

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : **2 785 802**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **98 14211**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : **A 61 K 7/48**, A 61 K 31/513, A 61 P 17/00

①②

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 12.11.98.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 19.05.00 Bulletin 00/20.

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

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

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

⑦② Inventeur(s) : MAHE YANN, MICHELET JEAN  
FRANCOIS et BRETON LIONEL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ **2-AMINO, 4-ALKYLAMINO PYRIMIDINE 3-OXYDES COMME ANTI-INFLAMMATOIRES.**

⑤⑦ La présente invention a pour objet l'utilisation dans ou  
pour la préparation d'une composition, d'au moins un composé  
de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-  
oxydes, le composé ou la composition étant destinés à com-  
battre les désordres faisant intervenir un processus inflam-  
matoire. L'invention a également pour objet un procédé de  
traitement cosmétique destiné à traiter un désordre cutané  
faisant intervenir un processus inflammatoire.

**FR 2 785 802 - A1**



La présente invention a pour objet l'utilisation dans ou pour la préparation d'une composition, d'au moins un composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes, le composé ou la composition étant destinés à combattre les désordres faisant intervenir un processus inflammatoire. L'invention a également  
5 pour objet un procédé de traitement cosmétique destiné à traiter un désordre cutané faisant intervenir un processus inflammatoire.

L'inflammation (ou processus inflammatoire) est un ensemble de réactions biologiques qu'on retrouve dans toute l'échelle animale. L'inflammation peut être  
10 localisée. Elle peut se définir comme la première réponse à toute agression locale par une série de réactions non spécifiques déclenchées quelle que soit la cause initiale et se déroulant en trois étapes successives : vasculaire, cellulo-vasculaire et fibrose tissulaire.

Il existe une gradation symptomatique de l'inflammation qui va du sentiment  
15 d'inconfort cutané, des tiraillements, des démangeaisons au gonflement, à la douleur, à la rougeur et/ou à la chaleur. Ces symptômes sont généralement dus à l'infiltration des tissus blessés par un œdème et/ou à la vasodilatation des capillaires.

20 Les signes de l'inflammation peuvent aller jusqu'à la fièvre, un état de malaise général et/ou une augmentation de la concentration de certaines protéines de plasma sanguin.

C'est un phénomène qui implique entre autres, une série de réactions cellulaires locales et la libération de cytokines et autres médiateurs tels que la substance P,  
25 les prostaglandines, les leukotriènes, la bradykinine, l'histamine ou encore la sérotonine.

L'inflammation se manifeste par une modification du flux sanguin avec, au niveau du site agressé, une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant une fuite de protéines plasmatiques vers le fluide extracellulaire, ainsi qu'une  
30 extravasation de cellules sanguines, notamment des leucocytes neutrophiles et des macrophages vers le site inflammatoire.

Les phénomènes inflammatoires sont associés à de nombreux désordres allant du simple inconfort cutané jusqu'à des états pathologiques.

35 On peut citer à titre d'exemple les désordres cutanés tels que l'inconfort cutané, les tiraillements cutanés, les démangeaisons cutanées, le gonflement cutané, la douleur cutanée, la rougeur cutanée, la sensation de chaleur cutanée, les érythèmes, en particulier dus aux ultraviolets, le prurit, l'urticaire, les piqûres

d'insectes, les allergies dans leur phase inflammatoire, le psoriasis, ou encore d'autres affections dermatologiques comme la polychondrite atrophiante, l'érythèmalgie, la nécrobiose lipoidique, lupus érythémateux disséminé, l'érythème noueux, les affections articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, 5 la tendinite, la périarthrite, les spondylarthropathies ou les atteintes articulaires des entéroopathies chroniques, les affections rhumatismales telles que le rhumatisme articulaire aigu, la polyarthrite rhumatoïde, la mastocytose systémique, les affections pulmonaires telles que l'emphysème, la bronchite chronique ou l'asthme, les affections chroniques du tube digestif telles que par exemple la 10 maladie de Crohn, les affections oculaires avec phase inflammatoire telles que par exemple les conjonctivites et autres kératites.

