



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 7/06, 31/505 C07D 239/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/01437 (43) Date de publication internationale: 6 février 1992 (06.02.92)
---	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00596

(22) Date de dépôt international: 19 juillet 1991 (19.07.91)

(30) Données relatives à la priorité:
87766 20 juillet 1990 (20.07.90) LU(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL
[FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HOCQUAUX, Michel [FR/FR]; 70, rue du Rendez-Vous, F-75012 Paris (FR). DUMATS, Jacqueline [FR/FR]; 13, avenue A.-Croizat, F-93420 Villepinte (FR). GALEY, Jean, Baptiste [FR/FR]; 20, rue Lacépède, F-75005 Paris (FR).

(74) Mandataire: BUREAU D.A. CASALONGA JOSSE; 8, avenue Percier, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.

Publiée

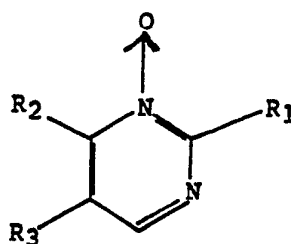
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: USE OF PYRIMIDINE 3-OXYDE DERIVATIVES TO SLOW DOWN HAIR FALL AND TOPICAL COMPOSITIONS IMPLEMENTED

(54) Titre: UTILISATION DE DERIVES DE PYRIMIDINE 3-OXYDE POUR FREINER LA CHUTE DES CHEVEUX ET COMPOSITIONS TOPIQUES MISES EN ŒUVRE

(57) Abstract

The invention relates to a composition for the treatment of hair fall, containing in a physiologically acceptable medium appropriate for a topical application at least one compound having formula (I) wherein R₁ is a methyl group or NHR₄ wherein R₄ is a C₁-C₄ alkyl group or hydrogen; R₂ is hydrogen or a group NHR₄ wherein R₄ has the same signification as hereabove; R₂ may also represent methyl when R₁ represents methyl; when R₁ represents NH₂, R₂ cannot be hydrogen; R₃ may represent a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group which may optionally carry: a group OR₅ wherein R₅ is a C₁-C₄ alkyl group, a benzenic nucleus optionally substituted by one or a plurality of C₁-C₄ alkoxy groups, R₃ may also represent a halogen atom or a nitro or amino group, and the physiologically acceptable acid addition salts.



(I)

(57) Abrégé

L'invention est relative à une composition destinée au traitement de la chute des cheveux contenant dans un milieu physiologiquement acceptable approprié pour une application topique au moins un composé répondant à la formule (I), dans laquelle: R₁ désigne un groupement méthyle ou NHR₄ dans lequel R₄ désigne un groupement alkyle en C₁-C₄ ou hydrogène; R₂ désigne hydrogène ou un groupement NHR₄ dans lequel R₄ a la même signification que ci-dessus; R₂ peut également désigner méthyle lorsque R₁ désigne méthyle; lorsque R₁ désigne NH₂, R₂ ne peut pas être hydrogène; R₃ peut désigner un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₄ pouvant porter éventuellement: un groupement OR₅ dans lequel R₅ désigne un groupement alkyle en C₁-C₄, un noyau benzénique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoxy en C₁-C₄, R₃ peut également désigner un atome d'halogène ou un groupement nitro ou amino, et les sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU ⁺	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

⁺ On ignore encore pour quels Etats de l'ancienne Union soviétique une désignation de l'Union soviétique déploie ses effets.

Utilisation de dérivés de pyrimidine 3-oxyde pour freiner la chute des cheveux et compositions topiques mises en oeuvre.

5

La présente invention est relative à l'utilisation de dérivés de pyrimidine 3-oxyde pour freiner la chute des cheveux et aux compositions contenant ces dérivés, destinées à être appliquées de façon topique sur le cuir chevelu.

10

On recherche depuis de nombreuses années des composés efficaces au niveau du traitement de la chute des cheveux sans présenter cependant d'effets secondaires qui pourraient être gênants lors d'une application prolongée.

15

On connaît en particulier des compositions à base de mucopolysaccharides utilisées pour freiner la chute des cheveux.

20

La demanderesse a découvert de nouveaux dérivés de pyrimidine 3-oxyde particulièrement efficaces pour freiner la chute des cheveux. Elle a constaté en

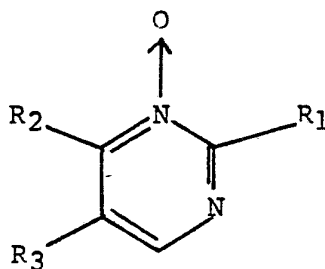
particulier une augmentation du nombre de cheveux en phase anagène ou en phase de croissance et une diminution du nombre de cheveux en phase telogène ou en phase terminale du cheveu. L'augmentation du rapport de
5 nombre de cheveux en phase anagène par rapport au nombre de cheveux en phase telogène est une indication de l'effet de ces composés sur le traitement de la chute des cheveux. Ces composés ont par ailleurs l'avantage de ne pas présenter d'effets secondaires pouvant être
10 gênants lors d'une application prolongée.

L'invention a pour objet l'utilisation pour freiner la chute des cheveux de dérivés de pyrimidine 3-oxyde.

Un autre objet de l'invention est constitué
15 par les compositions topiques destinées à être utilisées pour freiner la chute des cheveux.

