

Brevet N°	81095
du	31 juillet 1987
Titre délivré :	0-8 NCS 1009

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société anonyme dite: L'OREAL S.A., 14, Rue Royale, 75008 (1)
Paris, France, représentée par Maître Alain RUKAVINA, avocat-avoué,
demeurant à Luxembourg, 10A, boulevard de la Foire agissant en (2)
sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce trente et un juillet 1900 quatre-vingt-sept (3)
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Nouveaux dérivés d'uréylène triamino-2,4,6-pyrimidine oxyde-3; (4)
leur préparation et leur utilisation en cosmétique et dermopharmacie"

2. la délégation de pouvoir, datée de _____ le _____

3. la description en langue française _____ de l'invention en deux exemplaires;

4. // _____ planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 31 juillet 1987

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

Monsieur Jean MAIGNAN, 8, rue Halevy, 93290 Tremblay-les-Gonnesse(5)
Monsieur Serge RESTLE, 140, rue Anatole France, 93100 Aulnay-sous-
Bois; Monsieur Gérard LANG, 44, avenue Lacour, 95210 Saint-Gratien;
tous les trois en France

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) // _____ déposée(s) en (7) // _____

le // _____ (8)

au nom de // _____ (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg _____
10A, boulevard de la Foire _____ (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à dix-huit _____ mois. (11)

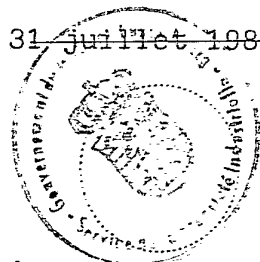
Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

31 juillet 1987

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

Brevet N° 00950
 du 31 juillet 1987.
 Titre délivré :

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société anonyme dite: L'OREAL S.A., 14, Rue Royale, 75008 (1)
 Paris, France, représentée par Maître Alain RUKAVINA, avocat-avoué,
 demeurant à Luxembourg, 10A, boulevard de la Foire agissant en (2)
 sa qualité de mandataire

dépose(nt) ce trente et un juillet 1900 quatre-vingt-sept (3)
 à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
 "Nouveaux dérivés d'uréylène triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3, (4)
 leur préparation et leur utilisation en cosmétique et dermopharmacie"

2. la délégation de pouvoir, datée de le

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 31 juillet 1987

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 Monsieur Jean MAIGNAN, 8, rue Halevy, 93290 Tremblay-les-Gonnesse⁽⁵⁾
 Monsieur Serge RESTLE, 140, rue Anatole France, 93100 Aulnay-sous-Bois;
 Monsieur Gérard LANG, 44, avenue Lacour, 95210 Saint-Gratien;
 tous les trois en France

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) // déposée(s) en (7) //
 le // (8)

au nom de // (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
 10A, boulevard de la Foire (10)

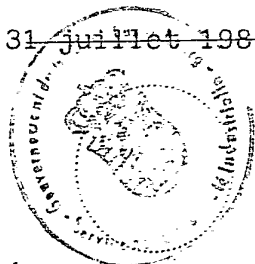
sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à dix-huit mois. (11)
 Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

31 juillet 1987

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)
 pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

CofD
 A61K

2.5552

781/87

GD/DD/MG

LU 418

Société anonyme dite : L'OREAL

Nouveaux dérivés d'uréylène triamino-2,4,6 pyrimidine
oxyde-3, leur préparation et leur utilisation en
cosmétique et dermopharmacie.

Invention de Jean MAIGNAN
Serge RESTLE
Gérard LANG

Nouveaux dérivés d'uréylène triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3, leur préparation et leur utilisation en cosmétique et dermatopharmacie.

5

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de pyrimidine oxyde-3, leur préparation et à des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques destinées notamment à être utilisées en application topique.

10

On connaît déjà, dans l'état de la technique, le pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 ou "Minoxidil" pour ses propriétés d'agent antihypertenseur mais également pour son utilisation dans le traitement de la chute des cheveux, de la pelade, de la dermatite desquamante, de l'alopecie, etc.

15

La demanderesse vient de découvrir de nouveaux produits dérivés de la pyrimidine oxyde-3 qui sont des mono ou des di-urées dans les positions 2 et/ou 4 du triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3.

20

Elle a découvert que ces produits étaient particulièrement efficaces pour la repousse des cheveux et pouvaient être utilisés notamment dans le traitement

des maladies du cuir chevelu telles que la pelade, la chute des cheveux, la dermatite desquamante, l'alopecie.

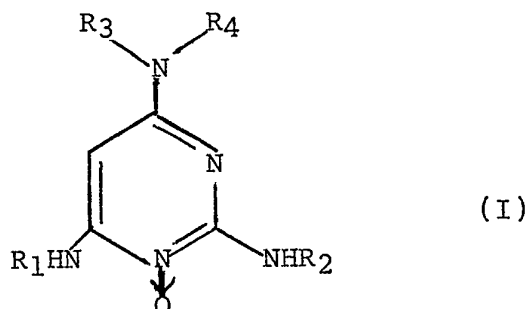
L'invention a donc pour objet de nouveaux dérivés de triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3.

5 Un autre objet de l'invention est constitué par leur procédé de préparation.

L'invention concerne également les compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques mettant en oeuvre ces composés.

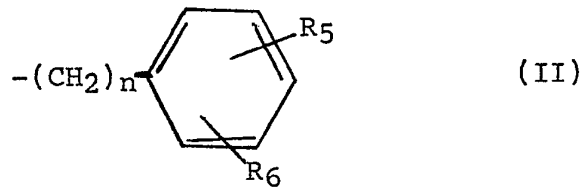
10 D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

Les composés conformes à l'invention sont essentiellement caractérisés par le fait qu'ils
15 répondent à la formule :



dans laquelle :

25 R3 et R4 identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, alcényle ayant 2 à 18 atomes de carbone, cycloalkyle de 5 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs
30 groupements alkyle inférieur, les groupements alkyle, alcényle ou cycloalkyle pouvant eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs groupements hydroxyle, R3 et/ou R4 désignent également un groupement aryle ou aralkyle répondant à la formule :



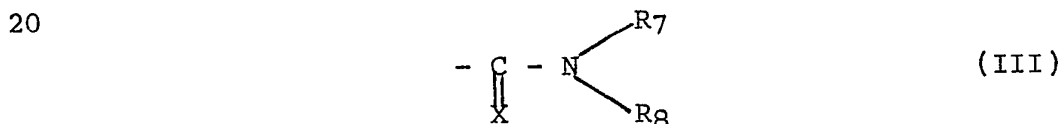
5

dans laquelle :

n peut prendre les valeurs de 0 à 4 et où R₅
 et/ou R₆, indépendamment l'un de l'autre, désignent
 hydrogène, un groupement alkyle inférieur en C₁-C₆, un
 10 groupement nitro, hydroxyle, alcoxy ou un atome
 d'halogène, ou encore un groupement carboxylique ainsi
 que les formes salifiées, esters et amides de ces
 derniers,

R₃ et R₄ pris ensemble avec l'atome d'azote
 15 auquel ils sont reliés, peuvent former un hétérocycle de
 3 à 7 atomes de carbone,

R₁ et/ou R₂, indépendamment l'un de l'autre,
 désignent un atome d'hydrogène ou un groupement
 carbamoyle de formule :



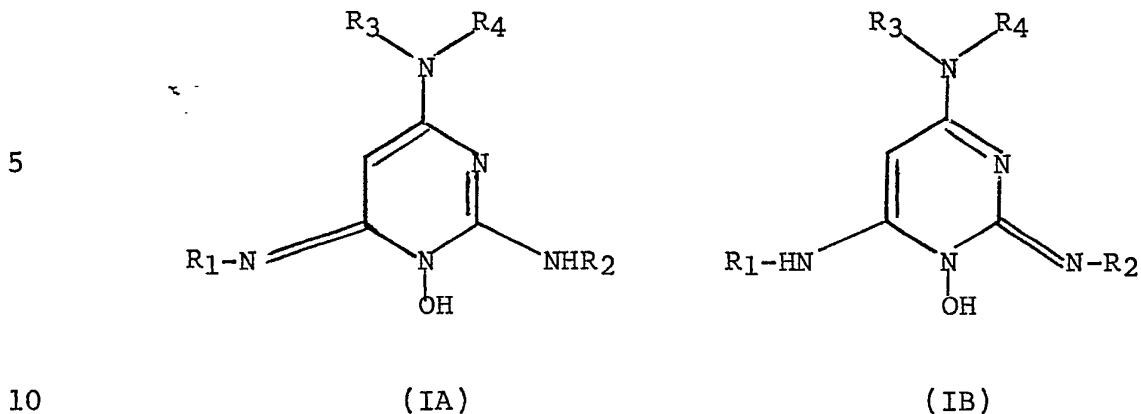
sous réserve toutefois que R₁ et R₂ ne désignent pas
 simultanément un atome d'hydrogène, et dans laquelle X
 25 désigne un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et

R₇ et/ou R₈ désignent, indépendamment l'un de
 l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle,
 linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, un groupement alcényle en
 C₂-C₁₈, un groupement cycloalkyle en C₅-C₈,

30 R₇ et/ou R₈ peuvent également désigner un
 radical aryle ou aralkyle répondant à la formule (II)
 définie ci-dessus.

Les composés conformes à l'invention peuvent
 également exister sous la forme tautomère répondant aux

formules (IA) et (IB) suivantes :



15 Il est entendu que ces formes tautomères (I), (IA) et (IB) peuvent être présentes dans le mélange dans des proportions variables et l'une peut être prépondérante par rapport aux autres suivant la nature des substituants R₃, R₄, R₁, R₂ ou suivant la nature du solvant.