Quel que soit le phénomène inflammatoire envisagé, il existe un point commun à tous ces mécanismes qui se traduit par une réaction inflammatoire dont la facette 15 terminale peut se mesurer par la libération par les cellules mastocytaires, endothéliales, kératinocytaires, fibroblastiques, mélanocytaires et/ou de Langerhans de la peau d'au moins un médiateur de l'inflammation tel que l'histamine, la sérotonine, l'héparine, les leukotriènes, les prostaglandines, les cytokines, le monoxyde d'azote ou des espèces oxygénées réactives.

20

Ainsi, les phénomènes inflammatoires sont donc bien le résultat de l'action des médiateurs de l'inflammation.

Parmi les facteurs impliqués dans ces phénomènes inflammatoires, on peut citer les cytokines dont en particulier l'interleukine 1- $\alpha$ , l'interleukine 1- $\beta$ , l'interleukine 6, 25 les facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  et  $\beta$  (TNF- $\alpha$  et - $\beta$ ), les chimiokines comme l'interleukine 8 ou le facteur chimiotactique et activateur des monocytes (MCAF), ou encore d'autres facteurs chimiotactiques responsables du recrutement des cellules lymphocytaires, monocytaires, de Langerhans ou basophiles au niveau du site inflammatoire, tels que les leukotriènes B-4 (LTB-4), ou encore d'autres 30 facteurs impliqués dans la cascade inflammatoire, tels que l'acide arachidonique, ou les prostaglandines, dont en particulier les prostaglandines E2.

Particulièrement, on sait qu'au niveau des couches superficielles de la peau, les kératinocytes en réponse à un signal proinflammatoire (chimiokines, cytokines 35 comme l'interleukine-1) libèrent de l'interleukine-8 ce qui contribue au déclenchement du processus inflammatoire.

A l'inverse il existe dans tous les tissus une synthèse spécifique de composés endogènes dont le rôle est de réguler négativement (down régulation) la réaction inflammatoire : les lipoxines. Ce groupe de composés inclut à ce jour différents représentants à savoir les lipoxines A<sub>4</sub> et B<sub>4</sub>

5 Les lipoxines A<sub>4</sub> et B<sub>4</sub> sont décrites comme des antagonistes réceptoriels des leucotriènes A<sub>4</sub> et B<sub>4</sub> (principaux médiateurs pro-inflammatoires issus de la dégradation de l'acide arachidonique par la voie des lipoxygénases) (cf. Pharmacologie de l'inflammation, Pharmacologie, M. Schorderet et al, Editions Frison Roche, 1992, Paris)).

10 Elles jouent un rôle majeur dans le contrôle endogène de l'inflammation et de nombreux désordres vasculaires (athérosclérose, thromboses...) et pulmonaires (asthme, bronchite chronique...).

Les lipoxines sont issues de la voie de métabolisation de l'acide arachidonique via des interventions enzymatiques transcellulaires qui mettent en œuvre « tout ou en  
15 partie » des 5-, 12- et 15-lipoxygénase. De ce point de vue, la synthèse des lipoxines est très comparable à celle des prostaglandines. En effet, elle nécessite l'insertion d'atomes d'oxygène au niveau de deux sites spécifiques (C9 et C11) de la structure prostanoïque de départ.

20 Leur synthèse (notamment sous l'action de la 15-lipoxygénase) est déclenchée par deux cytokines anti-inflammatoires (IL4 et IL13) ce qui ne fait que confirmer leur rôle prépondérant dans le contrôle local des processus inflammatoires.

Plusieurs activités biologiques des lipoxines sont ainsi décrites. Elles s'opposent à la fixation des leucotriènes pro-inflammatoires sur leurs sites réceptoriels ; elles  
25 jouent un rôle sur la myorelaxation vasculaire (vasodilatation) et pulmonaire (bronchodilatation) ; elles inhibent également les processus de chimiotactisme et d'adhérence via une régulation de l'expression des facteurs d'adhésion CD8 et CD11 ; elles diminuent la diapédèse des cellules inflammatoires sanguines (Polymononuclear cells).