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

20 Les composés utilisés conformément à l'invention pour freiner la chute des cheveux répondent à la formule générale:



(I)

30

dans laquelle:

R₁ désigne un groupement méthyle ou NHR₄ dans lequel R₄ désigne un groupement alkyle en C₁-C₄ ou un atome d'hydrogène ;

R₂ désigne hydrogène ou un groupement NHR₄ dans lequel R₄ a la même signification que ci-dessus ; R₂ peut également désigner méthyle lorsque R₁ désigne méthyle ; lorsque R₁ désigne NH₂, R₂ ne peut pas être hydrogène ;

R₃ peut désigner un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₄ pouvant porter éventuellement :

- un groupement OR₅ dans lequel R₅ désigne un groupement alkyle en C₁-C₄,

- un noyau benzénique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoxy en C₁-C₄ ;

- R₃ peut également désigner un atome d'halogène ou un groupement nitro ou amino

- et les sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

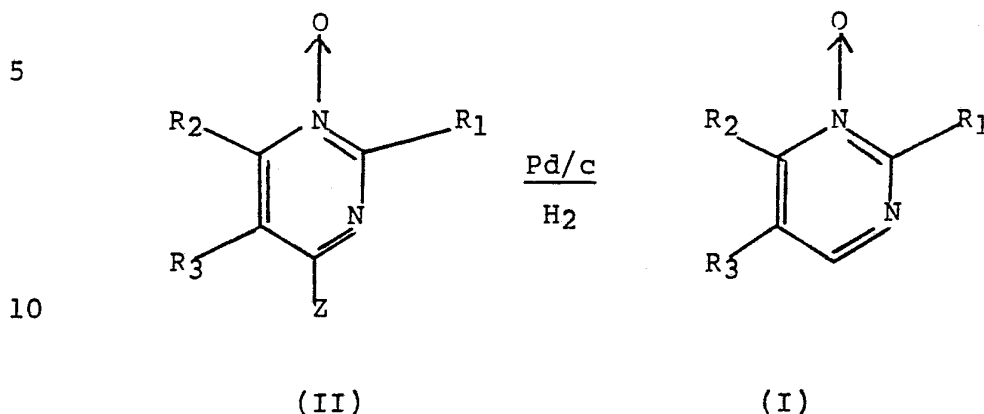
Un groupement alkyle désigne de préférence, conformément à l'invention, un groupement méthyle ou éthyle, le groupement alcoxy désigne de préférence méthoxy ou éthoxy, les atomes d'halogène désignent de préférence chlore ou brome.

Les composés préférés utilisables conformément à l'invention sont les composés répondant à la formule (I) dans laquelle R₁ désigne amino, R₂ désigne amino, R₃ désigne hydrogène ou bien R₁ désigne amino, R₂ désigne amino et R₃ désigne chlore.

Les composés répondant à la formule générale (I) peuvent être obtenus par exemple, par hydrogénolyse, en présence de palladium sur charbon, de composés répondant à la formule (II) définie ci-dessous dans laquelle Z désigne un atome d'halogène et de préférence chlore ou brome.

La réduction est effectuée suivant la méthode classique décrite dans la littérature (D.J. BROWN, The pyrimidines, supplement II, Vol. 16, chapitre X, page

360, Interscience Pub. 1985 ; COWDEN and WARING, Aust. J. Chem. 34, 1539 (1981) selon le schéma réactionnel suivant :



15 Les composés de formule (I) peuvent également être utilisés sous forme de leurs sels d'addition d'acide physiologiquement acceptables tels que les sels d'acide sulfurique, chlorhydrique, phosphorique, acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, acéturique succinique, nicotinique, tartrique, maléïque, pamoïque, 20 méthane sulfonique, picrique, lactique, d'acides aminés et plus particulièrement d'acide acéturique.

Ces composés sont généralement utilisés pour le traitement de la chute du cheveu dans des compositions pouvant se présenter sous forme de lotion, 25 de shampooing, de gel, de mousse, d'émulsion, de dispersion vésiculaire, de savon, de spray ou de mousse aérosol.

Les compositions destinées à une application topique sont essentiellement caractérisées par le fait 30 qu'elles contiennent, dans un milieu physiologiquement acceptable approprié pour une application topique, au moins un composé répondant à la formule (I) ou un de ses sels d'addition d'acide définis ci-dessus.

Le composé de formule (I) est présent dans des 35 proportions comprises entre 0,1 et 10% en poids et de

préférence entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

5 Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par tout milieu approprié pour une application topique soit en cosmétique, soit en pharmacie qui soit compatible avec la substance active. Les composés conformes à l'invention peuvent se trouver dans ce milieu soit à l'état dissous, soit à l'état dispersés, notamment sous forme micronisée.

10 Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants. Les solvants sont choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et choisis plus
15 particulièrement parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄ comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertiobutylique, les alkylèneglycols, les alkyléthers d'alkylèneglycols et de dialkylèneglycols telsque le monoéthyléther d'éthylèneglycol, le
20 monométhyléther de propylèneglycol, le monoéthyléther de diéthylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents le sont dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

25 Le milieu peut être épaissi à l'aide d'agents épaississants habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie.

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

Ces compositions peuvent également renfermer :

- des oligosaccharides estérifiés tels que ceux décrits dans EP-A-0 211 610 et EP-A-0 064 012;
- des dérivés d'acide hexosaccharique tels que ceux décrits dans EP-A-0 375 388, en particulier l'acide glucosaccharique;
- 5 - des inhibiteurs de glycosidase tels que ceux décrits dans EP-A-0 334 586, en particulier le D-glucaro 1,5-lactame;
- des inhibiteurs de glycosaminoglycanase et protéoglycanase tels que ceux cités dans EP-A-0 277 428, en particulier la L-galactono 1,4-lactone;
- 10 - des inhibiteurs de tyrosine kinase tels que ceux décrits dans EP-A-0 403 238, en particulier le 1-amido 1-cyano-(3,4-dihydroxy-phényl)éthylène;
- des hyperémians tels que :
 - . les esters d'acide nicotinique dont plus particulièrement les nicotinates de benzyle et d'alkyle en C₁-C₆ et notamment le nicotinate de méthyle, de benzyle, ainsi que le nicotinate de tocophérol;
 - . les bases de xanthine dont plus particulièrement la caféine et la théophylline;
 - . la capsaïcine;
- 20 - des filtres UV-A et UV-B comme les méthoxycinnamates, les dérivés de benzophénone;
- des inhibiteurs de la phosphodiesterase tels que la Visnadine® ;
- des activateurs de l'adénine cyclase tels que le Forskolin;
- des antioxydants et capteurs de radicaux libres, en particulier
- 25 . des radicaux OH tels que le DMSO;
- . l'α-tocophérol, BHA, BHT;
- . la superoxyde dismutase (SOD);
- des agents antipelliculaires tels que l'omadine, l'octopirox;
- des agents hydratants tels que l'urée, la glycérine, l'acide
- 30 lactique, les α-hydroxyacides, la thiamorpholinone et ses dérivés, des lactones;
- les agents antiséborrhéiques tels que la S-carboxyméthyl-cystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés, la thioxolone;
- les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens tels que
- 35 l'hydrocortisone, la bétaméthasone, la dexaméthasone, l'acide

niflumique;

