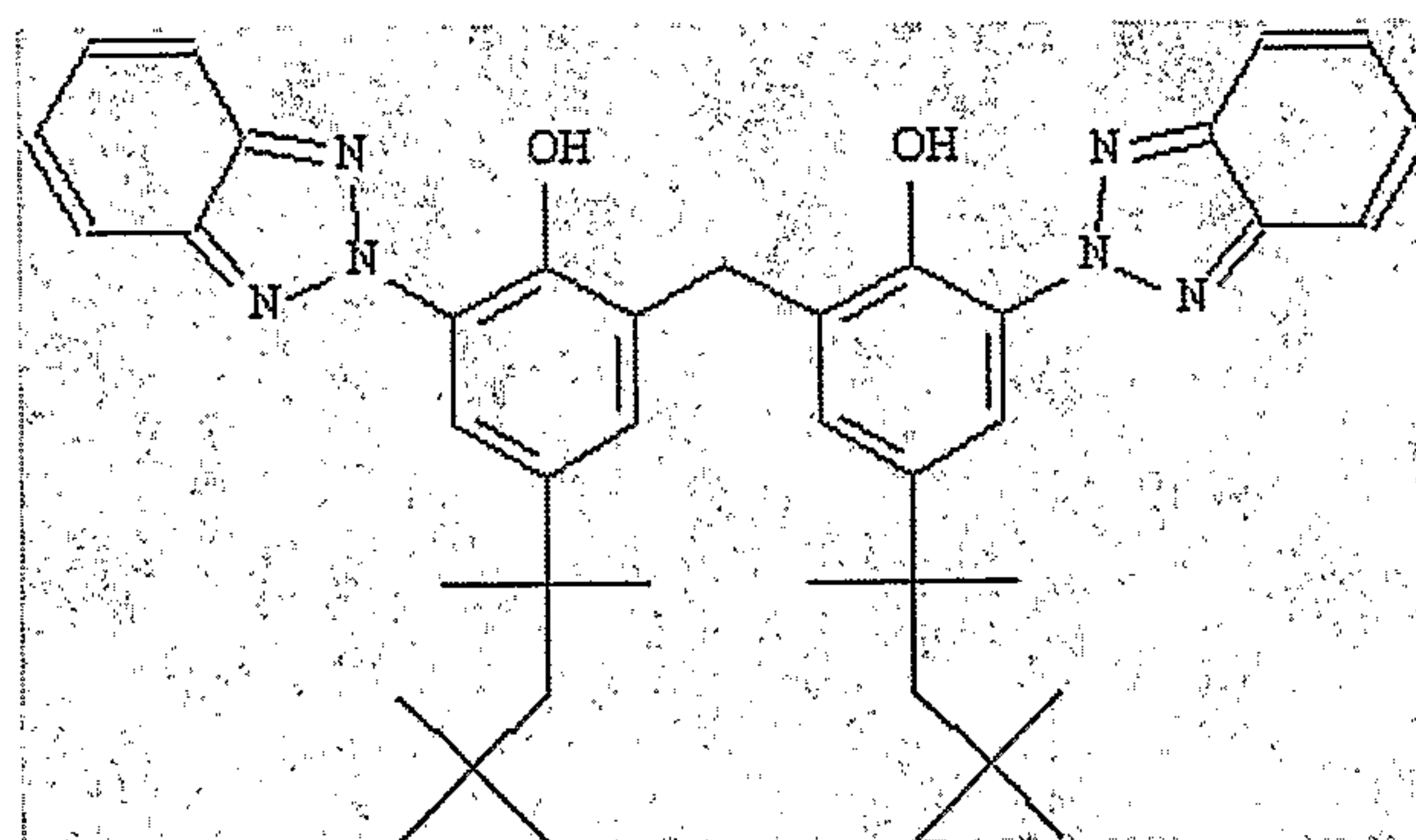
$M=327,77 \text{ g.mol}^{-1}$

JR99 préparé selon l'exemple 21 (4,57 g, 14,8 mmol) en solution dans 23 ml d'oxychlorure de phosphore est porté à reflux pendant 1h 50 min. Le mélange refroidi est versé sur de la glace pilée et extrait avec de l'éther diéthylique. L'extrait est lavé successivement avec une solution à 2% d'hydroxyde de sodium et de l'eau jusqu'à ce que les produits de lavage soient neutres. L'extrait étheré est séché sur sulfate de sodium anhydre et évaporé. Le résidu est repris dans l'éther et filtré. Le filtrat est évaporé et donne 3,5 g (72%) d'un solide jaune marron. δ_H (200 MHz, $CDCl_3$), 3,86 (s ; 6H), 6,94 (m; 4H), 7,67 (s; 4H).

Références bibliographiques des synthèses :

- ⁽¹⁾ G. Pitet, H. Cousse, G. Mouzin, *Boll. Chim. Farm.*, **1980**, 119, 469
- ⁽²⁾ C. Tuzin, M. Ogliaruso, E. I. Becker, *Org. Syn.*, **1961**, 41, 3
- ⁽³⁾ E. C. Taylor, L. G. French, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1245
- ⁽⁴⁾ US Patent **1976** n° 3948894.

On trouvera ci-après les études physico-chimiques réalisées sur les composés objets de la présente invention, en comparaison avec les filtres commerciaux suivants :

PARSOL 1789[®] :PARSOL MCX[®] :TINOSORB S[®] :TINOSORB M[®] :

Exemple 23 : Caractéristiques spectrales des produits : coefficient d'extinction molaire et l'absorbance spécifique

Le calcul du coefficient d'extinction molaire (ε) se fait à partir de la loi de Beer-Lambert :

$$\text{Log}_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right) = \varepsilon.l.c = A$$

Où :

A= absorbance

I_0 =intensité de la lumière incidente

I= intensité de la lumière transmise

ε = coefficient d'extinction molaire (ou absorbance molaire) en $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

l= longueur de la cuve en cm

c= concentration en mol. L^{-1}

Le coefficient d'extinction molaire peut-être exprimé par rapport à une masse donnée de produit. Il permet alors de pouvoir comparer les coefficients d'extinction entre eux pour une même quantité de produit donné. Cette quantité est de 1% en poids. Le coefficient d'extinction molaire devient alors l'*absorbance spécifique* ($A_{1\text{cm}}^{1\%}$).

Il s'exprime comme il suit :

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} = \varepsilon \cdot \frac{10}{M}$$

Où :

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ = l'absorbance spécifique

ε =coefficient d'extinction molaire

M= masse molaire

Les caractéristiques spectrales des composés en comparaison avec des filtres commerciaux à une concentration de $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ sont regroupées dans les tableaux 2-1 et 2-2.