20 Conformément à l'invention, les radicaux alkyle ayant 1 à 18 atomes de carbone sont de préférence choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, éthyl-2 hexyle, octyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

25 On entend par radical alkyle inférieur un groupement ayant de 1 à 6 atomes de carbone et notamment les groupements méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertio-butyle.

Les groupements alcényle préférés sont plus particulièrement les groupements allyle, butényle, hexényle, dodécényle, hexadécényle et octadécényle.

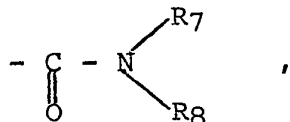
30 Les radicaux aryle ou aralkyle préférés sont plus particulièrement les radicaux phényle, tolyl-4, nitro-2 phényle, nitro-4 phényle, fluoro-4 phényle, chloro-4 phényle, carboxy-2 phényle, carboxy-4 phényle, hydroxy-4 phényle, benzyle, phénéthyle.

Par un groupement hétérocyclique, on entend de

préférence les groupements morpholino, pipéridino, pyrrolidino, pipérazino, N-alkyl-4' pipérazino, dans lequel le groupement alkyle en position 4' contient de préférence 1 à 6 atomes de carbone dont l'un est éventuellement substitué par un groupement hydroxyle.

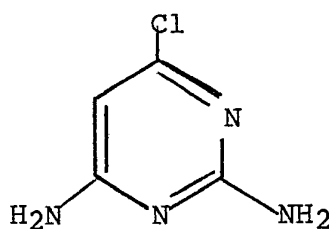
Un atome d'halogène est de préférence un atome de chlore ou de fluor.

Les composés particulièrement préférés sont ceux dans lesquels R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupement pipéridino, et R₁ et/ou R₂ désignent le radical :



R₇ et/ou R₈ correspondent à un atome d'hydrogène ou à un groupe alkyle inférieur et en particulier butyle, cycloalkyle en C₅-C₈, en particulier cyclohexyl, aryle ou aralkyle, en particulier toluyle.

Les composés conformes à l'invention sont préparés, selon une première variante, suivant un procédé consistant essentiellement à traiter la chloro-6 diamino-2,4 pyrimidine de formule (IV) :

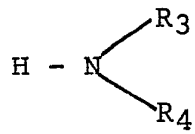


(IV)

par un isocyanate de formule :

R₇ - N = C = O

où R₇ a les significations indiquées ci-dessus, dans un solvant organique aprotique polaire, à procéder à l'oxydation des dérivés en résultant et à faire suivre d'un traitement par une amine de formule :

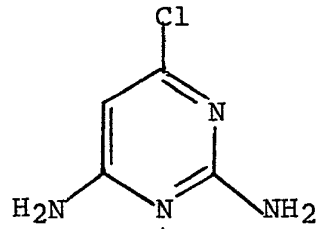


5 dans laquelle R₃ et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus, pour déplacer l'atome de chlore.

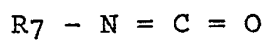
Le procédé conforme à l'invention peut être illustré par les schémas réactionnels suivants :

SCHEMA A

5

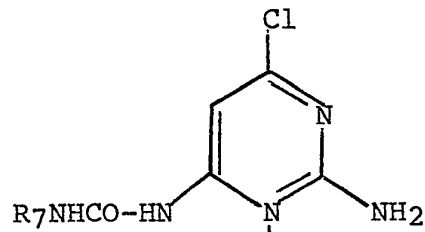


(IV)



(1)

10

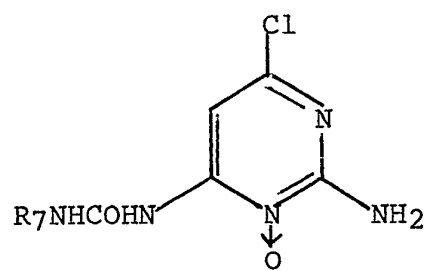


(V)



(2)

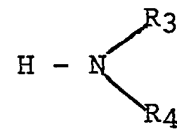
15



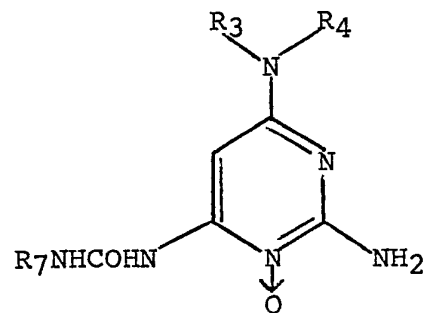
(VII)

(3)

20



25

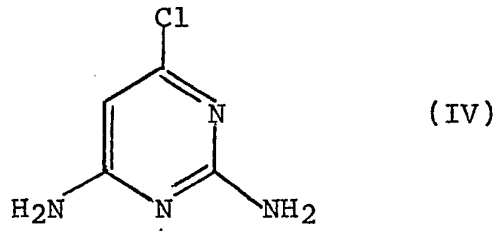


(VIII)

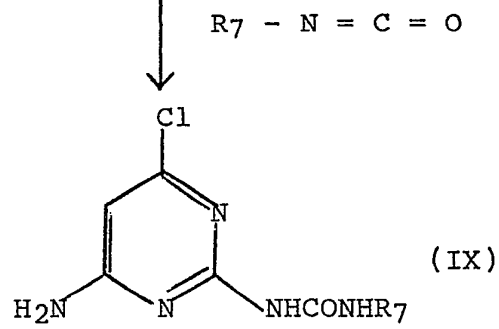
30

SCHEMA B

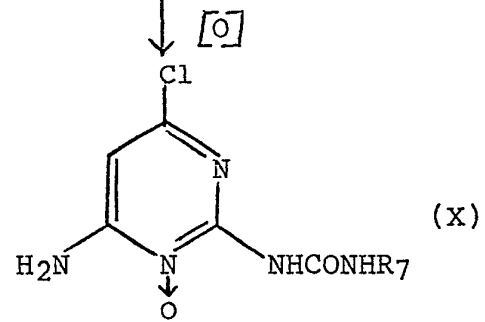
5



10

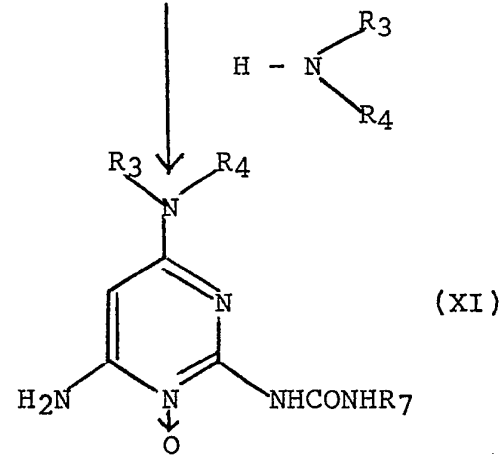


15



20

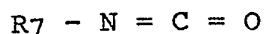
25



30

SCHEMA A

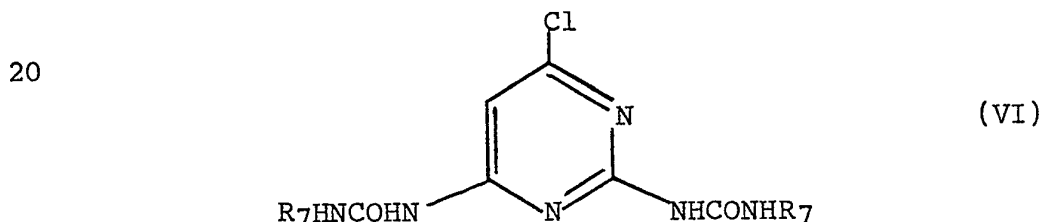
L'étape 1 consiste à partir de la chloro-6
diamino-2,4 pyrimidine de formule (IV) qui est un
produit commercial et à traiter ce composé par un
5 isocyanate répondant à la formule :



dans laquelle R₇ a les significations indiquées
ci-dessus.

La réaction est mise en oeuvre dans un solvant
organique aprotique polaire tel que par exemple le
10 diméthylsulfoxyde (DMSO), le diméthylformamide (DMF), ou
la N-méthylpyrrolidone. En utilisant un excès
d'isocyanate, on obtient de façon surprenante le dérivé
d'urée répondant à la formule (V) en quantité
prépondérante.

15 En prolongeant le temps de réaction et en
maintenant le produit (V) en présence d'un excès
d'isocyanate, on peut synthétiser le dérivé de di-urée
de formule (VI) :



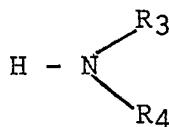
25 dont les deux fonctions amino dans les positions 2 et 4
sont transformées en urée correspondante.

Dans l'étape 2, le composé de formule (V) est
oxydé en un pyrimidine oxyde-3 correspondant de formule
30 (VII), soit par action d'acide métachloroperbenzoïque ou
en utilisant des peracides formés "in situ" par action
de l'eau oxygénée sur un acide organique.