- les antiandrogènes et hormones tels que l'estriol, l'estradiol, la thyroxine, l'oxendolone, le diéthylstilbestrol;

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

10 - les antibactériens choisis plus particulièrement parmi les macrolides, les pyranosides et les tetracyclines, et notamment l'erythromycine;

- les antagonistes de calcium dont on peut citer la Cinnarizine et le Diltiazem à titre d'exemples non limitatifs;

- des phospholipides tels que la lécithine;

15 - le diazoxyde (3-méthyl 7-chloro[2H]benzothiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1);

- les acides linoléique et linolénique;

- l'anthraline et ses dérivés;

- l'acide 5-alkanoyl salicylique et ses dérivés tels que décrits dans le brevet FR-25 81 542;

20 - des activateurs de pénétration tels que le THF, le 1,4-dioxane, l'alcool oléique, la 2-pyrrolidone, le salicylate de benzyle, etc.;

- des vitamines ou provitamines tels que la β -carotène, la biotine, le panthénol et ses dérivés, la vitamine C, les vitamines B₂, B₄, B₆.

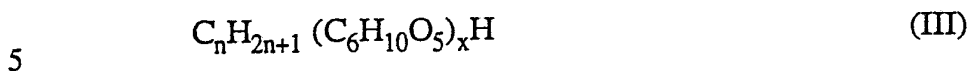
25 Ces compositions peuvent également contenir de l'AMP cyclique, le MPS.

Ces compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants.

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

35 Parmi les tensio-actifs non ioniques, on citera les polyhydroxy-propyléthers décrits notamment dans les brevets français n° 1 477 048; 2 091 516; 2 169 787; 2 328 763; 2 574 786; les alkyl(C₈-C₉)phénols

oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles d'oxyde d'éthylène et de préférence 5 à 35 moles d'oxyde d'éthylène; les alkylpolyglycosides de formule :



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

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

Les composés, selon l'invention, peuvent être introduits dans des supports qui améliorent encore l'activité au niveau de la repousse, en présentant à la fois des propriétés avantageuses sur le plan
15 cosmétique, telles que des mélanges volatils ternaires d'alkyléther d'alkylèneglycols, en particulier d'alkyle en C₁-C₄, d'alkylène en C₁-C₄ glycol ou de dialkylèneglycol, de préférence de dialkylène en C₁-C₄ glycol, d'alcool éthylique et d'eau; les alkyléthers d'alkylène glycols préférés sont les monoéthyléthers de l'éthylène glycol, le monométhyl-
20 éther du propylèneglycol, le monométhyléther du diéthylèneglycol.

On peut également utiliser des tensio-actifs cationiques et/ou anioniques.

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

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

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

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

L'invention a également pour objet une composition destinée au traitement thérapeutique de la chute des cheveux, notamment de l'alopécie, cette composition correspondant à la définition des compositions à application topique définies ci-dessus.

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

EXEMPLES DE COMPOSITIONEXEMPLE 1

4 On prépare la composition suivante :

	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	3	g
	- propylène glycol	20	g
	- éthanol à 95°	30	g
10	- eau	q.s.p	100 g

Cette composition se présente sous forme de lotion.

EXEMPLE 2

15

On prépare la composition suivante :

	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	1,05	g
	- nicotinate de méthyle	0,105	g
20	- parfum	0,26	g
	- éthanol absolu	29,5	g
	- eau	q.s.p	100 g

25 Cette composition se présente sous forme de lotion.

30 1 à 2 g des compositions décrites aux exemples 1 et 2 sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu, l'application étant éventuellement accompagnée d'un massage pour favoriser la pénétration, à raison d'une à deux applications par jour, pendant trois mois de traitement.

On constate une diminution de la chute des cheveux.

EXEMPLE 3

On prépare la composition suivante :

5	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	1,05	g
	- parfum	0,26	g
	- éthanol absolu	29,5	g
	- eau	q.s.p	100 g

10 Cette composition se présente sous forme de lotion.

EXEMPLE 4

5 On prépare les lotions (A) et (B) suivantes :

LOTION (A)

	- 2,4-diamino 5-chloropyrimidine		
	3-oxyde	1,5	g
10	- Propylèneglycol	20	g
	- Ethanol	30	g
	- Eau purifiée	qsp 100	g

LOTION (B)

15	- Visnadine	3	g
	- Propylèneglycol	5	g
	- Ethanol absolu	qsp 100	g

20 La lotion (A) est appliquée le matin sur les zones alopéciques du cuir chevelu en procédant si souhaité à un massage, suivi par l'application de la lotion (B) le soir. On constate au bout de quelques mois de traitement une diminution de la chute des cheveux.

EXEMPLE 5

5

On prépare les lotions (A) et (B) suivantes :

LOTION (A)

10	- Acide 5-octanoyl salicylique	0,5	g
	- Ethanol	50	g
	- Eau purifiée	qsp 100	g

LOTION (B)

15	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	2	g
	- Propylèneglycol	20	g
	- Ethanol	50	g
	- Eau purifiée	qsp 100	g

La lotion (A) est appliquée le matin sur les zones alopéciques du cuir chevelu en procédant si souhaité à un massage, suivi par l'application de la lotion (B) le soir. On constate au bout de quelques mois de traitement une diminution de la chute des cheveux.