Mode opératoire : Les produits sont dissous dans de l'acétate d'éthyle à une concentration de $10 \mu\text{g.ml}^{-1}$. Les spectres sont effectués à l'aide d'un spectrophotomètre (Varian^{MC} CARY 50 Scan) à double faisceau entre 290 nm et 400 nm.

TABLEAU 2-1

Molécules	Coefficient d'extinction molaire maximal				Absorbance spécifique maximale			
	UVC	UVB	UVA	Visible	UVC	UVB	UVA	Visible
Parsol 1789 [®]	8633 à 275		34100 à 360		278 à 275		1100 à 360	
Parsol MCX [®]		24600 à 310				848 à 310		
Tinosorb S [®]		47150 à 310	49580 à 345			751 à 310	789 à 345	
Tinosorb M [®]		36600 à 305	36400 à 345			556 à 305	552 à 345	

TABLEAU 2-2

Composés de formule (I)								
Molécules	Coefficient d'extinction molaire maximal				Absorbance spécifique maximale			
	UVC	UVB	UVA	Visible	UVC	UVB	UVA	Visible
JR89	19300 à 280		20300 à 335		502 à 280		526 à 335	
JR115		34300 à 310				747 à 310		
JR18		23100 à 290		19000 à 435		591 à 290		483 à 435
JR63		22736 à 295				616 à 295		
JR65		31100 à 315				809 à 315		
JR67	26300 à 280		16300 à 330		811 à 280		502 à 330	
JR68	22800 à 280		13800 à 330		702 à 280		424 à 330	
JR70		29200 à 310				982 à 310		
JR77	19300 à 280		7600 à 360		631 à 280		249 à 360	
JR107	25800 à 270	27100 à 300	19600 à 350		655 à 270	688 à 300	498 à 350	
JR113		28800 à 295	22469 à 340			721 à 295	570 à 340	
JR114			26000 à 325				661 à 352	
JR173		48600 à 305				878 à 305		

Exemple 24 :

Les produits testés sont classés suivant la répartition spectrale dans l'UVA et l'UVB dans un domaine allant de 290 à 400nm.

Il est possible de les différencier en fonction de leur répartition spectrale :

Produits à spectre étroit :

- Les produits absorbant dans la zone comprise entre 280 nm et 320 nm (UVB)
- Les produits absorbant dans la zone comprise entre 320 nm et 400 nm (UVA)

Produits à large spectre :

- Les produits absorbant dans l'UVB (280 nm – 320 nm) et l'UVA-II (380 nm – 360 nm)
- Les produits couvrant l'UVB et l'UVA (280 nm – 400 nm).

Exemple 24-1 : Répartition spectrale des composés de formule (I)

Parsol 1789[®] n'absorbe que dans l'UVA (voir figure 1).

JR18, JR70, JR65, JR173 absorbent dans l'UVB (voir figure 2).

JR89, JR115, JR63, JR68 et JR77 absorbent dans l'UVB (280 nm – 320 nm) et l'UVA-II (280 nm – 340 nm) (voir figure 3).

JR107, JR113, JR114, Tinosorb S[®] et Tinosorb M[®] absorbent dans l'UVB et l'UVA (voir figure 4).

Exemple 24-2 :

Le tableau 3 résume les répartitions spectrales des composés testés.

TABLEAU 3

Molécules	UVB 280-320 nm	UVA-II 320-340 nm	UVA-I 340-400 nm	Pics d'absorption (nm)
Parsol 1789 [®]				360
WP76				290
Parsol [®]				310
JR18				290
JR65				315
JR70				310
JR173				305
JR89				335
JR115				310
JR63				295
JR68				280 et 330
JR70				
JR77				310
JR107				270 -300-350
JR113				295 et 340
JR114				325
Tinosorb S [®]				310 et 345
Tinosorb M [®]				305 et 345

	Très forte absorption
	Forte absorption
	Absorption moyenne
	Absorption faible
	Absorption nulle

Exemple 25 : Evaluation du facteur de protection solaire (FPS) *in vitro* dans un solvant chimique ou dans une formule primaire

Les méthodes *in vitro* de détermination de l'efficacité protectrice des produits solaires consistent à mesurer par spectrophotométrie de transmission le spectre d'absorption du filtre en solution ou du produit appliqué sur un substrat visant à simuler le relief de la peau. L'efficacité contre les rayons UVB, UVA ou les deux, ou leurs effets sur la réponse cutanée, sont ensuite déterminés par le calcul, prenant en compte ou non le spectre d'action des radiations UV pour le dommage considéré.

Exemple 25-1 : Evaluation du facteur de protection solaire (FPS) in vitro dans un solvant chimique

La méthode de Sayre/ Agin et Diffey/ Robson, pratiquée depuis les années 1990, préconise une mesure comparative, à l'aide d'un spectroradiomètre à sphère intégratrice, de la transition de 290 nm à 400 nm par bandes de 5 nm, l'échantillon étant soumis au rayonnement UV d'une source stable et connue couvrant la totalité du spectre UV (xénon non filtré).

Diffey et Robson pour évaluer par le calcul est la réponse érythémale. La formule est la suivante :

$$FPS = \frac{\left(\sum_{290}^{400} E(\lambda) * \varepsilon \right)}{\left(\sum_{290}^{400} \frac{E(\lambda) * \varepsilon}{\overline{FPM}(\lambda)} \right)}$$

$E(\lambda)$ = Irradiation spectrale en $W.m^{-2}.nm^{-1}$ à 40°N soleil au zénith angle 20°

ε = Capacité érythémateuse

$$\overline{FPM}(\lambda) = \frac{\left(\sum_{i=1}^N FPM(\lambda)_i \right)}{N(\lambda)}$$

$N(\lambda)$ = nombre de valeurs pour une longueur d'onde déterminée

La formule de Diffey et Robson a permis de déterminer le FPS à partir de la mesure de la transmittance entre 290 nm et 400 nm. La transmittance est mesurée en solution dans de l'acétate d'éthyle à une concentration de $10\mu g.ml^{-1}$ à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible (Varian CARY 50 Scan).

$$FPM(\lambda) = \frac{1}{T(\lambda)}$$

$T(\lambda)$ = la transmittance à une longueur d'onde λ

Les résultats des mesures effectuées sont rassemblés dans le tableau 4.

TABLEAU 4

Mesure du FPS <i>in vitro</i> dans un solvant chimique	
Molécules	FPS
Parsol MCX®	20,78
Parsol 1789®	51,1
Tinosorb M®	54,07
Tinosorb S®	76,19
Composés de formule (I)	
JR65	68,21
JR77	47,16
JR113	67,74
JR173	69,02

Exemple 25-2 : Evaluation du facteur de protection solaire (FPS) *in vitro* dans une formule primaire pour des mélanges comprenant des composés de formule (Ia) et des produits de référence

Nous avons utilisé des plaques de PMMA (polyméthylméthacrylate) (50x50 mm, fournisseur : Europlast)

La dose appliquée dans les protocoles d'évaluation des produits solaires *in vivo* (2mg/cm²) est trop élevée pour le type de substrat employé ici. Une étude a montré que les meilleures corrélations avec le FPS étaient obtenues par application de 1,2 mg/cm².