On obtient particulièrement de bons résultats
en opérant en phase hétérogène, dans un mélange d'un

5 solvant chloré tel que le dichlorométhane ou un éther
 tel que le dioxane en présence d'environ 5 à 30%
 d'acide formique et de préférence 10%, contenant en
 particulier le composé de formule (V) auquel on ajoute
 un léger excès d'eau oxygénée. La réaction est conduite
 de préférence à une température comprise entre 0 et
 70°C. Cette réaction d'oxydation est sélective et on
 isole avec un très bon rendement les pyrimidines oxyde-3
 de formule (VII) soit en éliminant le solvant chloré par
 10 évaporation sous vide, le mélange obtenu est versé dans
 l'eau et le produit précipité est isolé par filtration,
 soit en fonction de la nature du groupement R₇,
 directement isolé par filtration du milieu réactionnel.
 La pureté de ces produits est suffisante pour les
 traiter directement dans la troisième étape.

15 Dans l'étape 3, les produits obtenus dans
 l'étape précédente peuvent être utilisés directement et
 être traités par une amine de formule :



20

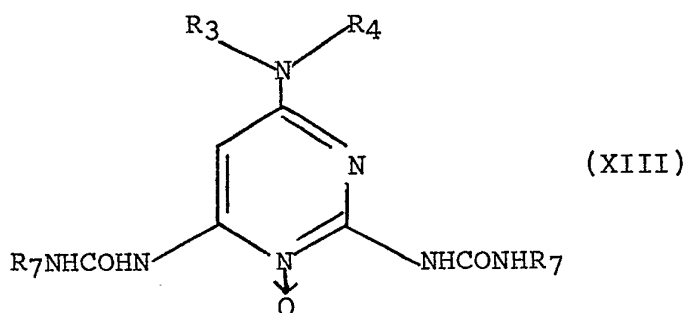
Cette réaction de déplacement du chlore des
 produits (VII) est réalisée suivant la basicité de
 l'amine :

- 25 - soit en utilisant celle-ci en excès; dans ce
 cas là, elle sert à la fois de solvant et de réactif;
- soit en utilisant un solvant organique et
 l'amine est utilisée en léger excès de 1,5 à 5
 équivalents.

30 Cette réaction est réalisée à une température
 compatible avec le point d'ébullition de l'amine et est
 comprise entre 0 et 150°C, mais de préférence aux
 environs de 70°C. On obtient ainsi avec un bon rendement
 les pyrimidines oxyde de formule (VIII).

On opère de la même façon suivant les étapes 2 et 3 pour transformer les di-urées de formule (VI) en produit (XIII).

5



10

SCHEMA B

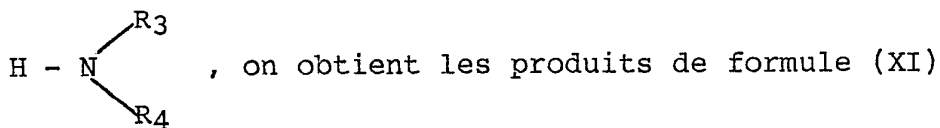
15

En utilisant un autre solvant aprotique tel que par exemple le tétrahydrofurane (THF) au cours de la première étape de synthèse, on obtient de façon surprenante non pas l'urée de formule (V) ou alors en faible quantité, mais la chloro-6 N-carbamoylamino-2-amino-4-pyrimidine de formule (IX) suivant le schéma B.

20

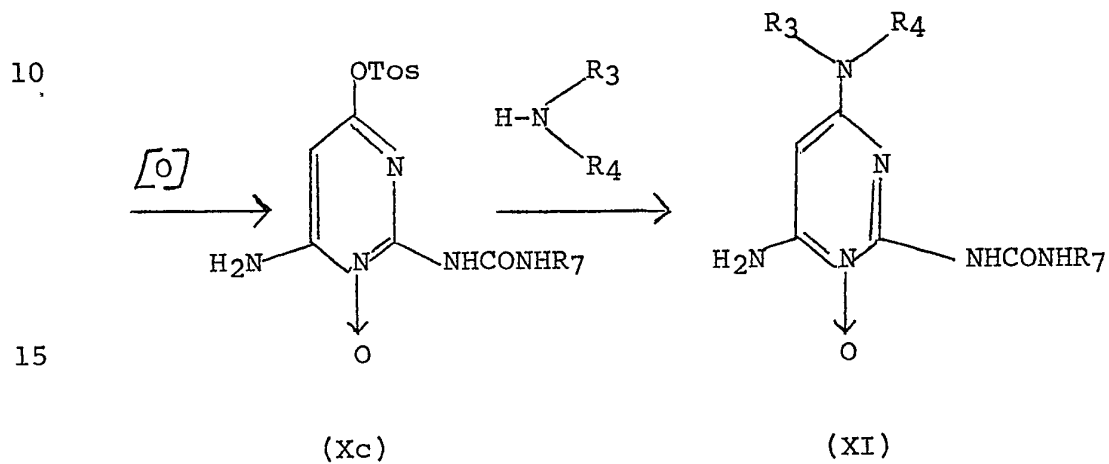
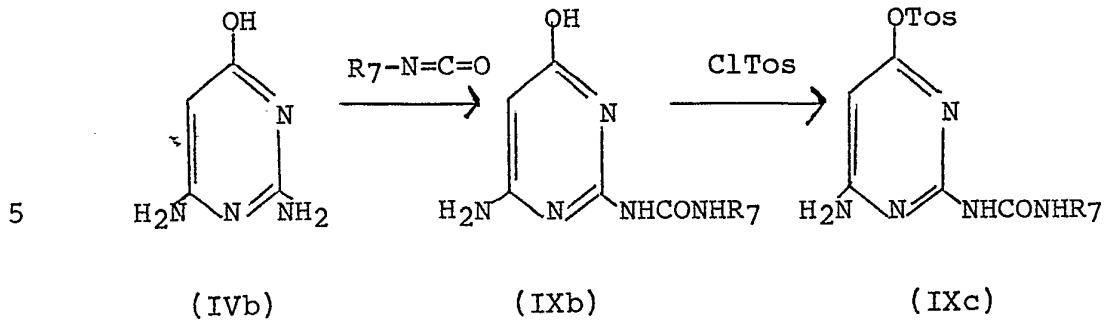
Ce produit comme ci-dessus est alors oxydé dans les mêmes conditions opératoires en un oxyde correspondant (X) et enfin par réaction avec une amine

25



30

Selon une deuxième variante, on peut obtenir les composés de formule (XI), comme illustré sur le schéma C suivant en traitant l'hydroxy-6-diamino-2,4-pyrimidine (IVb) par un isocyanate $\text{R}_7\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ dans un solvant aprotique tel que la N-méthylpyrrolidone, on obtient l'urée de formule (IXb). Cette dernière par réaction avec le chlorure de tosyloxy conduit au tosylate correspondant (IXc).



SCHEMA C

20

Le tosylate traité par un peracide organique est transformé en N-oxyde correspondant (Xc) qui par réaction avec un excès d'amine $H-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ donne le composé de l'invention de formule (XI).

25

Selon une troisième variante, les composés conformes à l'invention peuvent également être préparés en partant des triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3 en les traitant par un isocyanate ou un isothiocyanate, la fonction amino en position 6 étant substituée comme indiqué ci-dessus.

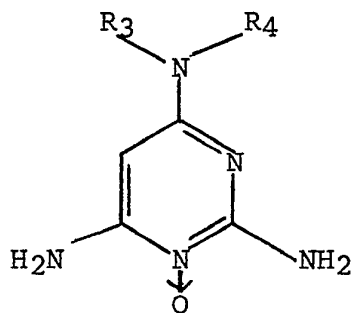
30

Les triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3 sont connus en eux-mêmes et peuvent être préparés suivant le procédé décrit dans le brevet US-A-3.910.928.

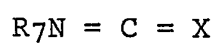
5 L'isocyanate ou l'isothiocyanate sont mis à réagir avec le triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3 selon le schéma D indiqué ci-après dans un solvant aprotique polaire tel que le DMSO, le DMF, le tétrahydrofurane (THF), le diméthylacétamide, etc., à une température comprise entre 20 et 100°C. Il est entendu que ces températures doivent être compatibles avec le point d'ébullition de l'isocyanate ou de l'isothiocyanate.