EXEMPLE 6

5 On prépare les solutions (A) et (B) suivantes :

SOLUTION(A)

	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	2,5	g
	- Propylèneglycol	7	g
10	- Ethanol absolu	qsp 100	g

SOLUTION (B)

	- Acide rétinoïque (tout-trans)	0,05	g
	- Propylèneglycol	7g	
15	- Ethanol absolu	qsp 100	g

Les solutions (A) et (B) sont stockées dans un kit à deux compartiments.

20 Le mélange 50/50 des composantes (A) et (B) conduit à 1,25% de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde + 0,025% d'acide rétinoïque.

On applique ce mélange sur les zones alopéciques du cuir chevelu, sans rincer la composition après application.

EXEMPLE 7

5

On prépare la lotion suivante :

	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	2,5	g
	- Diltiazem	1	g
	- Propylèneglycol	20	g
10	- Ethanol	55	g
	- Eau purifiée	qsp 100	g

Cette lotion est appliquée sur les zones alopéciques du cuir chevelu sans procéder à un rinçage subséquent.

15

EXEMPLE 8

20

On prépare la lotion suivante :

	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	2	g
	- Hydrocortisone	0,5	g
	- Propylèneglycol	7	g
	- Ethanol absolu	qsp 100	g

Cette lotion est appliquée sur les zones alopéciques du cuir chevelu sans procéder à un rinçage subséquent.

EXEMPLE 9

5 On prépare la composition suivante :

GEL A L'ANTHRALINE

	- Anthraline	0,1	g
	- Silice vendue sous la dénomination		
10	SILICA HDK N 20 par la Société		
	WACKER CHEMIE	3	g
	- Stéarate de butyle	qsp 100	g

15 On applique cette composition sur les zones alopéciques du cuir chevelu. On laisse poser 1/2 heure le produit.

On applique le shampooing ayant la composition suivante :

	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	1	g
	- Tensio-actif non-ionique préparé par		
20	condensation de 3,5 moles de glycidol		
	sur un α -diol en C ₁₁ à C ₁₄ selon		
	FR-A-2 091 516	26	g MA
	- Hydroxypropylcellulose vendue sous		
	la dénomination KLUCEL G par la		
25	Société HERCULES	2	g
	- Conservateurs	qs	
	- Ethanol	50	g
	- Eau purifiée	qs 100	g

On rince le cuir chevelu ainsi traité.

EXEMPLE 10

On prépare la lotion suivante :

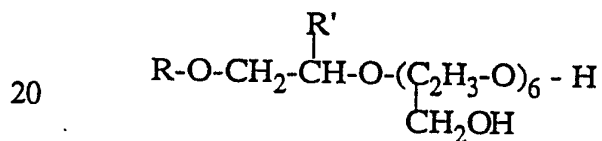
5	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	1,5	g
	- Biotine éthylester	1	g
	- Propylèneglycol	20	g
	- Ethanol	qsp 100	g

10 Cette composition est appliquée sur les zones alopéciques du cuir chevelu, sans rinçage subséquent.

EXEMPLE 11

On prépare le gel niosomé suivant :

15	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	0,5	g
	- Huile essentielle d'Eucalyptus	1	g
	- Tensio-actif non-ionique de formule :	1,9	g



avec $\text{R} = \text{C}_{12}\text{H}_{22}$

$\text{R}' = \text{C}_{14}\text{H}_{29}/\text{C}_{16}\text{H}_{33}$

selon FR-2 465 780.

25	- Na-glutamate de suif hydrogéné, vendu sous la dénomination ACYLGLUTAMATE HS 110 par la Société AJINOMOTO	0,1	g
	- CARBOPOL 934 P vendu par la Société B.F. GOODRICH CORPORATION	0,3	g MA
30	- Conservateurs	qs	
	- Agent de neutralisation	qs	pH=7
	- Eau purifiée	qsp 100	g

EXEMPLE 12

On prépare la lotion suivante :

5	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	1,5	g
	- Octopirox	0,2	g
	- Ethanol	45	g
	- Eau purifiée	qsp 100	g

10 Cette composition est appliquée sur les zones alopéciques du cuir chevelu sans rinçage subséquent.

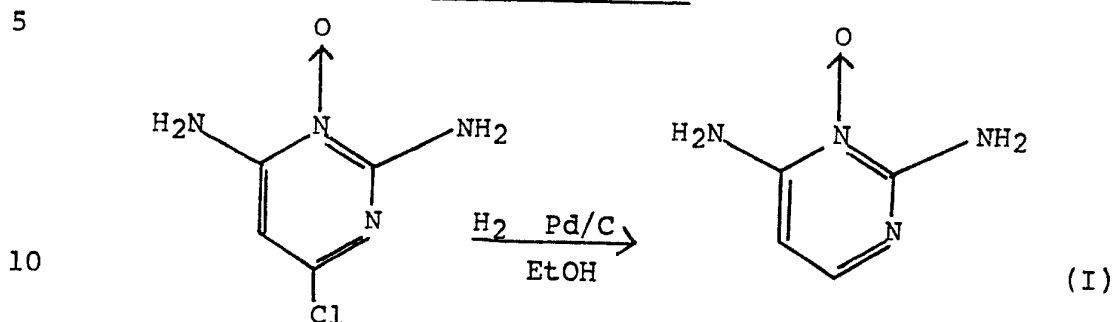
EXEMPLE 13

On prépare la composition suivante :

15	- 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde	1	g
	- Filtre solaire vendu sous la dénomination UVINUL MS 40 par la Société BASF	1	g
	- Vitamine F	0,1	g
	- BHA	0,025	g
20	- BHT	0,025	g
	- Tensio-actif non ionique vendu sous la dénomination POLAWAX A 31 CRODA par la Société CRODA	0,5	g
	- Ethanol	50	g
25	- Eau purifiée	qsp 100	g

Cette composition est introduite dans un récipient sous pression, à raison de 95% de composition pour 5% de propulseur hydrocarboné.

Il se forme à la sortie du récipient une mousse qui est appliquée sur les parties alopéciques du cuir chevelu.