Des gels ont été formulés à partir des triazines objets de la présente invention et de certains filtres de référence. Les molécules sont solubilisées dans le Transcutol® CG au bain-marie. La solution est ensuite placée sous agitation magnétique et un gélifiant, le Klucel^{MC} HF (hydroxypropyl cellulose), est ajouté à la concentration de 2%. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes. La mesure du FPS est effectuée à l'aide du spectrophotomètre Labsphère UV-1000 S Transmittance Analyser (Labsphère, North Sutton, USA).

Les résultats des mesures effectuées sont rassemblés dans le tableau 5.

TABLEAU 5

Mesure du FPS in vitro dans une formule primaire	
Mélange	FPS
Parsol MCX®5%	17,2
JR65 3%	10,9
Tinosorb S® 3%	9,8
JR65 3%+ Tinosorb S® 3%	19,4
Parsol MCX®5%+ JR65 1%	19,4
Parsol MCX®5%+ JR67 1%	27,9
Parsol MCX®5%+ JR68 1%	24,1
Parsol MCX®5%+ JR77 1%	21,9
Parsol MCX®5%+ JR113 1%	18,3
JR65 3%	9,8

Exemple 26 : Etude de la photostabilité en solution dans un solvant chimique

Nous avons utilisé un Suntest CPS+ (ATLAS, Linsengnicht/Altenhasslan, Germany). Le Suntest permet de reproduire le spectre solaire et donc de réaliser des expositions en section intérieure en temps voulu et sans contraintes météorologiques.

Réglage de la DEM (Dose Erythémale Minimale) :

L'irradiance du simulateur solaire a été soigneusement mesurée avec un spectroradiomètre (MSS 2044, Bielefeld, Germany). Les intensités des UVB et des UVA étaient respectivement de 0.49 mW/cm² et 6.32 mW/cm². La valeur de la DEM définie par le COLIPA est de 5,6 J/cm² en UV totaux (22). Les UV totaux (UVA+UVB) représentent 14,8% de l'énergie délivrée par la lampe (puissance 460W/m²). Une dose d'irradiation équivalente à 1 DEM correspond à 37,83 J/cm² (en spectre total) délivrés par la lampe.

La durée d'essai avec le Suntest se calcule grâce à la formule suivante :

$$t = H / E$$

avec E : Eclairement énergétique en W/m²

H : Dose d'irradiation en J/m²

t : Durée de l'essai en s.

Le réglage de la DEM sur le Suntest et la correspondance avec l'ensoleillement de 3 stations balnéaires sont indiqués au Tableau 6.

TABLEAU 6

Ensoleillement	Extrême	Intense	Moyen
Lieu (21 juin)	Agadir	Toulon	La Baule
Nombre DEM/j	20	10	5
Dose d'irradiation correspondante sur le Suntest (en J/m ²)	7566000	3783000	1891500
Durée de l'essai	4H34	2H17	1H08

Mode opératoire :

Les solutions de composés sont préparées en une concentration de 500 µg/mL dans le méthanol. 50 µL (soit 25 µg) de chacune des solutions sont déposés dans des cristallisoirs, puis irradiés dans le Suntest à 5, 10 et/ou 20DEM. Un témoin non irradié est préparé (dépôt de 50 µL de solution et ajout de 2,450 mL de méthanol). Le solvant s'évaporant lors de l'irradiation, les produits sont repris dans 2,5 ml de méthanol. Après l'irradiation, l'absorbance de chaque solution est mesurée au spectrophotomètre UV-visible (Varian CARY 50 Scan).

Les résultats de mesure de la photostabilité des composés de formule (I) sont regroupés dans le tableau 7.

TABLEAU 7

Photostabilité à 10DEM				Photostabilité à 20 DEM		
Molécule	moyenne	écart-type	écart type relatif	moyenne	écart type	écart type relatif
Parsol 1789 [®]	57,04	6,62	11,60%	6,26	3,52	56,26%
Parsol MCX [®]	33,38	0,51	1,52%	11,63	3,73	32,06%
JR89	97,39	2,25	2,31%	98,72	1,44	1,46%
JR115	57,63	1,04	1,81%	46,42	6,39	13,76%
JR18	82,86	0,68	0,82%	57,37	9,26	16,14%
JR63	62,66	2,59	4,14%	39,67	3,51	8,85%
JR65	96,91	2,26	2,33%	85,5	5,81	6,80%
JR68	98,2	0,75	0,77%	95,33	5,69	5,96%
JR70	44,51	2,78	6,25%	30,83	5,35	17,34%
JR77	73,03	1,72	2,36%	61,14	10,52	17,20%
JR107	58,45	0,22	0,37%	47,81	15,76	32,95%
JR113	98,07	1	1,02%	97,67	4,04	4,14%
JR114	92,07	0,9	0,98%	91,43	0,38	0,41%

Exemple 27 : Etude de solubilité

Les résultats de solubilité dans des solvants ou excipients utilisés en cosmétique sont regroupés dans le tableau 8.

TABLEAU 8

Composés de formule (I)		
Molécules	Excipients	Solubilité (%)
JR65	Myritol 318 [®]	0,5
	Finsol V NT [®]	1
	Adipate d'isopropyle	2
	Butylèneglycol	5
	Hexylèneglycol	5
	Myristate d'isopropyle	5
	Cétiol V [®]	2
	Cétiol SN [®]	1
	Arlasolve DMI [®]	8
	PEG400 [®]	5
JR173	Finsol V NT [®]	7
	PEG400 [®]	2