SCHEMA D

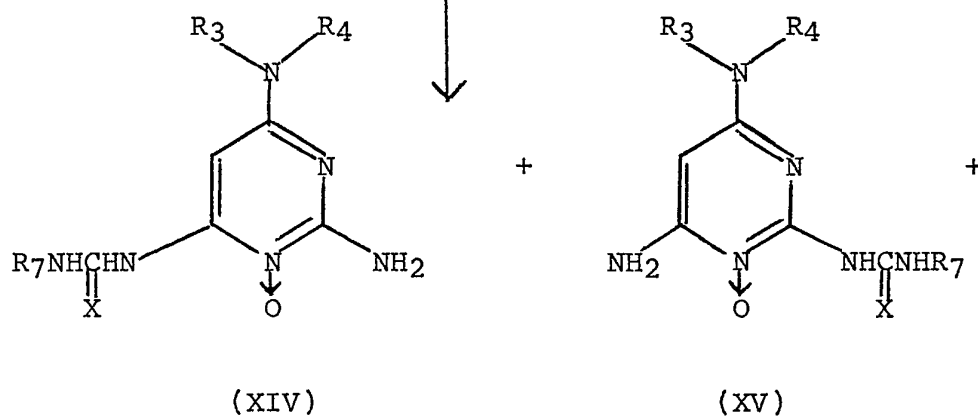
5



10



15

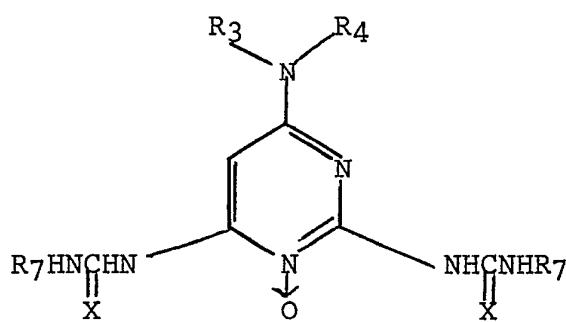


20

(XIV)

(XV)

25



30

(XVI)

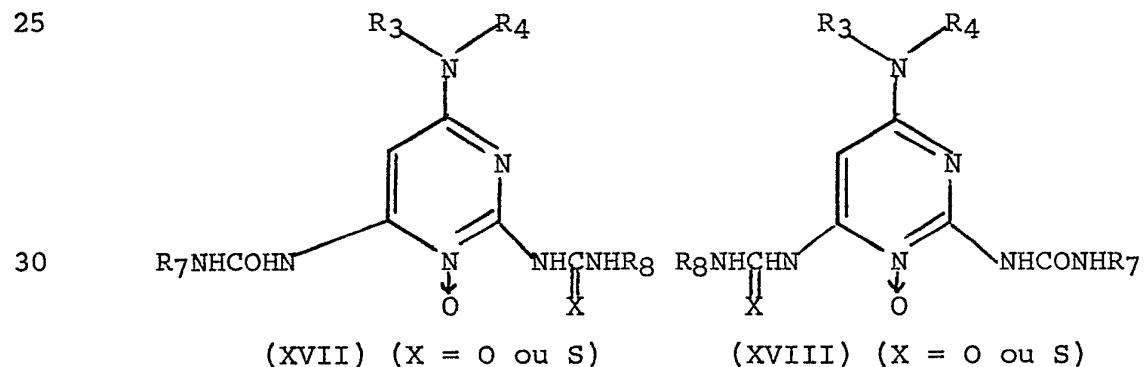
De façon générale, bien qu'en utilisant un excès d'isocyanate ou d'isothiocyanate, la synthèse des mono-urées de formule (XIV) ou (XV) est beaucoup plus rapide que celle des di-urées de formule (XVI).

5 Il est donc possible d'obtenir conformément à l'invention les dérivés de monocondensation (XIV) ou (XV) avec un bon rendement. D'une façon générale, on obtient toujours un mélange des deux produits (XIV) et (XV) qui contient, suivant les temps de réaction et la
10 quantité d'isocyanate utilisée, une quantité plus ou moins importante de di-urée de formule (XVI).

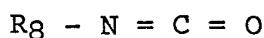
En choisissant un solvant approprié, on obtient d'une façon surprenante, en quantité très prépondérante, l'un des produits (XIV) ou (XV). Ainsi,
15 en opérant dans le DMSO, le produit nettement majoritaire obtenu est le composé de formule (XIV).

A partir de ces deux produits (XIV) et (XV), comme indiqué ci-dessus, on peut préparer les di-urées de formule (XVI) dont les deux fonctions urée sont
20 identiques.

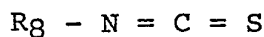
Il est possible, conformément à l'invention, de préparer également les produits de formules (XVII) ou (XVIII) dont les deux fonctions (thio)urée sont différentes :



en traitant respectivement les mono-urées (XIV) ou (XV)
35 par un isocyanate de formule :

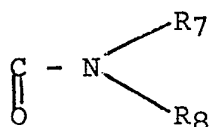


ou un isothiocyanate de formule :



5 Réciproquement, il peut être avantageux de préparer les monourées de structure (XV) à partir des diurées de formule (XVI) par un traitement de ces dernières en milieux basique.

10 Les produits répondant à la formule générale (I) dans laquelle R_1 et/ou R_2 répondent à un groupement carbamoylé de formule :

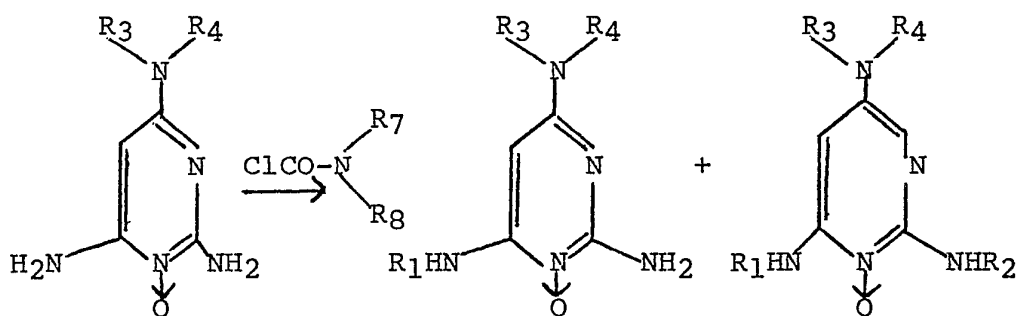


15 et dans lequel R_7 et R_8 sont différents d'hydrogène, sont synthétisés par action d'un chlorure de carbamoylé sur les triamino-2,4,6 pyrimidine N-oxyde dont la fonction en position 6 est disubstituée. Cette réaction se déroule selon le schéma E.

SCHEMA E

20

25

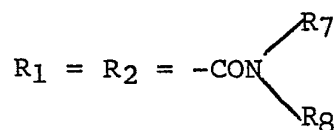


(XIX)

(XX)

30

Formules I dans lesquelles:



Suivant les quantités utilisées de chlorure de carbamoyle, on obtient en quantité prépondérante les produits de formule (XIX) ou (XX).

5 Les chlorures de carbamoyle utilisés sont connus en eux-mêmes. Certains d'entre eux sont commerciaux, comme par exemple le chlorure de diméthylcarbamoyle, ou le chlorure de diisopropylcarbamoyle.

10 Les composés conformes à l'invention peuvent être utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment dans les applications topiques.

15 Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques qui constituent un autre objet de l'invention sont utilisées notamment pour traiter le cuir chevelu et plus particulièrement la pelade, la chute des cheveux, l'alopecie, la dermatite desquamante, etc.

20 Ces compositions sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un support pharmaceutiquement ou cosmétiquement approprié pour une application topique, au moins un composé répondant à la formule (I) ou aux formes tautomères de celui-ci et/ou un de ses sels, esters ou amides.

25 Les compositions conformes à l'invention peuvent comporter tout support approprié pour l'application topique et compatible avec la substance active, les composés pouvant se trouver dans ce support, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé.

30 Les compositions destinées à être utilisées en pharmacie se présentent sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, d'émulsions, de lotions, de gels, de sprays ou de suspensions. Elles
35 peuvent être, soit anhydres ou aqueuses selon

l'indication clinique.

Les composés sont présents dans ces compositions dans 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 lotions, de gels, de savons ou de shampooings et contiennent dans un support physiologiquement acceptable au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, esters ou amides.

La concentration des composés de formule (I) est de préférence comprise dans ces cas là entre 0,01 et 3% en poids, en particulier entre 0,05 et 1% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie et qui sont inertes vis-à-vis de la substance active. On peut citer à cet effet des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents anti-séborrhéiques tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés, la tioxolone; des agents favorisant la repousse des cheveux comme le phénytoïn (diphényl-5,5 imidazolinedione-2,4) ou encore l'iodure d'oxapropanium, l'acide rétinoïque et ses dérivés, l'anthraline et ses dérivés; des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens; des caroténoïdes et, plus particulièrement, le β -carotène, les acides eicosatétraïnoïque-5,8,11,14 et eicosatriïnoïque-5,8,11 et leurs esters et amides.

Les 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 UV-A et UV-B, des antioxydants tels que l' α -tocophérol,

le butylhydroxy-anisole ou le butylhydroxy-toluène.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux consistant à appliquer sur le cuir chevelu au moins une composition telle que définie ci-dessus.

5

Un autre objet de l'invention est enfin constitué par l'utilisation des composés de formule (I) dans la préparation d'un médicament pour le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, de la dermatite desquamante.

10

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

EXEMPLE ISynthèse de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl urée

5

A une suspension de 10 g de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 (Minoxidil) dans 75 cm³ de DMSO portée à 50-60°C, on ajoute 6,5 cm³ de butyl-isocyanate. L'addition est effectuée par fractions de 1 cm³ sur 3-4 heures.

10

Après la dernière addition, le milieu réactionnel devient homogène. On maintient le chauffage pendant environ 2 heures, puis la solution est versée sur environ 1 litre d'eau glacée additionnée d'un peu d'acide acétique. Le produit attendu cristallise. Après neutralisation de la phase aqueuse, le brut réactionnel est filtré et séché sous vide.

15

Le brut réactionnel est composé du produit attendu ainsi que du produit de dicondensation.

20

Par purification chromatographique sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH), on isole les deux produits.

25

On obtient 8,5 g de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl urée sous forme de cristaux blancs fondant à 202-204°C.

Analyse élémentaire : C₁₄H₂₄N₆O₂

	C%	H%	N%	O%
Calculé :	54,50	7,80	27,27	10,38
30 Trouvé :	54,36	7,80	27,20	10,51

On obtient également 0,500 g de produit de dicondensation sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 210°C.