30

On recherche depuis de nombreuses années des substances permettant de traiter l'inflammation. A cet égard, nombreuses sont celles qui ont déjà été décrites, connue dans la littérature sous les appellations d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non-stéroïdiens (AIS ou AINS) et dont on trouvera une description dans, par  
35 exemple, l'ouvrage de Schorderet et Dayer "Pharmacologie, Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques", 1992, chapitre 37, pages 541-561, 2<sup>ième</sup> édition, Frison-Roche/Slatkine éditeurs.

Outre que les anti-inflammatoires connus présentent souvent des effets secondaires non négligeables, il demeure intéressant de disposer de nouveaux produits à activité anti-inflammatoire, notamment pour des désordres cutanés mineurs, telles que, par exemple, les peaux sensibles, l'inconfort cutané, les tiraillements cutanés, les démangeaisons cutanées, le gonflement cutané, la douleur cutanée, la rougeur cutanée, la sensation de chaleur cutanée, les érythèmes, en particulier dus aux ultraviolets, et le prurit.

Une des voies encore peu explorée pour traiter l'inflammation est donc l'utilisation de produits stimulant la synthèse endogène des lipoxines.

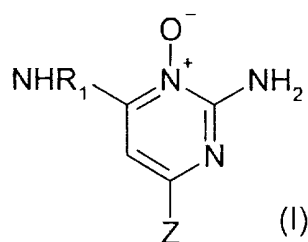
Le but de la présente invention est donc de pouvoir disposer d'un produit nouveau stimulant la synthèse endogène des lipoxines et présentant ainsi une activité anti-inflammatoire tout en ne présentant pas d'effets secondaires notables.

Ce but et d'autres sont atteints par la présente invention qui a pour objet l'utilisation dans ou pour la préparation une composition, dans un milieu physiologiquement acceptable, d'au moins un composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes, le composé ou la composition étant destinés à combattre de manière préventive ou curative les désordres faisant intervenir un processus inflammatoire.

La présente invention ne concerne pas le traitement de l'alopecie.

L'invention a également pour objet l'utilisation dans ou pour la préparation d'une composition, dans un milieu physiologiquement acceptable, d'au moins un composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes, le composé ou la composition étant destinés à stimuler la synthèse des lipoxines.

Les composés de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes, utilisables selon l'invention répondent à la formule générale (I) :



dans laquelle

$R_1$  représente un groupement alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

et Z représente soit un atome d'hydrogène, soit le radical  $-OR_2$ , dans lequel  $R_2$

5 représente un groupement alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,

ainsi que ses formes acylées ou ses sels d'addition d'acides.

Par radical alkyle, on entend selon l'invention un radical acyclique, linéaire ou ramifié, provenant de l'enlèvement d'un atome d'hydrogène dans la molécule d'un

10 hydrocarbure, comme par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, tridécyle, tétradécyle, pentadécyle, hexadécyle, heptadécyle, octodécyle, nonadécyle, eicosadécyle.

15 Selon une forme de réalisation préférentielle de l'invention,  $R_1$  peut être un groupement alkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, comme par exemple un radical hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle.

Selon une autre forme de réalisation préférentielle de l'invention,  $R_2$  peut être un  
20 groupement alkyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone comme par exemple un radical éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle.

Préférentiellement, le composé utilisable selon l'invention est choisi parmi le

- 25 2-amino, 4-méthylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-éthylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-propylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-butylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-pentylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-hexylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 30 2-amino, 4-heptylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-octylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-nonylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-décylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-undécylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 35 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-tridécylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-tétradécylamino pyrimidine 3-oxyde,
- 2-amino, 4-pentadécylamino pyrimidine 3-oxyde,

- 2-amino, 4-hexadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
5 2-amino, 4-eicosadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-méthylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-éthylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-propylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-butylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
10 2-amino, 4-pentylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
15 2-amino, 4-décylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-undécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-dodécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tridécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tétradécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
20 2-amino, 4-pentadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
25 2-amino, 4-eicosadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-méthylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-éthylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-propylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-butylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
30 2-amino, 4-pentylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
35 2-amino, 4-décylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-undécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-dodécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tridécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,