Arlasolve DMI[®] = Diméthyl Isosorbide

Cétiol SN[®] = Cétéaryl Isononanoate

Cétiol V[®] = Décyl Oléate

Finsol V NT[®] = C12-C15 alkyl benzoate

Myritol 318[®] = Caprilic/ Capric Triglycérides

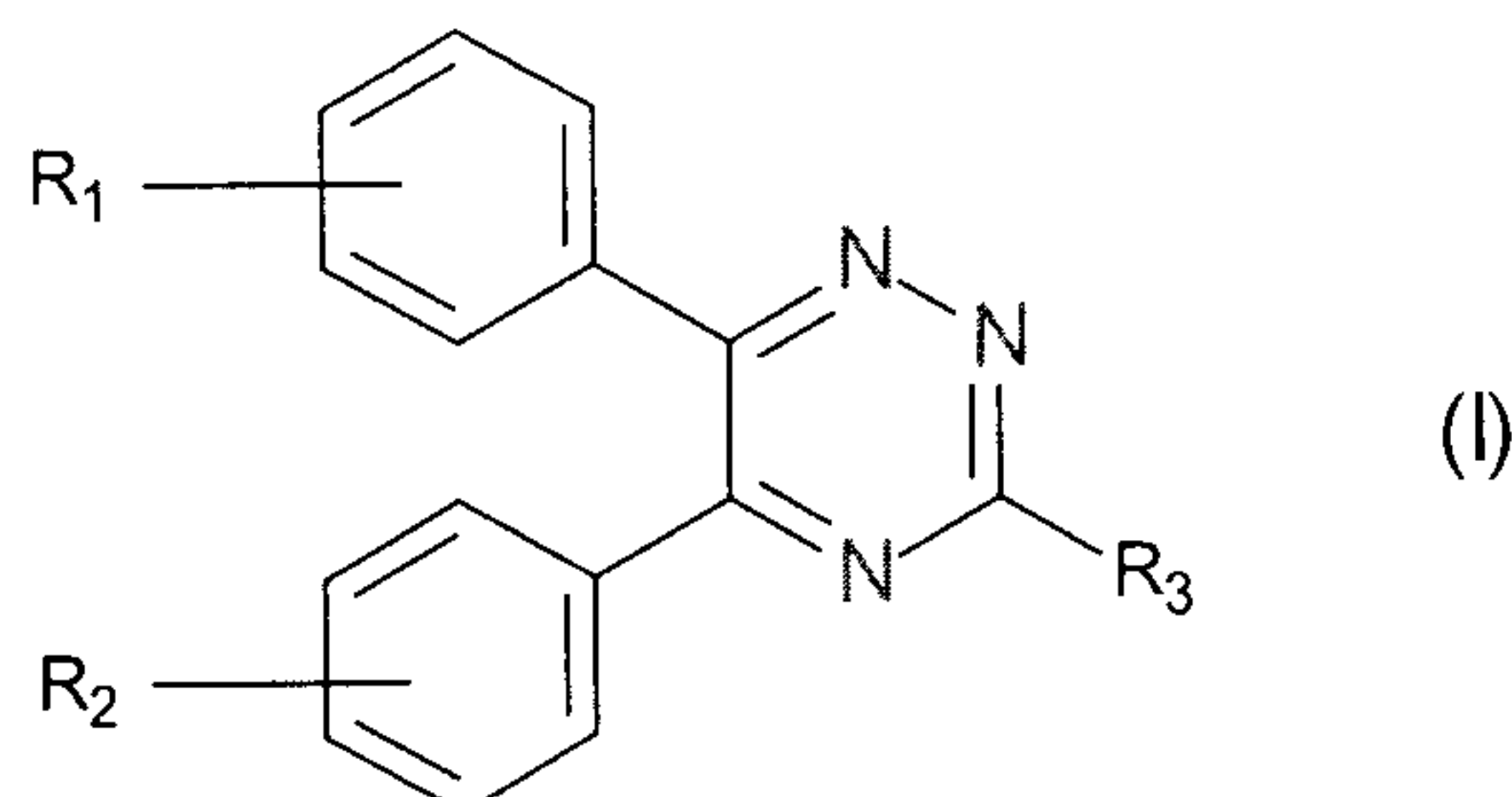
PEG400[®] = Polyéthylèneglycol (n=400)

Exemple 28 : Exemple de formulation

Composition (émulsion H/E)	Quantité (g)
Sulfate de magnésium hydraté	0,7
Para méthoxy cinnamate d'éthyl hexyl	5
JR65	8
Benzoate d'alcool en C12/C15	10
Oxyde de titane	3
Triéthanolamine	Qs pH : 7
Glycéride	3
Conservateurs	Qs
Eau déminéralisée	qsp 100

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques de formule générale (I):



dans laquelle :

les liaisons pénétrantes dans le cycle indiquent une position de substitution indifférente en ortho, méta ou para,

R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_{12} , hydroxy, alcoxy linéaire ou ramifié en C_1 à C_{18} , poly(éthoxy)-alcoxy avec un fragment alkyle en C_1 à C_4 et le nombre de motif éthoxy compris entre 1 et 4, amino, ou mono- ou di-alkylamino avec un fragment alkyle en C_1 à C_4 ,

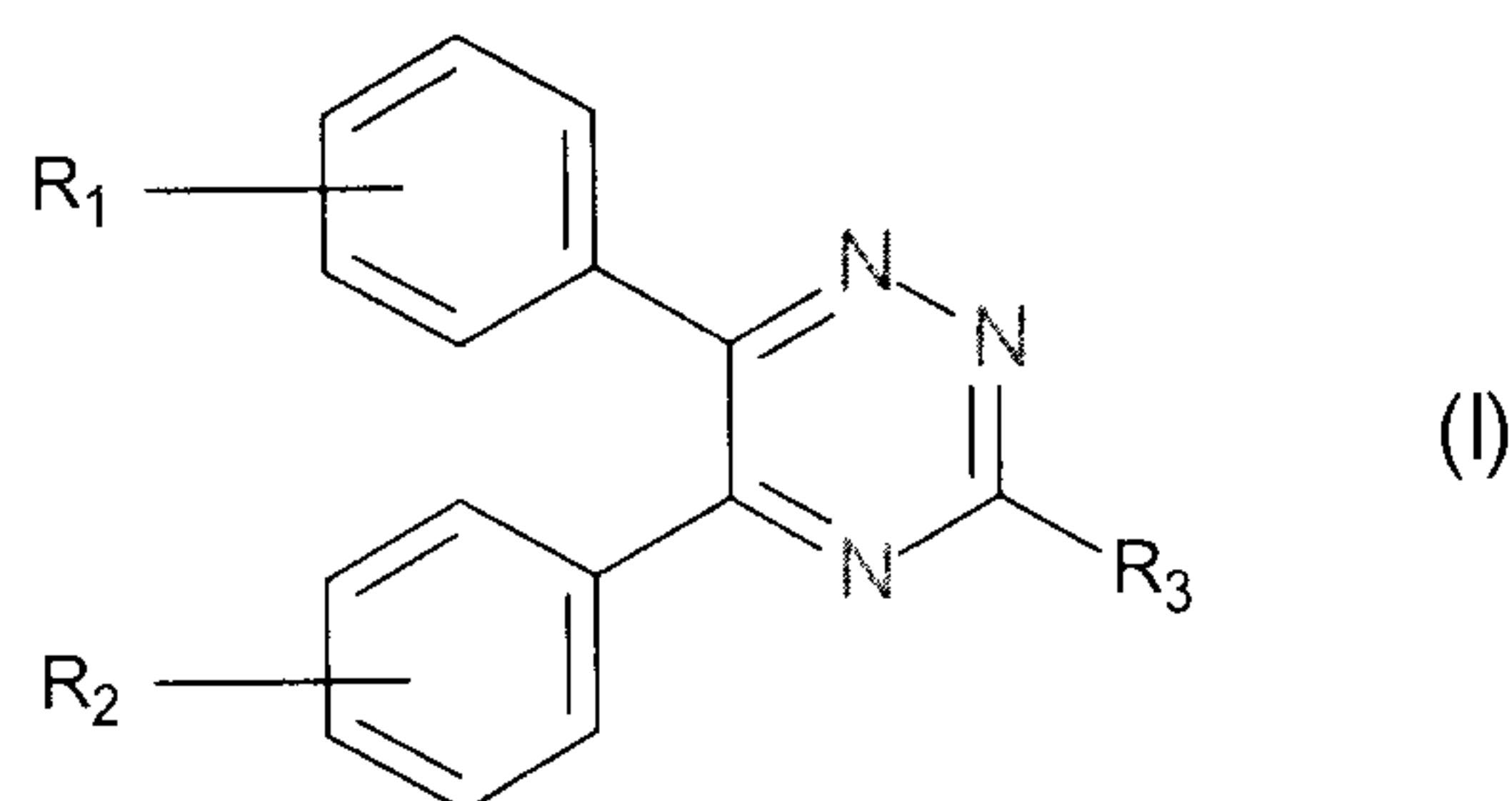
R_3 représente un groupe phényle éventuellement substitué 1 à 3 fois en position ortho, méta ou para, par un alcoxy en C_1 à C_{12} ou un cyano,