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{33}N_7O_3$

	C%	H%	N%	O%
Calculé :	55,99	8,16	24,06	11,77
Trouvé :	56,06	8,19	24,05	11,90

5

EXEMPLE II

Synthèse de la N,N''-(pipéridino-6 oxyde-3 pyrimidinyl-2,4) bis (N'-n-butyl) urée

10

A une solution de 1 g de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-n-butyl urée de l'exemple 1 dans 20 cm³ de DMSO portée à 50-60°C, on ajoute 1,5 cm³ de n-butylisocyanate. On maintient le chauffage pendant environ 4 heures puis la solution est versée sur de l'eau glacée et filtrée. Le produit obtenu est séché, puis recristallisé dans du méthanol. On obtient 750 mg d'un produit blanc, fondant à 208-209°C et qui est conforme au produit de disubstitution obtenu dans l'exemple 1.

15
20

EXEMPLE III

Synthèse de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-cyclohexyl urée

25

A une suspension de 10 g de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 dans 75 cm³ de DMSO portée à 50-60°C, on ajoute 9,5 cm³ de cyclohexylisocyanate. L'addition est effectuée par fractions de 1 cm³ sur 3-4 heures.

30

Après la dernière addition, le milieu réactionnel est chauffé à 60-75°C pendant 5-6 heures. On vérifie en chromatographie sur couche mince la

disparition du produit de départ. La solution est versée sur environ 1 litre d'eau glacée additionnée d'un peu d'acide acétique. Le produit attendu cristallise. Après neutralisation de la phase aqueuse, le brut réactionnel est filtré et séché sous vide.

5

Le brut réactionnel est composé du produit attendu ainsi que du produit de dicondensation.

Par purification chromatographique sur gel de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$), on isole les deux produits.

10

On obtient 9,6 g de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-cyclohexyl urée sous forme de cristaux blancs fondant à 214-215°C après recristallisation dans le méthanol.

15

Analyse élémentaire : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$

	C%	H%	N%	O%
Calculé :	57,46	7,83	25,13	9,56
Trouvé :	57,10	7,77	25,43	10,20

20

On obtient également 2,5 g de produit de dicondensation sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 219-220°C après recristallisation dans le méthanol.

25

Analyse élémentaire : $\text{C}_{13}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3$

	C%	H%	N%	O%
Calculé :	60,10	8,11	21,33	10,44
Trouvé :	60,63	8,35	20,95	10,40

EXEMPLE IVSynthèse de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-toluyl urée

5

A une suspension de 1 g de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 dans 50 cm³ de DMSO portée à 50-60°C, on ajoute 1 cm³ de toluylisocyanate.

10

Après 1 heure de chauffage à 60°C, le milieu réactionnel devient homogène puis un précipité blanc se forme.

15

Après hydrolyse, on filtre le précipité obtenu. Le brut de réaction est séché puis recristallisé dans un mélange méthyl pyrrolidone/éther diisopropyl-lique.

On obtient 500 mg de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-toluyl urée sous forme d'une poudre blanche fondant à 227-228°C.

20

Le spectre ¹H RMN 80 MHz est conforme à la structure attendue et le produit est pur en HPLC.

EXEMPLE V

25

Synthèse de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl uréelère étapePréparation de la N-(amino-2 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl urée

30

A une suspension de 5 g de chloro-4 diamino-2,6 pyrimidine dans 50 cm³ de DMSO, on ajoute 8,6 cm³ de n-butylisocyanate, puis on chauffe le milieu réactionnel

à 80°C jusqu'à disparition du produit de départ en CCM.

Après hydrolyse du milieu réactionnel, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée, séchée puis concentrée sous pression réduite.

On obtient 5,1 g de produit qui est purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

La N-(amino-2 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl urée cristallise sous forme de cristaux blancs fondant à 227°C.

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

2ème étape

Préparation de la N-(amino-2 oxyde-3 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl urée

A une suspension de 2,8 g de N-(amino-2 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl urée préparée précédemment dans un mélange de 100 cm³ d'alcool et 15 cm³ d'eau, on ajoute 2,17 g d'acide métachloroperbenzoïque.

La température de la réaction est maintenue à 20°C et on suit son évolution en CCM.

Après consommation du produit de départ, l'alcool est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans de l'eau additionnée d'hydrogéné-carbonate de sodium.

Après une demi-heure d'agitation vigoureuse de la phase aqueuse, le précipité est filtré, lavé abondamment à l'eau et séché.

On obtient 2,5 g de cristaux blancs dont le point de fusion est de 195-196°C et dont le spectre ^1H RMN est conforme à la structure attendue.

3ème étapePréparation de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl urée

5 Une suspension de 1 g de N-(amino-2 oxyde-3 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl urée, préparée précédemment dans 10 cm³ de pipéridine est chauffée pendant 1 heure à 100°C.

10 Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé dans le méthanol.

On obtient 0,950 mg de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-n-butyl urée conforme au produit obtenu à l'exemple I.

15

EXEMPLE VISynthèse de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-isopropylurée.

20

A une suspension de 10 g de pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 dans 75 cm³ de DMSO portée à 50-60°C, on ajoute 4,7 cm³ d'isopropylisocyanate, en solution dans un peu de DMSO, au goutte à goutte. Après 4 heures de chauffage on additionne encore 2 cm³ d'isopropylisocyanate et on maintient le chauffage pendant 3 heures.

25 30 Après neutralisation de l'excès d'isocyanate avec un peu d'acide acétique, le milieu réactionnel est versé sur environ 1l d'eau glacée.

Le précipité est filtré et séché sous vide. Le brut réactionnel est composé du produit attendu ainsi que du produit de dicondensation.

35 Par purification chromatographique sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH), on isole les

deux produits.

On obtient 6,2 g de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-isopropyl urée sous forme de cristaux blancs fondant à 224-225°C

5

Analyse élémentaire : $C_{13}H_{22}N_6O_2$

		C%	H%	N%	O%
	Calculé :	53,04	7,53	28,55	10,87
10	Trouvé :	52,50	7,56	28,31	11,38

On obtient également 1,75 g de N,N''-(pipéridino-6 oxyde-3 pyrimidinyl-2,4)bis (N'-isopropyl)urée, produit de dicondensation, sous forme de cristaux blancs, fondant à 208-209°C, après recristallisation dans le méthanol.

15

Analyse élémentaire : $C_{17}H_{29}N_7O_3$

		C%	H%	N%	O%
20	Calculé :	53,80	7,70	25,85	12,65
	Trouvé :	53,77	7,73	25,88	12,80

25

EXEMPLE VII

Synthèse de la N-(pipéridino-6 amino-4 oxyde-3 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée

30

lère étape

Synthèse de la N-(amino-4 hydroxy-6 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée.

A une suspension de 10 g de diamino-2,4 hydroxy-6 pyrimidine dans environ 100 cm³ de N-méthyl pyrrolidone, portée à 60°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 10 cm³ d'isocyanate de cyclohexyle dans 50 cm³ de N-méthyl pyrrolidone. A la fin de l'addition le chauffage est maintenu pendant 3 heures. Puis on rajoute 2 cm³ d'isocyanate de cyclohexyle et on porte le milieu réactionnel à 90°C pendant 2 heures. Après vérification en chromatographie sur couche mince de la disparition totale du produit de départ, on additionne un mélange de 5cm³ d'acide acétique dans 20 cm³ d'eau et on abandonne le milieu réactionnel pendant une nuit à température ambiante.

La solution est versée sur 1l d'eau et on maintient l'agitation pendant environ 1 heure. Le produit attendu est filtré et après séchage on récupère 17 g d'une poudre blanche dont le point de fusion est de 236°C (capillaire).

Analyse élémentaire : C₁₁H₁₇N₅O₂

	C%	H%	N%	O%
Calculé :	52,57	6,82	27,87	12,73
Trouvé :	51,85	6,75	27,53	12,55

2ème étape

Synthèse de la N-(paratolylsulfonyloxy-6 amino-4 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée.

A une suspension de 8 g de N-(amino-4 hydroxy-6 pyrimidinyl-2) N'-cyclohexylurée et de 12,2 g de chlorure de paratoluènesulfonyle dans un mélange de 120 cm³ d'eau et 40 cm³ d'acétone portée à 40°C, on

ajoute au goutte à goutte une solution de soude 1N. On suit la réaction en contrôlant en continu le pH du milieu réactionnel pour s'assurer que la soude additionnée est rapidement consommée.

5 Lorsque la réaction n'évolue plus, on vérifie en chromatographie sur couche mince que tout le produit de départ a disparu et on rajoute 100 cm³ de soude diluée pour éliminer l'excès de chlorure de paratoluènesulfonyle.

10 Le précité ainsi obtenu est filtré et lavé abondamment à l'eau (jusqu'à neutralité des eaux de rinçage).

Après séchage on récupère 8,3 g de produit pur fondant à 203-205°C.

15

Analyse élémentaire : C₁₈H₂₃N₅O₅S

	C%	H%	N%	O%	S%
Calculé :	53,32	5,72	17,27	15,78	7,91
20 Trouvé :	53,11	5,65	17,31	15,63	7,88

3ème étape

25 Synthèse de la N-(paratolylsulfonyloxy-6 amino-4 oxyde-3 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée.

A une suspension de 3 g de N-(paratolylsulfonyloxy-6 amino-4 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée dans 100 cm³ de dioxanne on ajoute 20 cm³ d'acide formique et 6 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes et on porte le milieu réactionnel à 55°C pendant environ 1 heure (le produit de départ passe en solution). On rajoute 3 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes et on maintient le chauffage pendant 1 heure.