- 2-amino, 4-tétradécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
5 2-amino, 4-octadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-eicosadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-méthylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-éthylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
10 2-amino, 4-propylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-butylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
15 2-amino, 4-octylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-décylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-undécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-dodécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
20 2-amino, 4-tridécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tétradécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
25 2-amino, 4-octadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-eicosadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-méthylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-éthylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
30 2-amino, 4-propylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-butylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
35 2-amino, 4-octylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-décylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-undécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,

2-amino, 4-dodécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tridécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tétradécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
5 2-amino, 4-hexadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-eicosadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
10 et leurs isomères ramifiés.

Préférentiellement selon l'invention, on utilise un composé choisi parmi le :

2-amino, 4-hexylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino pyrimidine 3-oxyde,  
15 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde.

Et encore plus préférentiellement, on utilise un composé choisi parmi le

2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
20 2-amino, 4-octylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde.

Bien entendu selon l'invention, les composés de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes peuvent être utilisés seuls ou en mélange.

25 On a vu préalablement dans le texte des exemples de désordres faisant intervenir un processus inflammatoire.

Ainsi, selon un aspect particulier, l'invention a pour objet l'utilisation dans ou pour la préparation d'une composition, dans un milieu physiologiquement acceptable,  
30 d'au moins composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes répondant à la formule générale (I), le composé ou la composition étant destinés à traiter de manière curative ou préventive les peaux sensibles, les désordres cutanés tels que l'inconfort cutané, les tiraillements cutanés, les démangeaisons cutanées, le gonflement cutané, la douleur cutanée, la rougeur cutanée, la  
35 sensation de chaleur cutanée, les érythèmes, en particulier dus aux ultraviolets, le prurit, l'urticaire, les piqûres d'insectes.

La composition de l'invention dans laquelle au moins un composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes peut être une composition cosmétique ou pharmaceutique.

5 Ainsi, l'invention a également pour objet l'utilisation, dans un milieu physiologiquement acceptable d'au moins composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes répondant à la formule générale (I) dans la  
10 préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter de manière préventive ou curative les allergies dans leur phase inflammatoire, le psoriasis, ou encore d'autres affections dermatologiques comme la polychondrite atrophiante, l'érythémalgie, la nécrobiose lipoïdique, lupus érythémateux disséminé, l'érythème  
15 noueux, les affections articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la tendinite, la périarthrite, les spondylarthropathies ou les atteintes articulaires des entérophyaties chroniques, les affections rhumatismales telles que le rhumatisme  
articulaire aigu, la mastocytose systémique, les affections pulmonaires telles que  
l'emphysème, la bronchite chronique ou l'asthme, les affections chroniques du  
tube digestif telles que par exemple la maladie de Crohn, les affections oculaires  
avec phase inflammatoire telles que par les conjonctivites et autres kératites.

20 La quantité de composés de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes utilisable selon l'invention dépend bien évidemment de l'effet recherché et doit être en une quantité efficace pour combattre les désordres faisant intervenir un processus inflammatoire.

25 A titre d'exemple la quantité de composés de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes utilisable selon l'invention peut aller par exemple de 0,01% à 20% et de préférence de 0,05% à 10% du poids total de la composition.

30 Cette composition peut être administrée par voie entérale ou parentérale. De préférence par la voie parentérale, la composition est administrée par voie topique.

35 Le milieu physiologiquement acceptable dans lequel le composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes est utilisé selon l'invention peut être anhydre ou aqueux. On entend par milieu anhydre, un milieu solvant contenant moins de 1% d'eau. Ce milieu peut être constitué d'un solvant ou d'un mélange de solvants choisi plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> comme l'alcool éthylique, les alkylèneglycols comme le propylèneglycol, et les alkyléthers

d'alkylèneglycols ou de dialkylèneglycols, dont les radicaux alkyle ou alkylène contiennent de 1 à 4 atomes de carbone. On entend par milieu aqueux, un milieu constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un autre solvant physiologiquement acceptable, choisi notamment parmi les solvants organiques cités ci-dessus. Dans ce dernier cas, ces autres solvants, lorsqu'ils sont présents, 5 représentent environ 5 à 95% en poids de la composition.