EXEMPLE DE PREPARATION 12,4-diamino pyrimidine 3-oxyde (I)

15 Ce dérivé est préparé par hydrogénolyse du 2,4-diamino 6-chloro pyrimidine 3-oxyde.

Mode opératoire

20 15 g de 2,4-diamino 6-chloro pyrimidine 3-oxyde sont dissous dans une solution contenant 5,9 g de potasse dans 1000 cm^3 d'éthanol absolu.

Après addition de 2,3 g de palladium sur charbon à 10%, le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures.

25 Le catalyseur est filtré, lavé avec de l'éthanol et la phase organique est évaporée.

Le résidu obtenu est recristallisé dans l'eau.

On obtient 9 g de précipité blanc (67% de rendement).

F - 192°C

30

Analyse élémentaire :

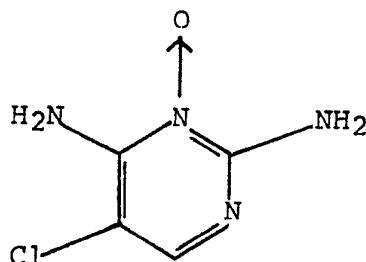
$C_4H_6N_4O \cdot H_2O$; PM = 144

5		C	H	N	O
	Calculé	33,33	5,56	38,89	22,22
10	Trouvé	33,46	5,60	39,02	22,50
15					

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

EXEMPLE DE PREPARATION 2

2,4-diamino 5-chloro pyrimidine 3-oxyde

Mode opératoire

10 g de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde sont dissous, dans 600 ml de méthanol, dans un tricol de 1 l muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une agitation mécanique.

On additionne, à température ambiante, 13,9 g de N-chloro succinimide. On agite 3h à 55°C.

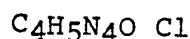
Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis repris dans 50 ml d'eau. Le pH est ajusté à 8 par addition de soude concentrée.

Le produit est filtré, lavé par 50 ml d'eau glacée et recristallisé dans 50 ml d'eau.

On obtient 4,5 g de 2,4-diamino 5-chloro pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 40% F = 220°C.

Analyse élémentaire :

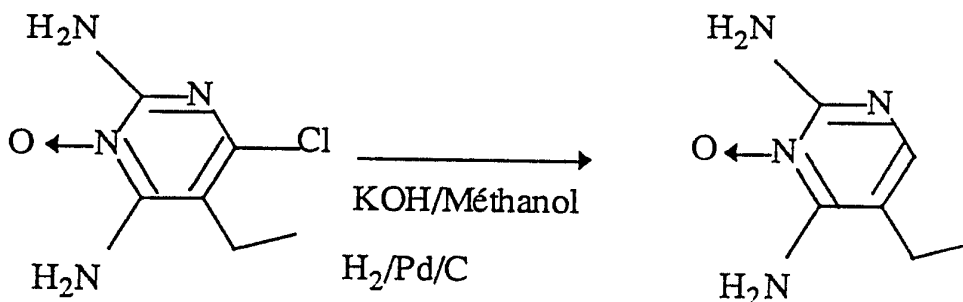


5		C	H	N	O	Cl
10	Calculé	28,93	3,37	33,75	12,53	21,40
15	Trouvé	28,94	3,46	33,62	12,47	21,53

20 Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ainsi que le spectre de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE DE PREPARATION 3

2,4-diamino 5-éthyl pyrimidine 3-oxyde



Dans une bouteille à hydrogène de l'appareil de Parr, on place :

- 1,15 g d'hydroxyde de potassium dissous dans 300 ml de méthanol

- 0,42 g de palladium sur charbon à 10%

- 3 g de 2,4-diamino 5-éthyl 6-chloro pyrimidine 3-oxyde.

On charge la bouteille à 30 psi d'hydrogène. Après 3 heures d'agitation, on purge la bouteille par de l'azote. Le milieu réactionnel est filtré sur papier. Les filtrats sont évaporés à sec. Le résidu est recristallisé dans l'eau puis dans un mélange isopropanol/eau.

On obtient 800 mg de 2,4-diamino 5-éthyl pyrimidine 3-oxyde.
Rendement = 33%.

Analyse élémentaire : $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$; $M=154$

	C	H	N	O
Calculé	46,75	6,49	36,36	10,39
Trouvé	46,80	6,55	36,45	10,47

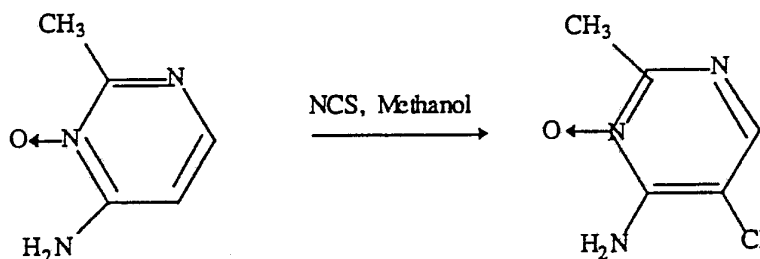
Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE DE PREPARATION 4

2-méthyl 4-amino 5-chloropyrimidine 3-oxyde

5

10



15

20

On dissout 6,3 g de 2-méthyl 4-amino pyrimidine 3-oxyde dans 150 ml de méthanol. On ajoute 7,05 g de N-chlorosuccinimide. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. On évapore à sec. Le résidu est repris dans 50 ml d'acétone. Le précipité est filtré puis repris dans 15 ml d'eau. On ajuste le pH à 8 par addition de soude concentrée. Après 1/2 heure d'agitation, on filtre le précipité. On recristallise dans un mélange acétonitrile/eau (70/30).

On obtient 1,20 g de 2-méthyl 4-amino 5-chloro pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 15%.