35

Le mélange réactionnel est versé sur 300 cm³ d'eau glacée et le précipité qui se forme est filtré et lavé abondamment à l'eau.

5 Après séchage on récupère une poudre blanche dont le spectre ¹H RMN 80MHz est conforme à la structure attendue et dont le point de fusion est de 215°C. (le produit commence à brunir à partir de 130°C).

10 4ème étape

Synthèse de la N-(pipéridino-6 amino-4 oxyde -3 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée.

15 A une solution de 1,5g de N-(paratolyl-sulfonyloxy-6 amino-4 oxyde-3 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée dans 50 cm³ de THF on ajoute 0,5 cm³ de pipéridine. On agite le milieu réactionnel pendant une 1/2 heure à température ambiante, puis on chauffe à
20 60°C pendant 1 heure.

A la fin de la réaction, le milieu est versé dans l'eau et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle.

25 Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH) et on récupère 750 mg d'une poudre blanche légèrement rosée qui fond à 183-185°C, dont le spectre ¹H RMN 80 MHz correspond à la structure attendue.

30

EXEMPLE VII bis

Autre synthèse de la N-(pipéridino-6 amino-4 oxyde-3 pyrimidinyl-2), N'-cyclohexylurée.

A une solution de 1 g de N,N''-(pipéridino-6 oxyde-3 pyrimidinyl-2,4) bis (N'-cyclohexyl)urée dans 50 cm³ d'isopropanol on ajoute 30 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 10N et on porte le mélange réactionnel à 80°C pendant 4 heures.

Après vérification de la disparition totale du produit de départ on évapore l'isopropanol et le résidu est repris avec 100 cm³ d'eau.

10 Le produit attendu est extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est abondamment lavée, puis séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant on récupère 500 mg d'un produit blanc qui recristallise dans un mélange méthanol-eau et dont le point de fusion est de 180-182°C.

15

EXEMPLE VIII

Synthèse de la N-(pipéridino-6 amino-4 oxyde -3 pyrimidinyl-2), N'-n-butylurée.

20

lère étape

Synthèse de la N-(amino-4 hydroxy-6 pyrimidinyl-2), N'-n-butylurée.

25

30 A une suspension de 25 g de diamino-2,4 hydroxy-6 pyrimidine dans environ 200 cm³ de N-méthyl pyrrolidone portée à 60°C on ajoute en une fois 24,6 cm³ de n-butylisocyanate. La réaction est exothermique, la température monte à 100°C. On maintient la température à 80°C pendant 1 heure. La solution est jaune limpide et en chromatographie sur couche mince le produit de départ a entièrement disparu.

On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante et on ajoute 20 cm³ d'acide acétique dans 50 cm³ d'éthanol pour détruire l'excès de n-butylisocyanate.

5 Puis la solution est versée sur 1,5l d'eau glacée, l'agitation est maintenue pendant 30 minutes et le précipité est filtrée.

Après séchage on récupère 40,4 g de cristaux blancs dont le point de fusion est de 226°C et dont le spectre ¹H RMN 80 MHz est conforme à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C₉H₁₅N₅O₂

15		C%	H%	N%	O%
	Calculé :	47,99	6,71	31,09	14,21
	Trouvé :	47,54	6,65	29,75	14,04

20 2ème étape

Synthèse de la N-(paratolylsulfonyloxy-6 amino-4 pyrimidinyl-2), N'-n-butylurée.

25 A une suspension de 30 g de N-(amino-4 hydroxy-6 pyrimidinyl-2), N'-n-butylurée et de 50,7 g de chlorure de paratoluène sulfonyle dans un mélange de 600 cm³ d'eau et de 180 cm³ d'acétone portée à 40°C, on ajoute au goutte à goutte une solution de soude 1N.

30 On suit la réaction en contrôlant en continu le pH du milieu réactionnel pour s'assurer que la soude additionnée est rapidement consommée.

Lorsque la réaction n'évolue plus, on vérifie en chromatographie sur couche mince que tout le produit de départ a disparu et on rajoute 200 cm³ de soude

diluée pour éliminer l'excès de chlorure de paratoluènesulfonyle.

5 Le précipité ainsi obtenu est filtré et lavé abondamment à l'eau (jusqu'à neutralité des eaux de rinçage).

Après séchage on récupère 40,5 g d'un produit légèrement jaunâtre dont le point de fusion est de 195-197°C et dont le spectre ^1H RMN 80 MHz est conforme à la structure attendue.

10

EXEMPLE IX

15 Synthèse de la N-(morpholino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4), N'-n-butylurée.

A une suspension de 10 g de N-(amino-2 oxyde-3 chloro-6 pyrimidinyl-4), N'-n-butylurée, préparée suivant l'exemple V, dans 100 cm³ d'éthanol, on ajoute 20 cm³ de morpholine. On chauffe le milieu réactionnel à 50°C pendant 4 heures, puis on évapore l'alcool. Le résidu est recristallisé deux fois dans l'acétonitrile. On obtient 6,5 g d'un produit blanc qui fond à 185-186°C. Par traitement de ce produit, sous forme de chlorhydrate, avec une solution aqueuse d'hydrogéno-carbonate de sodium en phase hétérogène, on obtient 4 g d'une poudre blanche fondant à 112-113°C et dont le spectre ^1H RMN 80 MHz est conforme à la structure attendue.

20

25

EXEMPLES DE COMPOSITIONS

1) On prépare une lotion de composition suivante :

	N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4)	
5	N'-n-butylurée	5 g
	Propylène glycol	20 g
	Alcool éthylique	50 g
	Eau q.s.p.	100 g

10 2) On prépare la lotion destinée à stimuler la repousse des cheveux de la composition suivante :

	N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4)	
	N'-cyclohexylurée	3 g
15	Propylène glycol	20 g
	Ethanol	50 g
	Eau q.s.p.	100 g

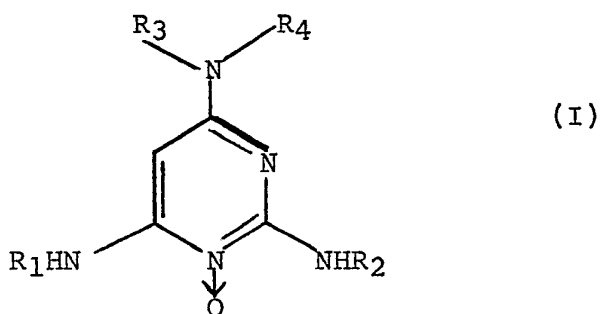
20 1 à 2 ml de ces lotions sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu; ces applications, éventuellement accompagnées par un massage pour favoriser la pénétration, étant effectuées une ou deux fois par jour.

REVENDEICATIONS

1. Composé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :

5

10

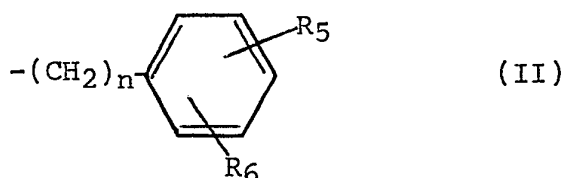


15

20

dans laquelle R₃ et R₄ identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, alcényle ayant 2 à 18 atomes de carbone, cycloalkyle de 5 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur, les groupements alkyle, alcényle ou cycloalkyle pouvant eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs groupements hydroxyle, R₃ et/ou R₄ désignent également un groupement aryle ou aralkyle répondant à la formule :

25

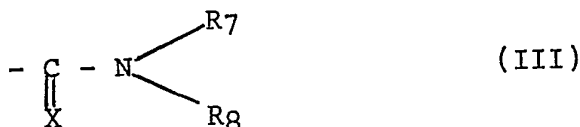


30

35

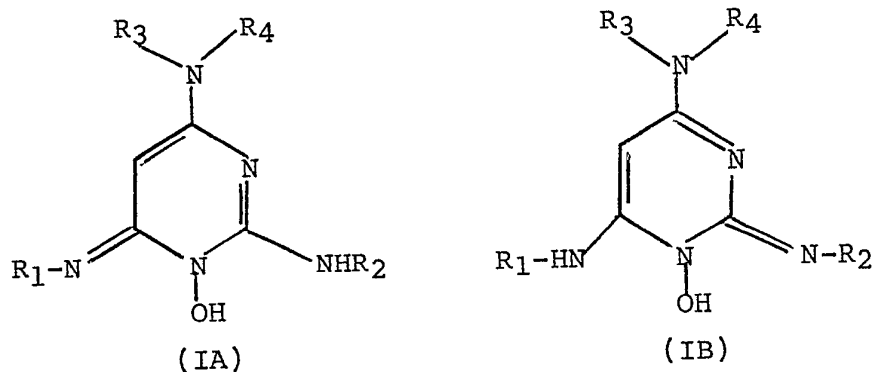
dans laquelle n peut prendre les valeurs de 0 à 4 et où R₅ et/ou R₆, indépendamment l'un de l'autre, désignent hydrogène, un groupement alkyle inférieur en C₁-C₆, un groupement nitro, hydroxyle, alcoxy ou un atome d'halogène ou encore un groupement carboxylique ainsi que les formes salifiées, esters et amides de ces derniers; R₃ et R₄ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, peuvent former un hétérocycle de 3 à 7 atomes de carbone; R₁ et/ou R₂, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène ou un

groupement carbamoyle de formule :