comme filtres solaires actifs dans l'UV-A, l'UV-B, l'UV-C ou une combinaison de ceux-ci pour la peau humaine, les cheveux ou les deux.

2. Utilisation selon la revendication 1, comme agents protecteurs de la lumière actifs dans l'UV-A, l'UV-B, l'UV-C ou une combinaison de ceux-ci, utiles dans l'industrie des matériaux synthétiques.

3. Utilisation selon la revendication 2, comme agents protecteurs de la lumière entrant dans la composition de matières plastiques, de verre ou de matières textiles.

4. Composé 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques de formule générale (Ia) :



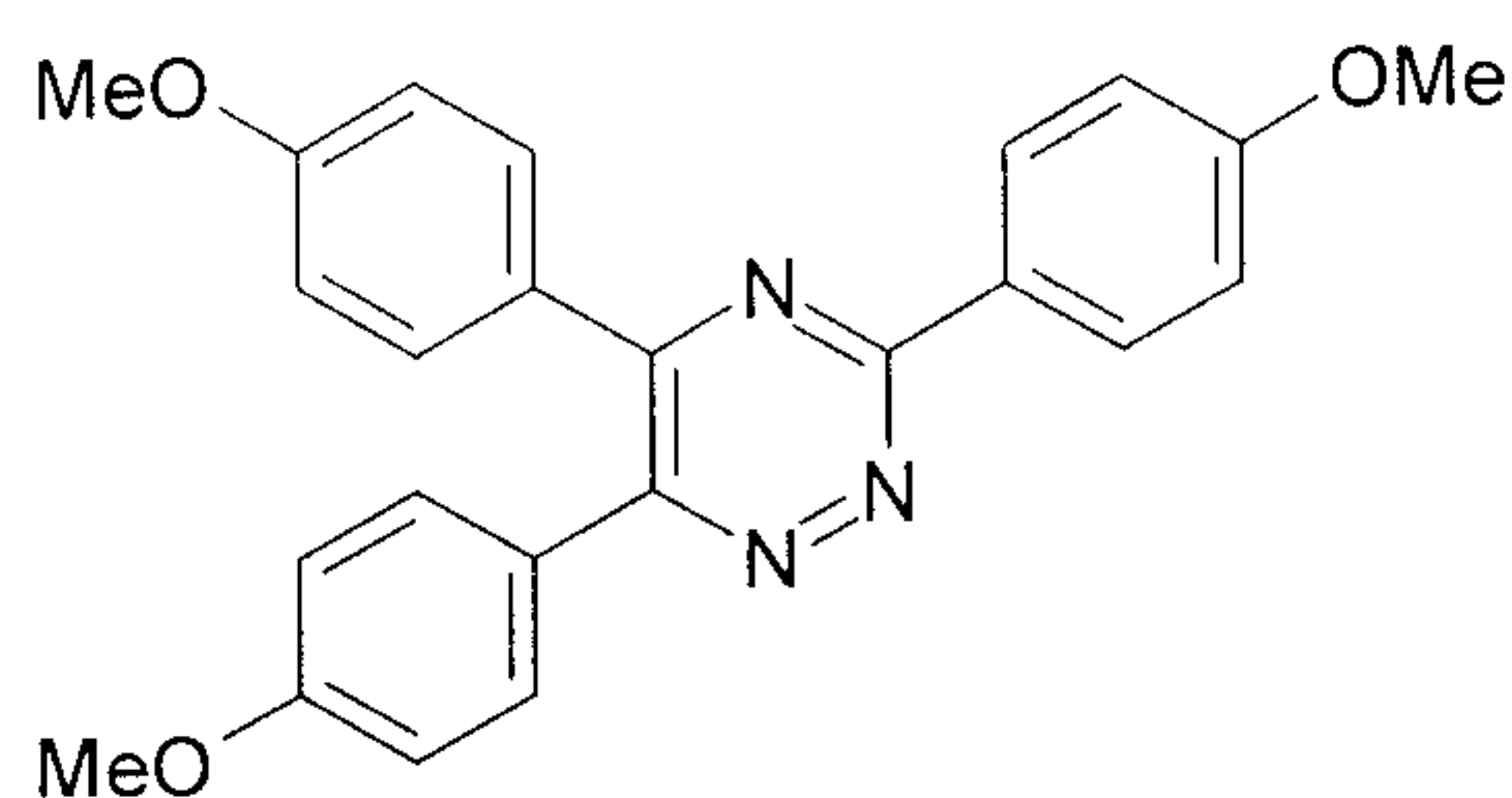
dans laquelle :

R_1 et R_2 représente un groupe $\text{CH}_3\text{O}-$, et

R_3 représente :

- un phényle substitué en position ortho, méta ou para, par un radical choisi parmi un alcoxy en C_1 ou C_{12} et un cyano,

à l'exclusion du composé suivant :



5. Composé 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques selon la revendication 4, dans laquelle :

R_1 et R_2 représentent un groupe $\text{CH}_3\text{O}-$ situé en position para.

6. Composé 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques selon la revendication 4, choisi parmi :

JR107 : 3-(4-cyanophényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine,

JR113 : 3-(3-cyanophényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine,

JR114 : 3-(2-cyanophényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine, et

JR173 : 3-(4-dodécyloxyphényl)-5,6-bis(4-méthoxyphényl)-1,2,4-triazine.