Il est possible que le milieu physiologiquement acceptable contienne d'autres adjuvants habituellement utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, 10 tels que des agents tensioactifs, des agents épaississants ou gélifiants, des agents cosmétiques, des agents conservateurs, des agents alcalinisants ou acidifiants bien connus dans l'état de la technique, et en quantités suffisantes pour obtenir la forme de présentation désirée, notamment de lotion plus ou moins épaissie, de gel, d'émulsion, ou de crème. L'utilisation peut éventuellement se 15 faire sous une forme pressurisée en aérosol ou vaporisée à partir d'un flacon pompe.

Selon l'invention, la composition peut associer au moins un composé de formule (I) à d'autres agents actifs. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre 20 d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée telle que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- 25 - les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthriinoïdes ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des 30 imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- d'autres agents anti-inflammatoires, stéroïdiens tels que l'hydrocortisone, le 35 valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou non-stéroïdiens comme par exemple l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhizique ou des peptides comme par exemple le tripeptide Lysine-Proline-Valine ;

- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents kératolytiques tels que les acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -hydroxycarboxyliques ou  $\beta$ -cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l' $\alpha$ -tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les anti-séborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle ;
- les extraits d'origine végétale, marine ou bactérienne.

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple le Diazoxyde, la Spiroxazone, des phospholipides comme la lécithine, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français FR 2 581 542, comme les dérivés de l'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, des caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque et eicosatriénoïque ou leurs esters et amides, la vitamine D et ses dérivés, des extraits d'origine végétale ou bactérienne.

Le composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes, ou la composition cosmétique le comprenant, est à appliquer sur les zones de la peau et/ou du cuir chevelu d'un individu atteint d'au moins un désordre faisant intervenir un processus inflammatoire, éventuellement à laisser en contact plusieurs heures et éventuellement à rincer.

Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique destiné à traiter les effets d'un désordre cutané faisant intervenir un processus inflammatoire, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau et/ou le cuir chevelu d'un individu atteint d'au moins un désordre faisant intervenir un processus inflammatoire, une composition cosmétique comprenant au moins un composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-

oxydes, à laisser celle-ci en contact avec la peau et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

5 Le procédé de traitement cosmétique permet ainsi d'améliorer l'esthétique de la peau et/ou du cuir chevelu et d'améliorer le confort d'un individu en traitant les effets cutanés d'un désordre faisant intervenir un processus inflammatoire.

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples qui ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

10

Exemple 1 : mesure de l'activité anti-inflammatoire des composés de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes :

15

L'activité anti-inflammatoire des composés revendiqués dans l'invention a été mise en évidence, dans un modèle d'inflammation aiguë (Gloria B. et al., Arch. Pharmacol. 1995, 351, 298-304)

20

Ce modèle *in vivo* est réalisé sur oreille de souris après induction d'une réaction inflammatoire par application d'acide arachidonique.

25

En effet, l'application topique d'acide arachidonique provoque un œdème de l'oreille au bout de quelques heures. Cet œdème est accompagné d'une augmentation des taux tissulaires de prostaglandines E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), leucotriènes B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (facteur de nécrose tumorale) et interleukine 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ).

30

L'intensité de l'œdème est évaluée par différence de poids entre les côtés traités et non traités et par le dosage de différents marqueurs pro-inflammatoires classiques (PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, TNF $\alpha$  et IL1 $\beta$ ) ainsi que par le dosage des métabolites régulateurs de la poussée inflammatoire : les lipoxines.

35

Résultats expérimentaux :

l'activité du 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde (composé A) a été mesurée dans le modèle œdème de l'oreille de souris.