5 sous réserve toutefois que R₁ et R₂ ne désignent pas
simultanément un atome d'hydrogène, et dans laquelle X
désigne un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et R₇
et/ou R₈ désignent, indépendamment l'un de l'autre, un
10 atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou
ramifié en C₁-C₁₈, un groupement alcényle en C₂-C₁₈, un
groupement cycloalkyle en C₅-C₈, R₇ et/ou R₈ peuvent
également désigner un radical aryle ou aralkyle
répondant à la formule (II) définie ci-dessus ainsi que
leur forme tautomère répondant aux formules :

15

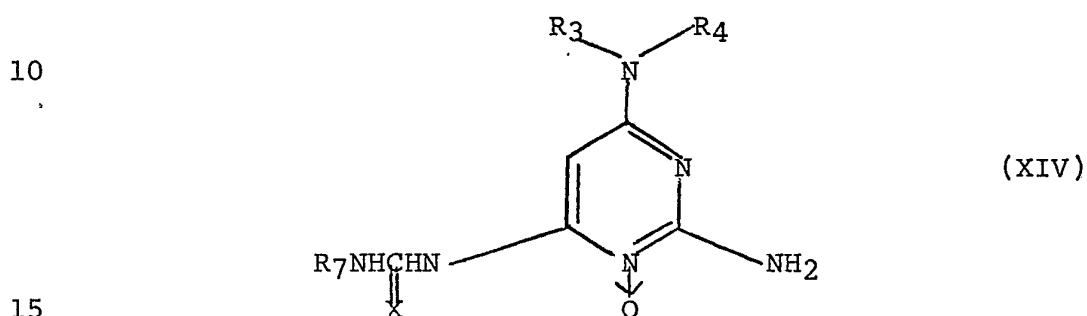


20

2. Composé selon la revendication 1,
25 caractérisé par le fait que dans la formule (I), le
radical alkyle en C₁-C₁₈ est choisi parmi les radicaux
méthyle, éthyle, propyle, éthyl-2 hexyle, octyle,
dodécyle, hexadécyle et octadécyle, que le radical
alkyle inférieur est choisi parmi les groupements
30 méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertibutyle, que
les groupements alcényle en C₂-C₁₈ sont choisis parmi
les groupements allyle, butényle, hexényle, dodécényle,
hexadécényle et octadécényle, que les groupements aryle
ou aralkyle sont choisis parmi les radicaux phényle,
35 tolyl-4, nitro-2 phényle, nitro-4 phényle, fluoro-4

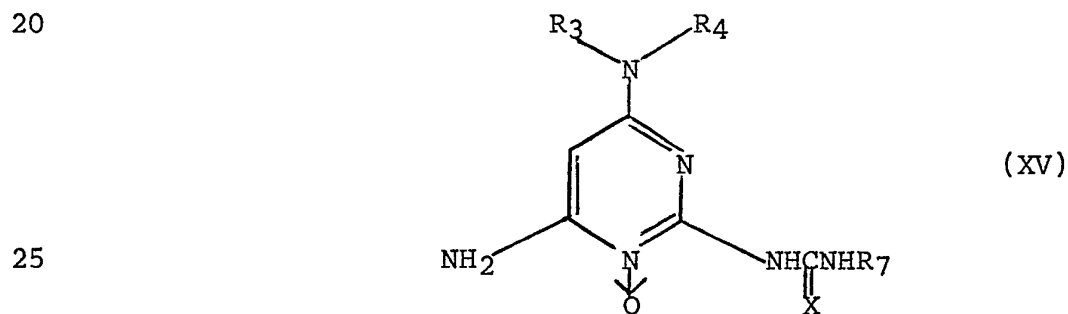
phényle, chloro-4 phényle, carboxy-2 phényle, carboxy-4 phényle, hydroxy-4 phényle, benzyle, phénéthyle; que les groupements hétérocycliques sont choisis parmi les groupements morpholino, pipéridino, pyrrolidino, pipérazino, N-alkyl-4' pipérazino; que l'atome d'halogène est de préférence un atome de chlore.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :



dans laquelle R₃, X, R₄ et R₇ ont la signification indiquée dans la revendication 1.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :

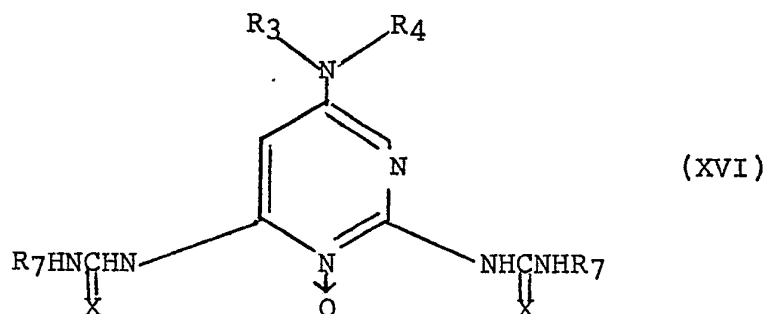


dans laquelle R₃, X, R₄ et R₇ ont la signification indiquée dans la revendication 1.

5. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :

30

5

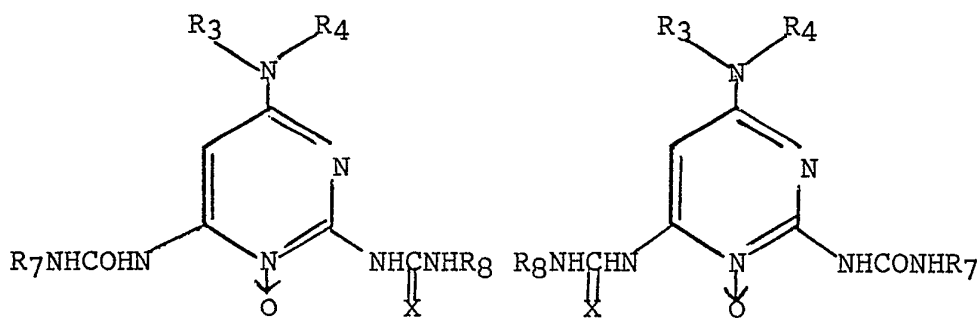


dans laquelle R_3 , R_4 , R_7 et X ont la signification indiquée dans la revendication 1.

10

6. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que le composé répond aux formules :

15



20

(XVII) ($X = O$ ou S)

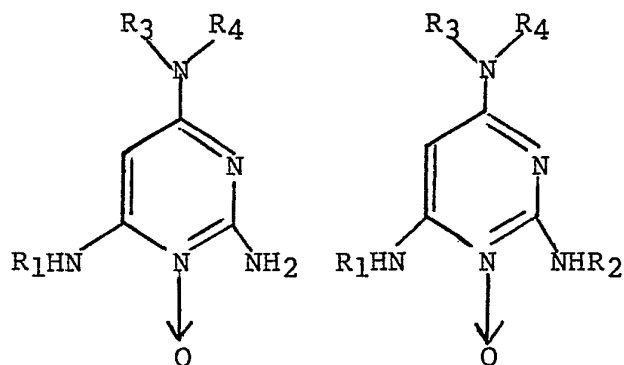
(XVIII) ($X = O$ ou S)

dans lesquelles R_3 , R_4 , R_7 , R_8 et X ont les significations indiquées dans la revendication 1.

25

7. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que le composé répond aux formules :

5



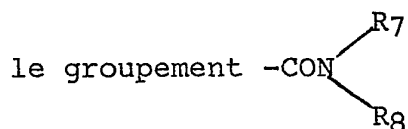
10

(XIX)

(XX)

dans lesquelles R₃ et R₄ ont les significations indiquées dans la revendication 1 et R₁ et R₂ désignent

15



dans lequel R₇ et R₈ ont les significations indiquées dans la revendication 1.

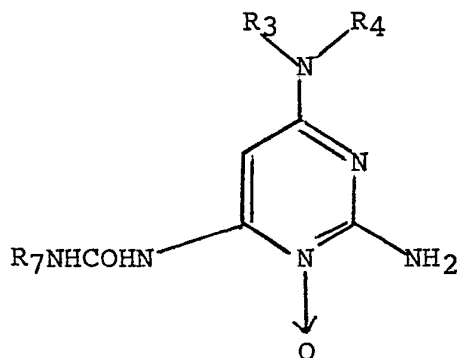
20

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que les groupements R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupement pipéridino et que R₁ et/ou R₂ désignent hydrogène, et R₇ et R₈ désignent un groupement alkyle inférieur, cycloalkyle en C₅-C₈, aryle ou aralkyle.