Point de fusion = 209°C

25

Analyse élémentaire : $C_5H_6ClN_3O$; $M=159,5$

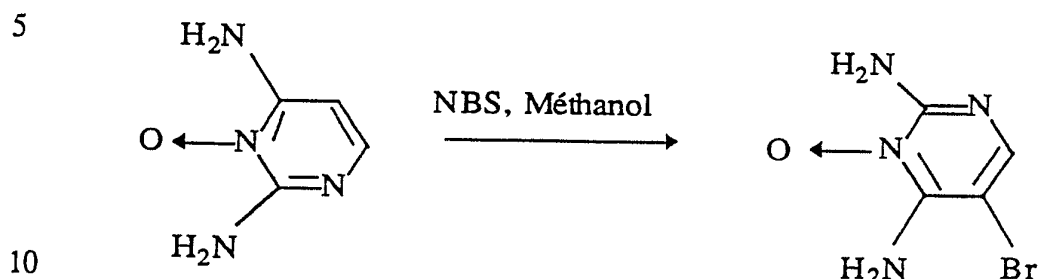
	C	H	N	O	Cl
Calculé	37,62	3,76	26,33	10,03	22,25
Trouvé	37,54	3,79	26,23	10,02	22,20

30

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

EXEMPLE DE PREPARATION 5

2,4-diamino 5-bromo pyrimidine 3-oxyde



On dissout 1 g de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde dans 60 ml de méthanol. On ajoute 1,55 g de N-bromosuccinimide. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à 60°C. On évapore à sec. Le résidu est repris dans 5 ml d'eau. On ajuste le pH à 8 par addition de soude concentrée. Après 1/2 heure d'agitation, le précipité est filtré sur verre fritté, rincé par 5ml d'eau puis par 2 x 25 ml d'acétone. On recristallise dans un mélange éthanol/eau (50/50).

On obtient 700 mg de 2,4-diamino 5-bromo pyrimidine 3-oxyde.
Rendement = 50%

Point de fusion : décomposition à partir de 245°C

Analyse élémentaire : $C_4H_5BrN_4O$; $M=205$

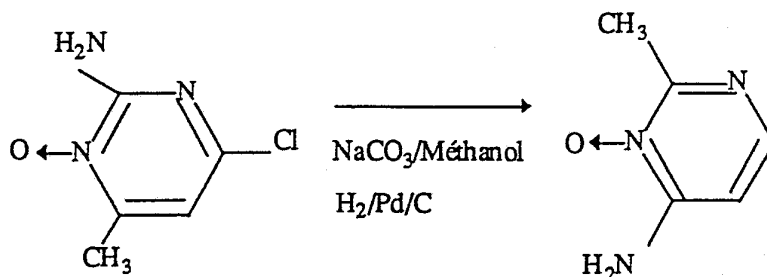
	C	H	N	O	Br
Calculé	23,41	2,44	27,32	7,80	39,02
Trouvé	23,36	2,45	27,38	8,01	38,84

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

EXEMPLE DE PREPARATION 6

2-méthyl 4-amino pyrimidine 3-oxyde

5



10

Dans une bouteille à hydrogèner de l'appareil de Parr, on place :

15

- 3,65 g de carbonate de sodium
- 335 ml de méthanol
- 0,8 g de palladium sur charbon à 10%
- 5 g de 2-méthyl 4-amino 6-chloro pyrimidine 3-oxyde.

20

On charge la bouteille à 30 psi d'hydrogène. Après 3 heures d'agitation, le système est purgé par de l'argon. On filtre le milieu réactionnel sur papier filtre. Les filtrats sont évaporés à sec. Le précipité obtenu est repris dans 50 ml d'acétonitrile bouillant. L'insoluble est filtré sur verre fritté puis recristallisé dans 60 ml d'éthanol. On recueille 1,1 g de 2-méthyl 4-amino pyrimidine 3-oxyde. Rendement = 28%

25

Point de fusion = 246°C

Analyse élémentaire : $C_5H_7N_3O$; $M=125$

30

	C	H	N	O
Calculé	48,00	5,60	33,60	12,80
Trouvé	47,62	5,69	33,75	13,00

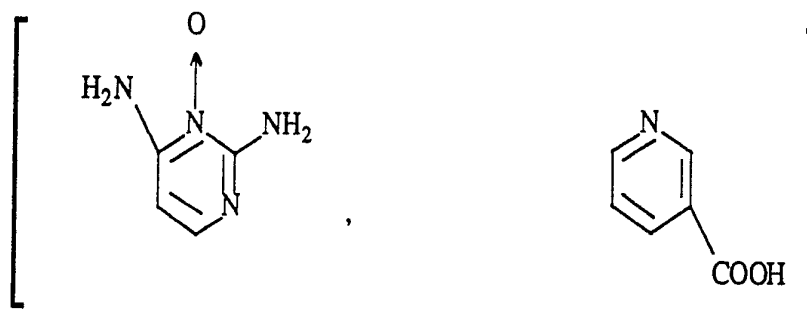
Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE DE PREPARATION 7

Préparation du sel de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde avec l'acide nicotinique

5

10



15

On recristallise dans 20 ml d'éthanol un mélange de 2 g de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde et 1,71 g d'acide nicotinique. On récupère un solide blanc que l'on sèche pour obtenir 2,90 g de sel de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde et d'acide nicotinique.

20

Rendement = 78%

Point de fusion = 173-176°C

Analyse élémentaire : $C_{10}H_{11}N_5O_3 + 0,36 H_2O$

25

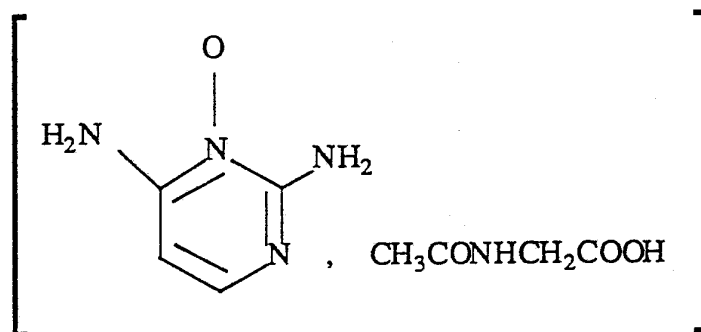
	C	H	N	O
Calculé	46,93	4,55	27,34	21,02
Trouvé	47,07	4,56	27,49	21,08

EXEMPLE DE PREPARATION 8

Préparation de l'acéturate de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde

5

10



15

On recristallise dans 20 ml d'éthanol un mélange de 2 g de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde et 1,62 g d'acide acéturique. On récupère un solide blanc que l'on sèche pour obtenir 3,5 g d sel d'acéturate de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 96%

Point de fusion = 133-134°C

20

Analyse élémentaire : $C_8H_{13}N_5O_4 + 0,75 H_2O$

25

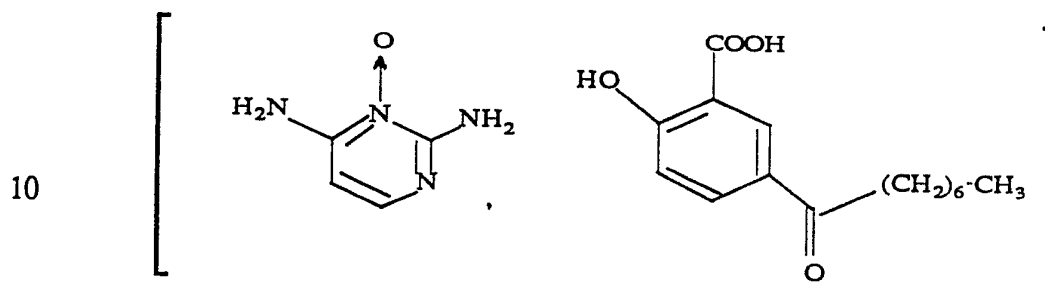
	C	H	N	O
Calculé	37,42	5,65	27,29	29,63
Trouvé	37,42	5,63	27,45	29,92

30

35

EXEMPLE DE PREPARATION 9

Préparation du sel de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde avec l'acide
5-octanoyl salicylique



15

On recristallise dans 50 ml d'éthanol un mélange de 1 g de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde et 1,83 g d'ac5-octanoyl salicylique. On récupère un solide blanc que l'on sèche pour obtenir 2,25 g de sel de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde et d'acide 5-octanoyl salicylique.

20

Rendement = 79%

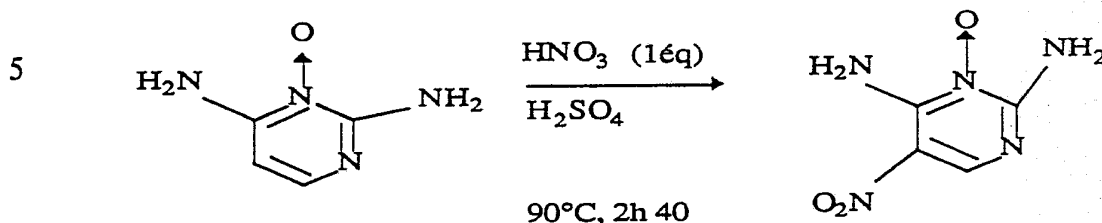
Point de fusion = 177°C

Analyse élémentaire : $C_{19}H_{26}N_4O_5$

	C	H	N	O
25 Calculé	58,45	6,71	14,35	20,49
Trouvé	58,50	6,67	14,27	20,63

EXEMPLE DE PREPARATION 10

Préparation de la 2,4-diamino 5-nitro pyrimidine 3-oxyde

Mode opératoire

On dissout 2 g de 2,4-diamino pyrimidine 3-oxyde dans 10 ml d'acide sulfurique concentré, puis on additionne goutte à goutte et à température ambiante 5 ml d'un mélange HNO₃ à 65% et H₂SO₄ concentré dans les proportions HNO₃ : H₂SO₄ = 1:4. On porte la réaction à 90°C pendant 2 heures 40 minutes.

On verse le milieu réactionnel sur 250 g de glace pilée et on neutralise par addition de 25 g de KOH en pastilles, puis avec 12 g de NaHCO₃ que l'on introduit par petites portions à 0°C. Après filtration, le gâteau est lavé avec 3x100 ml d'eau et on le porte au reflux d'un mélange EtOH/H₂O (1:1). Après filtration, on sèche le solide jaune isolé pour obtenir 1,4 g de 2,4-diamino 5-nitro pyrimidine 3-oxyde.

Rendement = 57%

25 Point de fusion supérieur à 300°C

Analyse élémentaire : C₄H₅N₅O₃ ; M=171

30

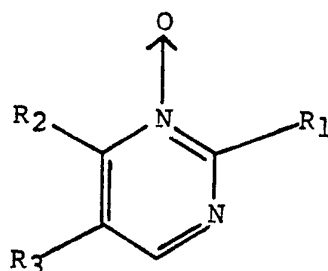
	C	H	N	O
Calculé	28,08	2,95	40,93	28,05
Trouvé	28,28	2,91	40,92	27,86

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

35

REVENDICATIONS

1. Composition destinée à une application topique caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable approprié pour une application topique au moins un composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle:

R₁ désigne un groupement méthyle ou NHR₄ dans lequel R₄ désigne un groupement alkyle en C₁-C₄ ou hydrogène ;

R₂ désigne hydrogène ou un groupement NHR₄ dans lequel R₄ a la même signification que ci-dessus ; R₂ peut également désigner méthyle lorsque R₁ désigne méthyle ; lorsque R₁ désigne NH₂, R₂ ne peut pas être hydrogène ;

R₃ peut désigner un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₄ pouvant porter éventuellement :

- un groupement OR₅ dans lequel R₅ désigne un groupement alkyle en C₁-C₄,

- un noyau benzénique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alcoxy en C₁-C₄ ;

- R₃ peut également désigner un atome d'halogène ou un groupement nitro ou amino

- et les sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le groupement alkyle désigne méthyle ou éthyle le groupement alcoxy désigne méthoxy ou éthoxy, les atomes d'halogènes désignent
5 chlore ou brome.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont choisis parmi les composés répondant à la formule
10 (I) dans laquelle R₁ désigne amino, R₂ désigne amino, R₃ désigne hydrogène ou bien chlore.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que les sels d'addition d'acide physiologiquement acceptables sont choisis parmi les sels d'acide sulfurique,
15 chlorhydrique, phosphorique, acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, acéturique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, pamoïque, méthane sulfonique, picrique, lactique, d'acides aminés.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de shampooing, de gel,
20 de mousse, d'émulsion, de dispersion vésiculaire, de savon de spray ou de mousse aérosol.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est un milieu dans lequel le composé de formule (I) se trouve soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est constitué par de
30 l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant choisi parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, les alkylènes glycols, les alkyléthers d'alkylène glycols et de dialkylène glycols présents dans des proportions comprises entre
35

1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

5 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que le milieu est épaissi à l'aide d'agents épaississants.