7. Composition cosmétique anti-solaire active dans l'UV-A, l'UV-B, l'UV-C ou une combinaison de ceux-ci contenant une quantité efficace d'un ou plusieurs des composés 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques tel que défini dans la revendication 4 ou 5 en association avec un excipient cosmétiquement acceptable.

8. Composition cosmétique anti-solaire selon la revendication 7, caractérisée en ce que la quantité efficace d'un ou plusieurs des composés 5,6-diphényl-1,2,4-triaziniques est comprise entre de 0,1 % et 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

9. Composition cosmétique anti-solaire selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un ou plusieurs autres filtres solaires complémentaires actifs dans l'UV-A, dans l'UV-B, dans l'UV-C ou une combinaison de ceux-ci.

1/2

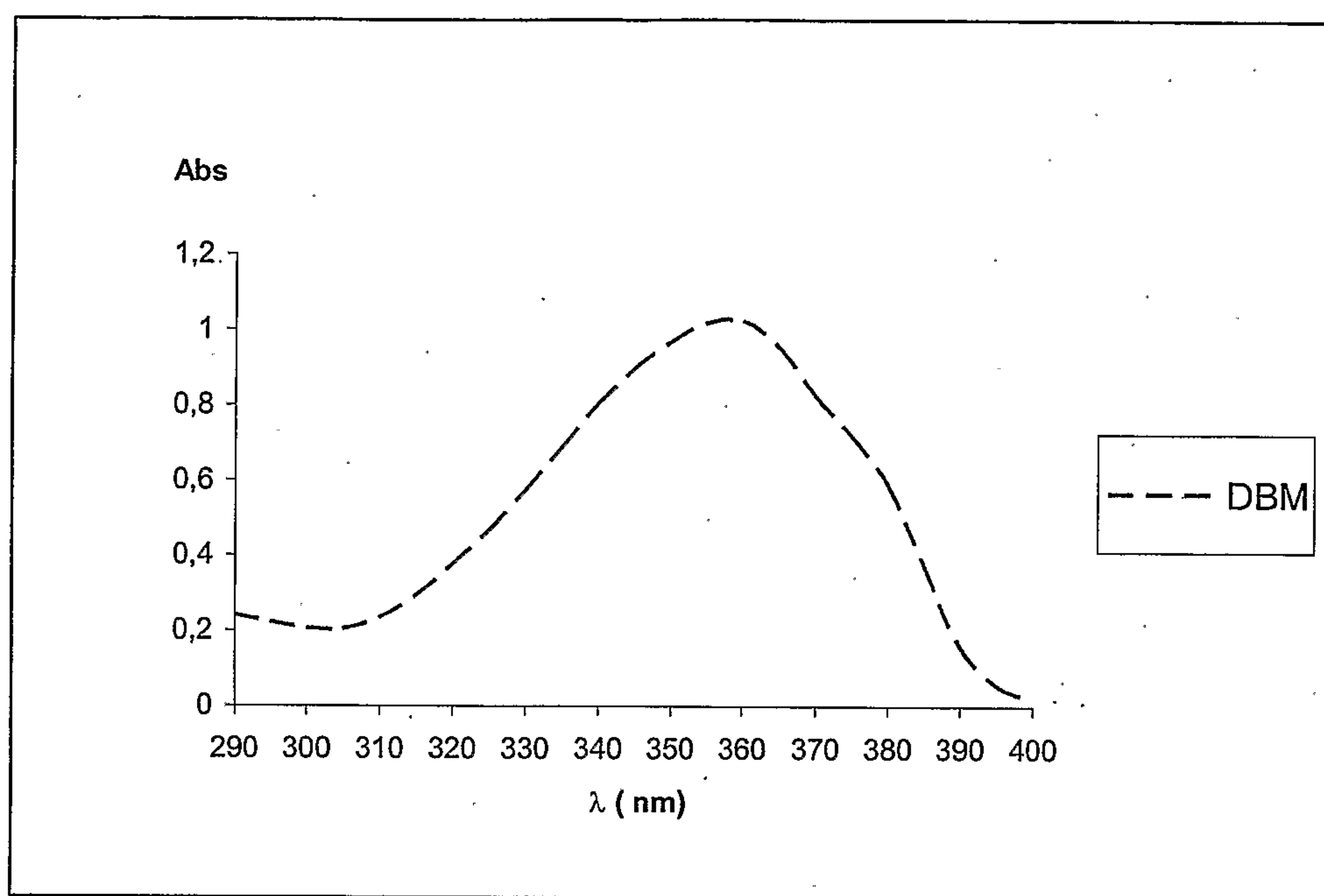


FIGURE 1

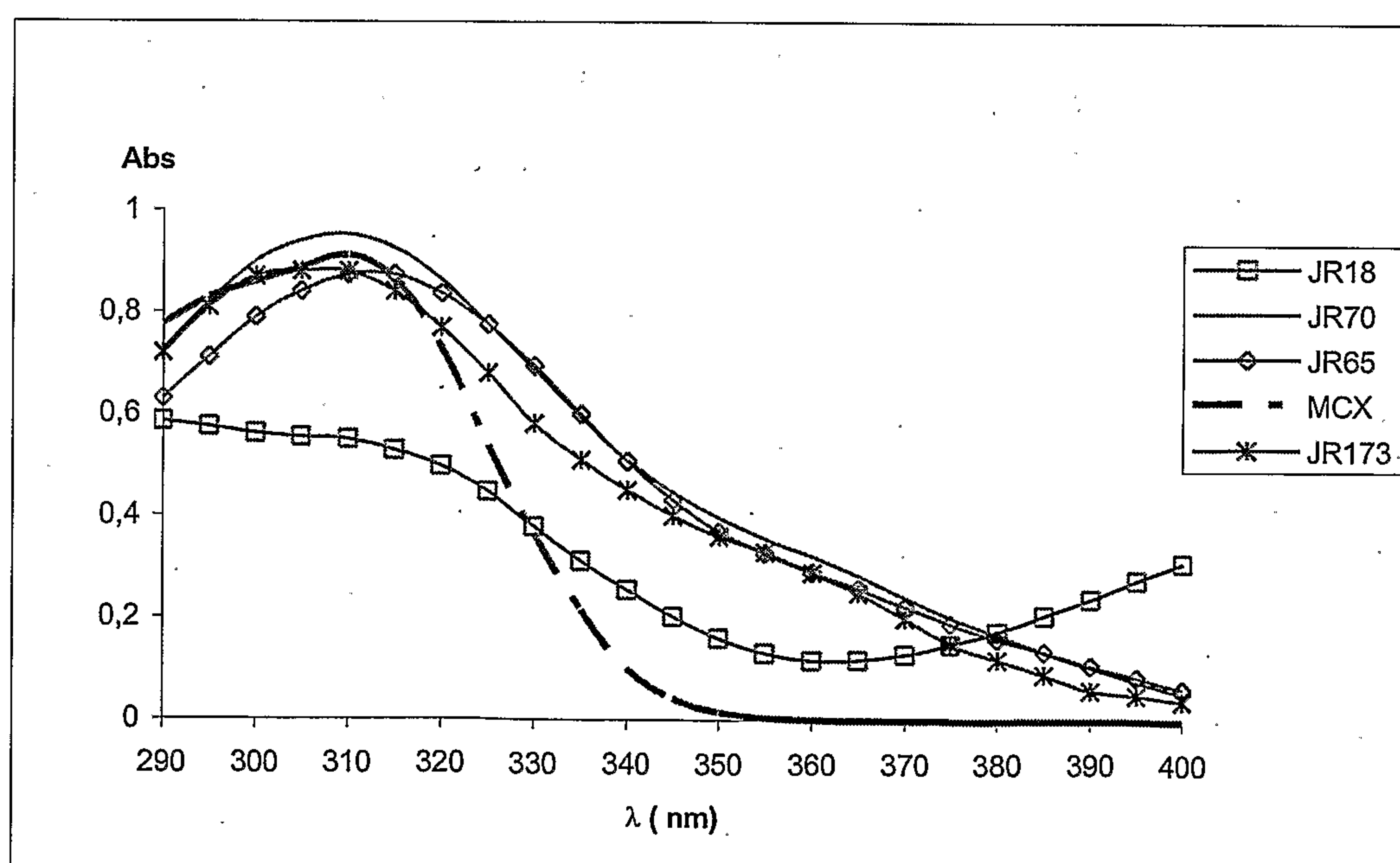


FIGURE 2

2/2

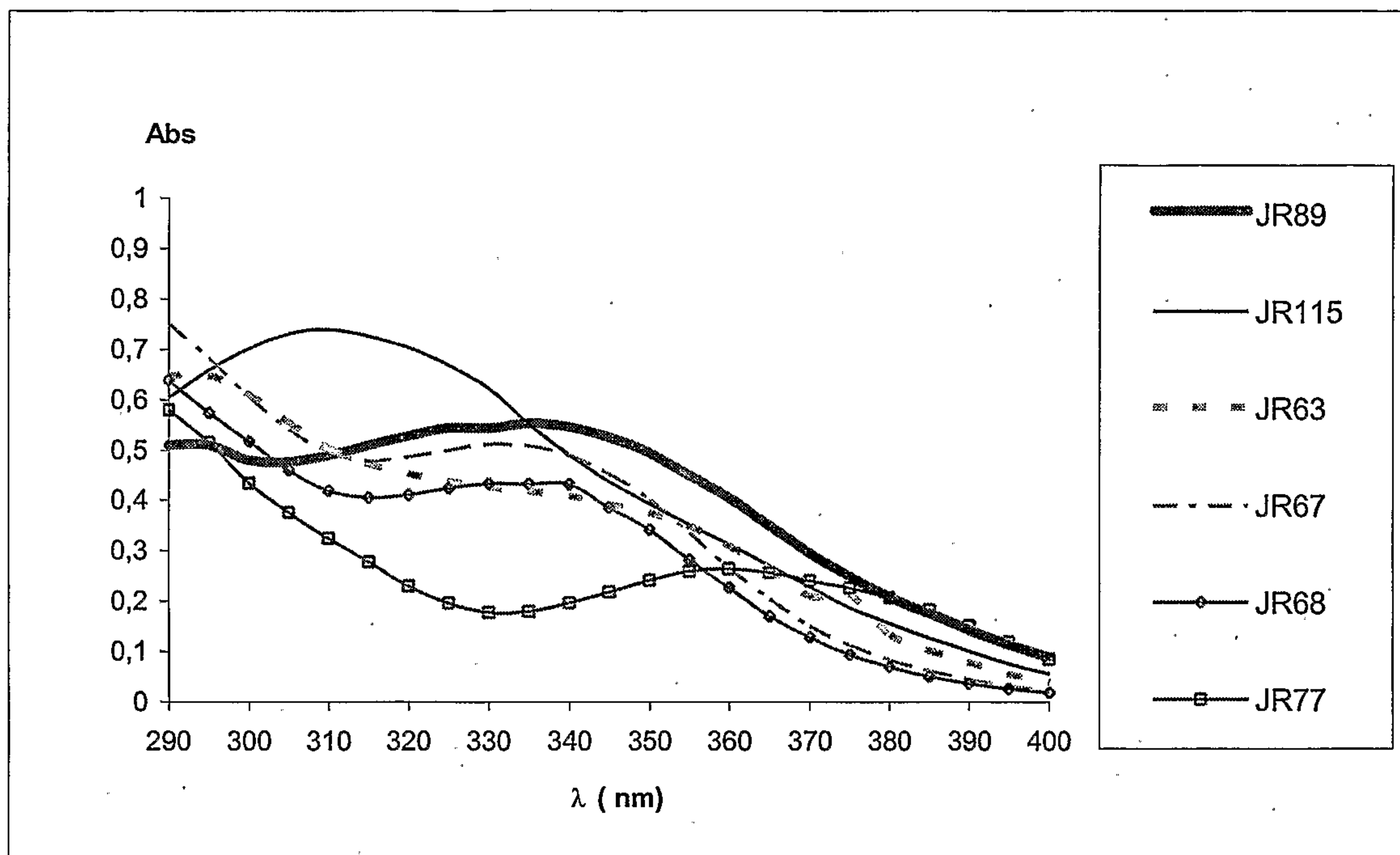


FIGURE 3

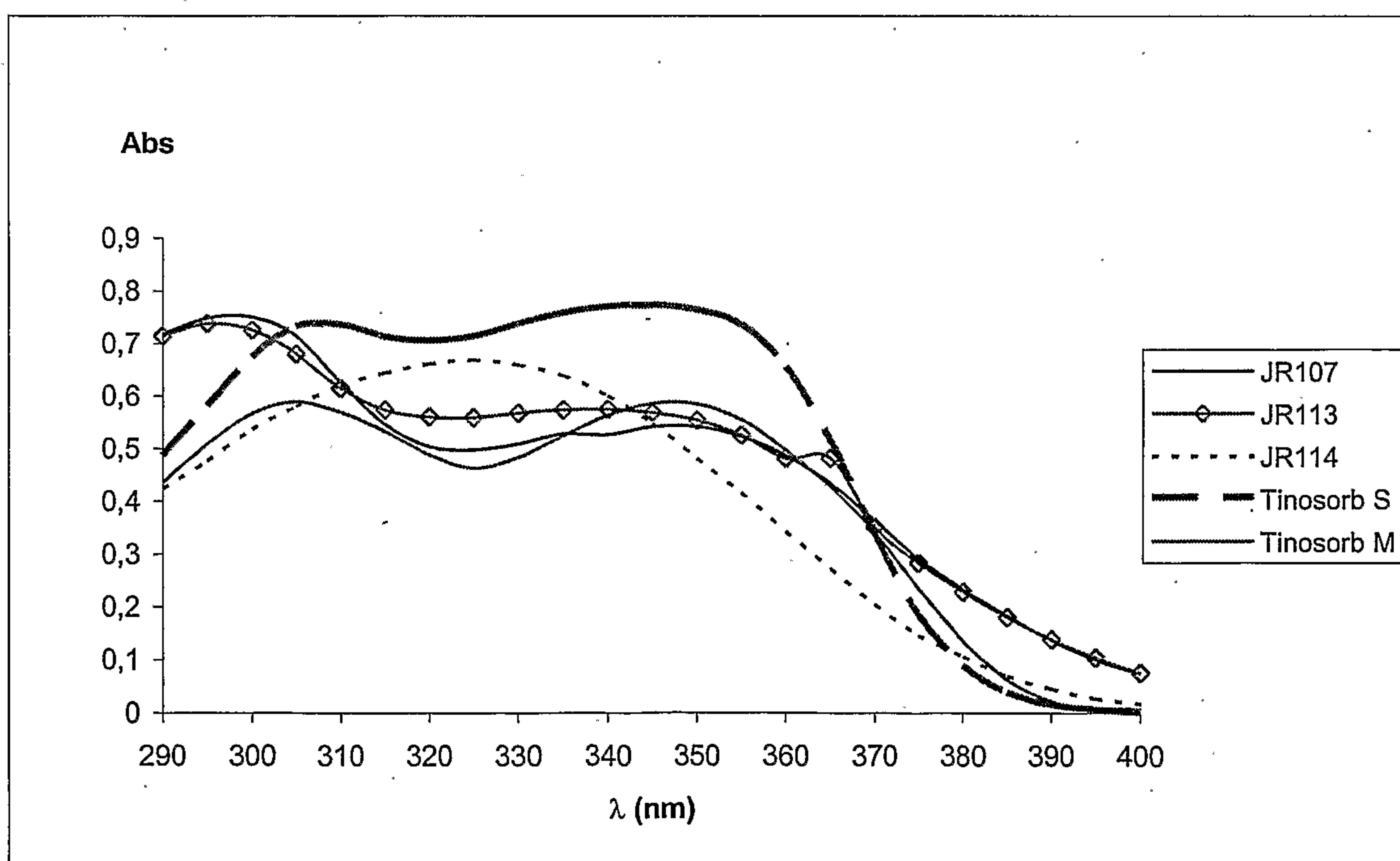
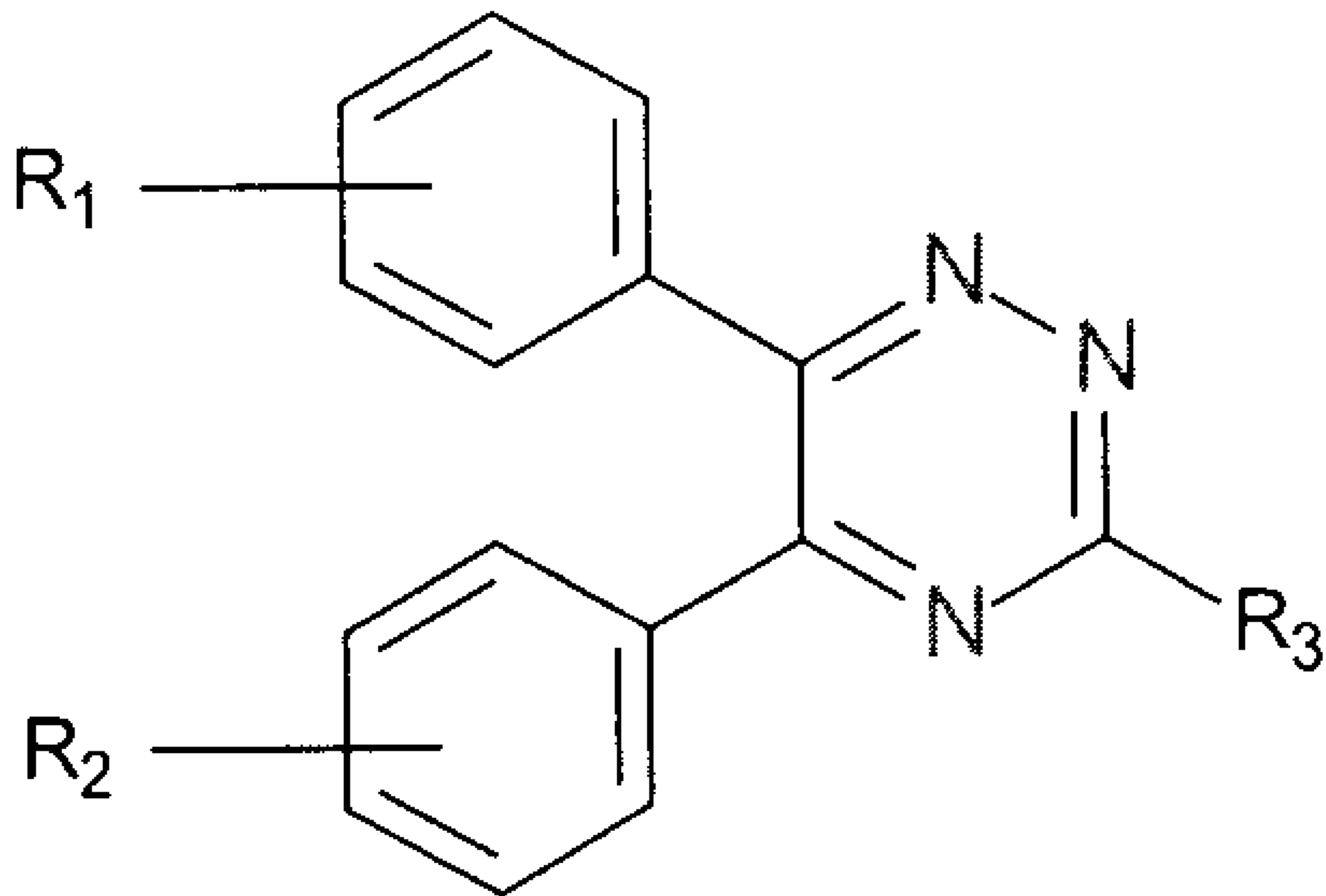


FIGURE 4



(I)