25

9. Procédé de préparation du composé selon la revendication 1 ou 2, en particulier des composés répondant à la formule (VIII) :

30

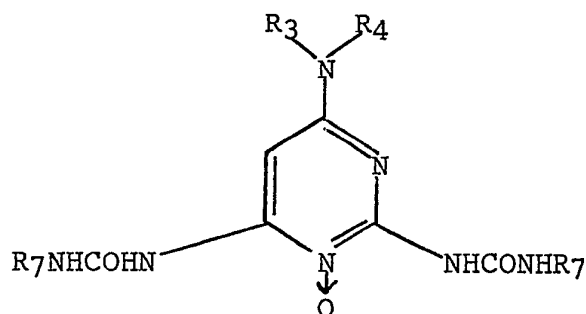


(VIII)

35

ou (XIII) :

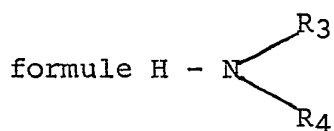
5



(XIII)

dans laquelle R₃, R₄ et R₇ ont les mêmes significations
 10 que celles indiquées dans la revendication 1,
 caractérisé par le fait que l'on traite la chloro-6
 diamino-2,4 pyrimidine par un isocyanate de formule
 R₇-N=C=O, dans laquelle R₇ a les significations
 indiquées dans la revendication 1, dans un solvant
 15 organique aprotique polaire, que l'on procède ensuite à
 l'oxydation des dérivés en résultant et que l'on fait
 suivre par un traitement par une amine répondant à la

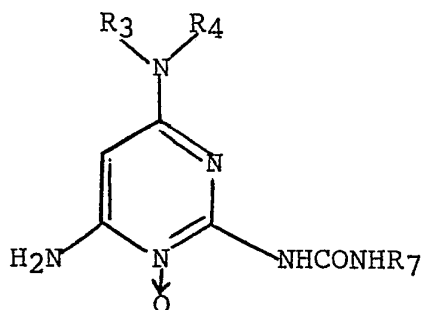
20



dans laquelle R₃ et R₄ ont les significations indiquées
 dans la revendication 1.

10. Procédé de préparation des composés selon
 la revendication 1 ou 2, en particulier des composés
 25 répondant à la formule :

30

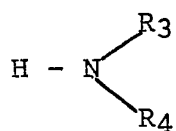


(XI)

dans laquelle R₃, R₄, R₇ ont les significations
 indiquées dans la revendication 1, en traitant la
 35 chloro-6 diamino-2,4 pyrimidine avec un isocyanate de

formule $R_7-N = C = O$, dans le tétrahydrofuranne, où R_7 a les significations indiquées dans la revendication 1. Le produit de condensation de l'isocyanate sur l'hydroxy-6 di-amino-2,4 pyrimidine obtenu dans la N-méthyl pyrrolidone est alors transformé en tosylate correspondant, ce dernier ou le dérivé de condensation de l'isocyanate sur la chloro-6 di-amino-2,4 pyrimidine étant oxydé en N-oxydes correspondants que l'on fait réagir sur une amine de formule :

10

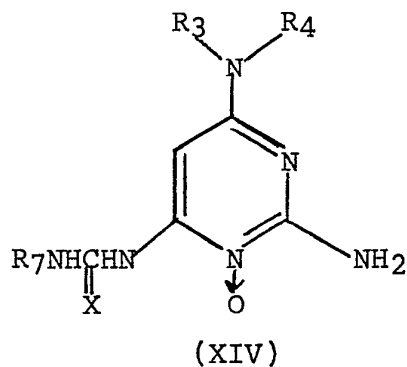


dans laquelle R_3 et R_4 ont les significations indiquées ci-dessus.

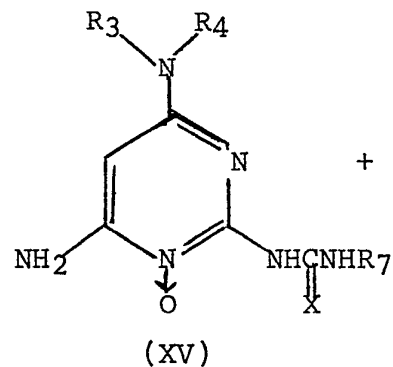
15

11. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 ou 2, en particulier des composés répondant aux formules (XIV), (XV) et (XVI) :

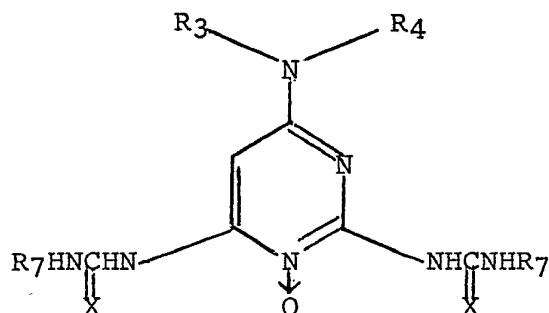
20



25



5

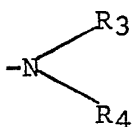


(XVI)

10

caractérisé par le fait que l'on traite un triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3 par un isocyanate ou un isothiocyanate répondant à la formule $R_7 - N = C = X$, où X désigne oxygène ou soufre, et dans laquelle le groupement amino en position 6 désigne le groupement

15

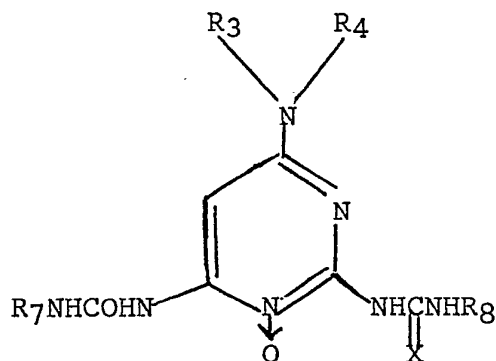


où R_3 et R_4 ont les significations indiquées ci-dessus, dans un solvant aprotique polaire à une température comprise entre 20 et 100°C.

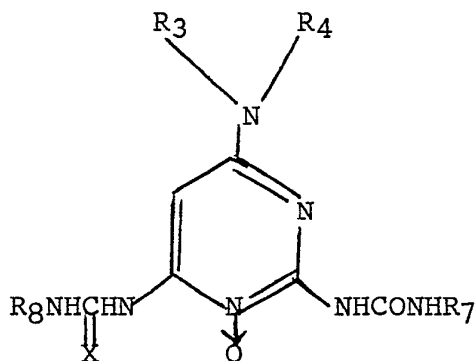
20

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé par le fait que l'on fait réagir les mono-urées de formule (XIV) ou (XV) avec un isocyanate de formule $R_8 - N = C = O$ ou un isothiocyanate de formule $R_8 - N = C = S$ pour préparer les composés répondant aux formules :

25



(XVII) (X = O ou S)



(XVIII) (X = O ou S)

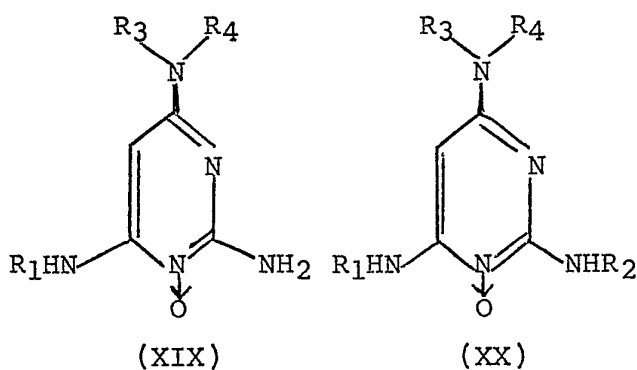
30

dans lesquelles R₃, R₄, R₇, R₈ et X ont les significations indiquées dans la revendication 1.

13. Procédé de préparation des composés de formule (I), en particulier ceux répondant aux formules (XIX) ou (XX) :

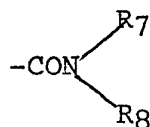
5

10



15

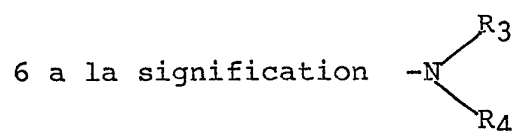
dans lesquelles R₁ et R₂ désignent le groupement



20

R₃ et R₄ ayant les significations indiquées dans la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on fait agir un chlorure de carbamoyle sur le triamino-2,4,6 pyrimidine N-oxyde dont le groupement amine en position

25



où R₃ et R₄ ont les significations indiquées dans la revendication 1.

30

14. Composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support approprié pour une application topique au moins un composé répondant à l'une quelconque des revendications 1 à 8.

35

15. Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de

poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, d'émulsions, de lotions, de gels, de sprays ou de suspensions anhydres ou aqueuses, contenant au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 8.

5

16. Composition selon la revendication 15, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont présents dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition, en particulier entre 0,2 et 5% en poids.

10

17. Composition cosmétique selon la revendication 14 sous forme de lotions, de gels, de savons, de shampooings, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support physiologiquement acceptable au moins l'un des composés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 8 à une concentration comprise entre 0,01 et 3% en poids.

15

18. Composition selon la revendication 17, caractérisée par le fait qu'elle contient en plus des agents hydratants, des agents antiséborrhéiques, des agents favorisant la repousse des cheveux, des agents anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non stéroïdiens, des caroténoïdes, les acides eicosatétraïnoïque-5,8,11,14 et eicosatriïnoïque-5,8,11 et leurs esters et amides.

20

19. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 18, caractérisée par le fait qu'elle contient également 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 agents antioxydants.

25

30

20. Procédé de traitement cosmétique des cheveux, caractérisé par le fait que l'on applique sur le cuir chevelu au moins une composition telle que

définie dans l'une quelconque des revendications 16 à 19.

5 21. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament pour le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, de la dermatite desquamante.

Dessins : planches

44 pages dont 1 page de garde

33 pages de description

10 pages de revendication

abrégé descriptif

Luxembourg, le **31 JUL. 1987**

Le mandataire :

Me Alain Rukavina