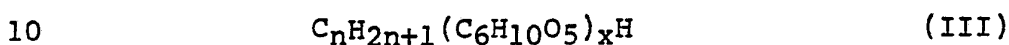
10 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait qu'elle contient un ou plusieurs agents choisis parmi les oligosaccharides estérifiés, les dérivés d'acide hexosacchariques, les inhibiteurs de glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase et protéoglycanase, les inhibiteurs de tyrosine kinase, des hyperémiantes, des filtres UV-A et/ou UV-B, des inhibiteurs de phosphodiesterase, des activateurs de l'adénine cyclase;
15 des antioxydants et capteurs de radicaux libres, des agents antipelluculaires, des agents hydratants, des agents antiséborrhéiques, des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, des agents antiandrogènes, des hormones, des rétinoïdes, des agents
20 antibactériens, des agents antagonistes du calcium, des phospholipides, le diazoxyde, les acides linoléique ou linolénique, l'anthraline et des dérivés anthracéniques, l'acide S-alkanoyl salicylique et ses dérivés, des activateurs de pénétration, des vitamines ou
25 provitamines.

30 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait que la composition contient en plus des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres solaires UV-A et UV-B, des agents antioxydants, des parfums.

35 11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'agent tensio-actif des agents

tensio-actifs choisis parmi les agents tensio-actifs non ioniques et amphotères.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que les agents tensio-actifs non ioniques sont choisis parmi les polyhydroxypropyléthers, les alkyl(C₈-C₉) phénols oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles d'oxyde d'éthylène, les alkylpolyglucosides de formule :



et que les agents tensio-actifs amphotères, sont choisis parmi les amphocarboxyglycinates et les amphocarboxypropionates.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée par le fait que le milieu est constitué par un mélange volatil ternaire d'alkyléther d'alkylèneglycol, d'alcool éthylique et d'eau.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée par le fait que le milieu se présente sous forme d'un gel ou d'un milieu épaissi contenant à titre d'épaississants des hétérobiopolysaccharides, des dérivés de cellulose, des polyhydroxy éthylacrylates ou méthacrylates ou des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée par le fait qu'elle contient également un agent tensio-actif cationique et/ou anionique.

16. Utilisation du composé répondant à la formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans le traitement non thérapeutique de la chute des cheveux.

17. Procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on applique au moins une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 16 sur le cuir chevelu.

5

18. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour son application dans le traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

19. Utilisation de composés répondant à la formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'une composition destinée à être utilisée dans le traitement thérapeutique de la chute des cheveux, en particulier de l'alopecie.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR91/00596

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl ⁵ : A61K 7/06 A61K 31/505 C07D 239/48											
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl⁵</td> <td style="padding: 5px;">A61K C07D</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl ⁵	A61K C07D					
Classification System	Classification Symbols										
Int.Cl ⁵	A61K C07D										
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Category [*]</th> <th style="width: 70%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px; vertical-align: top;">A</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px; vertical-align: top;">EP, A, 0356271 (L'OREAL) 28 February 1990, see examples; examples of the compositions; claims</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">1-19</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px; vertical-align: top;">A</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px; vertical-align: top;">WO, A, 8907595 (BAZZANO) 24 August 1989, see page 6, paragraph 3 - page 8, paragraph 1; claim 1</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">1-19</td> </tr> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	EP, A, 0356271 (L'OREAL) 28 February 1990, see examples; examples of the compositions; claims	1-19	A	WO, A, 8907595 (BAZZANO) 24 August 1989, see page 6, paragraph 3 - page 8, paragraph 1; claim 1	1-19
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³									
A	EP, A, 0356271 (L'OREAL) 28 February 1990, see examples; examples of the compositions; claims	1-19									
A	WO, A, 8907595 (BAZZANO) 24 August 1989, see page 6, paragraph 3 - page 8, paragraph 1; claim 1	1-19									
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> [*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family							
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family										
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">17 September 1991 (17.09.91)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">17 October 1991 (17.10.91)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">European Patent Office</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	17 September 1991 (17.09.91)	17 October 1991 (17.10.91)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	European Patent Office		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report										
17 September 1991 (17.09.91)	17 October 1991 (17.10.91)										
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer										
European Patent Office											

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9100596
SA 49652

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 02/10/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0356271	28-02-90	LU-A- 87308	13-03-90
		JP-A- 2078666	19-03-90
		US-A- 4973474	27-11-90
WO-A- 8907595	24-08-89	WO-A- 8906234	13-07-89

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 91/00596

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

Int.C1.5 A 61 K 7/06 A 61 K 31/505 C 07 D 239/48

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée⁸

Système de classification	Symboles de classification
Int.C1.5	A 61 K C 07 D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté⁹

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	EP,A,0356271 (L'OREAL) 28 février 1990, voir exemples; exemples des compositions; revendications ---	1-19
A	WO,A,8907595 (BAZZANO) 24 août 1989, voir page 6, paragraphe 3 - page 8, paragraphe 1; revendication 1 -----	1-19

^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent; mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17-09-1991

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17. 10. 91

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

M. M. van der Pijl
M. M. van der Pijl

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9100596

SA 49652

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02/10/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0356271	28-02-90	LU-A- 87308	13-03-90
		JP-A- 2078666	19-03-90
		US-A- 4973474	27-11-90
WO-A- 8907595	24-08-89	WO-A- 8906234	13-07-89

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82