Les différents résultats obtenus (volume de l'œdème, dosage des différents marqueurs : PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, TNF $\alpha$  et IL1 $\beta$  ainsi que le dosage des lipoxines A<sub>4</sub>) sont résumés dans le tableau ci-après :

Ce tableau donne les résultats en pourcentage de l'effet obtenu avec un témoin non traité.

	Œdème	PGE <sub>2</sub>	LTB <sub>4</sub>	TNF $\alpha$	IL1 $\beta$	Lipoxine A <sub>4</sub>
Indométhacine à 5 % (0.5 mg appliqué)	-100% **	-99% *	+22% ns	+8% ns	-9% ns	-5% ns
composé A à 0.3% (0.12 mg appliqué)	-59% *	-1% ns	+18% ns	+6% ns	-10% ns	0 ns
composé A à 1% (0.40 mg appliqué)	-30% ns	-6% ns	-4% ns	+3% ns	+5% ns	+29% ns
composé A à 3% (1.20 mg appliqué)	-69% **	-12% ns	+9% ns	+2% ns	+2% ns	+65% **

\* p < 0.05 ; \*\* p < 0.01 ; ns = non significatif

5 -100% = disparition totale de l'œdème

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessus mettent en évidence une action anti-inflammatoire de la molécule référence (indométhacine) et du 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde.

L'activité de l'indométhacine est confirmée par la disparition totale de l'œdème, liée à une diminution significative du taux de PGE<sub>2</sub>. Cette observation est logique compte tenu du mode d'action de cette molécule de référence (l'indométhacine est un inhibiteur de la voie des cyclo-oxygénases).

5

L'activité anti-inflammatoire du 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde est également mise en évidence :

- la diminution de la taille de l'œdème est observée (69% d'inhibition significative (p<0.01) à 3%).
- 10 - une augmentation significative (+ 65%, p<0.01 à la concentration de 3%) et dose-dépendante du taux de lipoxines A<sub>4</sub> est également observée.

Ces résultats mettent donc clairement en évidence une activité anti-inflammatoire du 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde via une induction de la synthèse  
15 de lipoxines A<sub>4</sub>.

Exemple 2 : Exemples de compositions. Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants.

Lotion :

20	- 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde	1,500 %
	- Propylène glycol	10,000 %
	- Alcool isopropylique	qsp 100 %

On applique 1 ml de cette lotion sur le cuir chevelu, à la fréquence de une à deux  
25 fois par jour.

Gel :

	- Chimexane NS <sup>®</sup>	1,800 %
	- Stéaroylglutamate monosodique	0,200 %
30	- 2-amino, 4-octylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde	2,000 %
	- Carbomer	0,200 %
	- Triéthanolamine	qs pH = 7
	- Conservateurs	qs
	- Parfums	qs
35	- Eau déminéralisée	qsp 100 %

On applique ce gel sur peau, une à deux fois par jour.

Lotion :

	- 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde	1,000 %
	- Propylène glycol	30,000 %
	- Alcool éthylique	40,500 %
5	- Eau	qsp 100 %

On applique cette lotion une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

Lotion épaissie :

10	- 2-amino, 4-octylamino pyrimidine 3-oxyde	2,000 %
	- Kawaïne	2,000 %
	- Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules sous la dénomination Klucel G <sup>®</sup>	3,500 %
	- Alcool éthylique	qsp 100 %

15

On applique cette lotion épaissie une à deux fois par jour, .

Lotion :

	- Chimexane NL <sup>®</sup>	0,475 %
20	- Cholestérol	0,475 %
	- Stéaroylglutamate monosodique	0,050 %
	- 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde	0,500 %
	- Conservateurs	qs
	- Colorants	qs
25	- Parfum	qs
	- Eau déminéralisée	qsp 100 %

On applique cette lotion une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

30 lotion :

	- 2-amino, 4-hexylamino pyrimidine 3-oxyde	0,100 %
	- Monométhyléther de propylèneglycol vendu sous la dénomination Dowanol PM <sup>®</sup> par la société Dow Chemical	20,000 %
	- Hydroxypropylcellulose vendue par la société Herculès sous la dénomination Klucel G <sup>®</sup>	3,000 %
35	- Alcool éthylique	40,000 %
	- Eau	qsp 100 %

On applique cette lotion épaissie à raison d'1 ml par application.

Crème de jour :

	- 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde	1,000	%
5	- stéarate de sucrose	4,000	%
	- alcool stéarylique	2,000	%
	- cyclohexasiloxane	9,000	%
	- huile minérale	4,000	%
	- glycérine	5,000	%
10	- gomme de xanthane	0.300	%
	- carbomer	0.500	%
	- conservateurs	0.300	%
	- parfum	0.300	%
	- eau	qsp100	%

15

Fluide de soin :

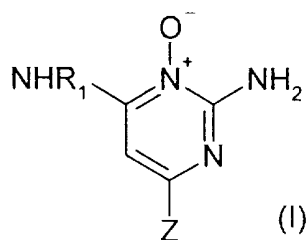
	- 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde	1,000	%
	- Alcool stéarylique	0.400	%
	- Stéarate de sorbitan	1.500	%
20	- Glycérine	5,000	%
	- Gomme de xanthane	0.200	%
	- Carbomer	0.100	%
	- Cyclohexasiloxane	7,000	%
	- Conservateurs	0.300	%
25	- Parfum	0.200	%
	- Eau	qsp100	%

Lotion :

	- 2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde	0,500	%
30	- Propylenglycole	2,000	%
	- Extrait de fleurs de bleuet	0.100	%
	- Conservateurs	0.100	%
	- PEG 60 hydrogenated castor oil	0.400	%
	- Parfum	0.100	%
35	- Eau	qsp100	%

## REVEDICATIONS

1. Utilisation dans ou pour la préparation d'une composition, dans un milieu physiologiquement acceptable, d'au moins un composé de la famille des 2-amino, 5 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes, le composé ou la composition étant destinés à combattre de manière préventive ou curative les désordres faisant intervenir un processus inflammatoire.
2. Utilisation dans ou pour la préparation d'une composition, dans un milieu 10 physiologiquement acceptable, d'au moins un composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes, le composé ou la composition étant destinés à stimuler la synthèse des lipoxines.
3. Utilisation dans ou pour la préparation d'une composition, dans un milieu 15 physiologiquement acceptable, d'au moins composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes répondant à la formule générale (I), le composé ou la composition étant destinés à traiter de manière préventive ou curative les désordres cutanés tels que les peaux sensibles, l'inconfort cutané, les tiraillements cutanés, les démangeaisons cutanées, le gonflement cutané, la douleur cutanée, 20 la rougeur cutanée, la sensation de chaleur cutanée, les érythèmes, en particulier dus aux ultraviolets, le prurit, l'urticaire, les piqûres d'insectes.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes 25 répond à la formule générale (I) :



30 dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, et Z représente soit un atome d'hydrogène, soit le radical -OR<sub>2</sub>, dans lequel R<sub>2</sub> représente un groupement alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, ainsi que ses formes acylées ou ses sels d'addition d'acides.

5. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que  $R_1$  est un groupement alkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone.
- 5 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisée par le fait que  $R_2$  est un groupement alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisée par le fait que le composé de formule (i) est choisi parmi le :
- 10 2-amino, 4-méthylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-éthylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-propylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-butylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentylamino pyrimidine 3-oxyde,  
15 2-amino, 4-hexylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-décylamino pyrimidine 3-oxyde,  
20 2-amino, 4-undécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tridécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tétradécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
25 2-amino, 4-hexadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-eicosadécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
30 2-amino, 4-méthylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-éthylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-propylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-butylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
35 2-amino, 4-hexylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,

- 2-amino, 4-décylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-undécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-dodécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tridécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
5 2-amino, 4-tétradécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
10 2-amino, 4-nonadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-eicosadécylamino, 6-méthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-méthylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-éthylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-propylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
15 2-amino, 4-butylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
20 2-amino, 4-nonylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-décylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-undécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-dodécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tridécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
25 2-amino, 4-tétradécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
30 2-amino, 4-nonadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-eicosadécylamino, 6-éthoxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-méthylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-éthylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-propylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
35 2-amino, 4-butylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-heptylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,

2-amino, 4-octylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-décylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-undécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
5 2-amino, 4-dodécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tridécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tétradécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
10 2-amino, 4-heptadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-eicosadécylamino, 6-propyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-méthylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
15 2-amino, 4-éthylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-propylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-butylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
20 2-amino, 4-heptylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-décylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-undécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
25 2-amino, 4-dodécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tridécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-tétradécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-pentadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-hexadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
30 2-amino, 4-heptadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-nonadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-eicosadécylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde,  
et leurs isomères ramifiés.

35

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée par le fait que le composé est choisi parmi le :

2-amino, 4-hexylamino pyrimidine 3-oxyde,

2-amino, 4-octylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisée par le fait que le composé est choisi parmi le :

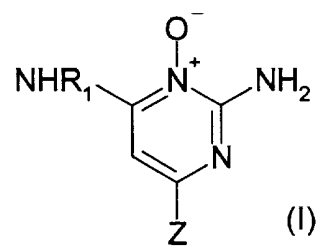
2-amino, 4-dodécylamino pyrimidine 3-oxyde,  
2-amino, 4-octylamino, 6-butyloxy pyrimidine 3-oxyde.

10. Utilisation d'au moins un composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes dans la préparation d'une composition pharmaceutique, dans un milieu physiologiquement acceptable, destinée à traiter de manière préventive ou curative les allergies dans leur phase inflammatoire, le psoriasis, la polychondrite atrophique, l'érythémalgie, la nécrobiose lipoïdique, lupus érythémateux disséminé, l'érythème noueux, les affections articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la tendinite, la périarthrite, les spondylarthropathies ou les atteintes articulaires des entéroopathies chroniques, les affections rhumatismales telles que le rhumatisme articulaire aigu, la mastocytose systémique, les affections pulmonaires telles que l'emphysème, la bronchite chronique ou l'asthme, les affections chroniques du tube digestif telles que par exemple la maladie de Crohn, les affections oculaires avec phase inflammatoire telles que par exemple les conjonctivites ou les kératites.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la quantité de composés de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes utilisable selon l'invention est comprise entre 0,01% à 20% du poids total de la composition.

12. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que la quantité de composés de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes utilisable selon l'invention est comprise entre 0,05% à 10% du poids total de la composition.

13. Procédé de traitement cosmétique de la peau et/ou du cuir chevelu d'un individu atteint d'au moins un désordre cutané faisant intervenir un processus inflammatoire, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique comprenant au moins un composé de la famille des 2-amino, 4-alkylamino pyrimidine 3-oxydes répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone,  
et Z représente soit un atome d'hydrogène, soit le radical -OR<sub>2</sub>, dans lequel R<sub>2</sub>  
représente un groupement alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,  
ainsi que ses formes acylées ou ses sels d'addition d'acides.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement  
national

FA 568981  
FR 9814211

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	MAHE, YANN ET AL: "A minoxidil-related compound lacking a C6 substitution still exhibits strong anti-lysyl hydroxylase activity in vitro" SKIN PHARMACOL. (1996), 9(3), 177-183 CODEN: SKPHEU;ISSN: 1011-0283, XP002106038 * abrégé * * page 178, colonne 1, alinéa 1; tableau 3 * * * page 182, colonne 2, alinéa 2 * ---	1-3, 10-12	
X	EP 0 736 300 A (OREAL) 9 octobre 1996 * page 4, ligne 25-28; exemples 1,2 * ---	1-3, 10-12	
X	EP 0 522 964 A (OREAL) 13 janvier 1993 * abrégé * * page 10, ligne 47-54; exemples 1-12 * ---	1-3, 10-13	
A	EP 0 356 271 A (OREAL) 28 février 1990 * le document en entier * -----	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
			A61K

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

Date d'achèvement de la recherche

18 juin 1999

Examineur

A. Jakobs

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

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

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