PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 :		(11) Numéro de publication internationale:
C07C 237/46, A61K 49/04	A1	WO 91/09836
		(43) Date de publication internationale: 11 juillet 1991 (11.07.91)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00969

(22) Date de dépôt international: 28 décembre 1990 (28.12.90)

(30) Données relatives à la priorité:
90/00106 5 janvier 1990 (05.01.90) FR

(71) Déposant: GUERBET S.A. [FR/FR]; 15, rue des Vanesses, F-93420 Villepinte (FR).

(72) Inventeurs: SCHAEFER, Michel ; 4, rue François-Girardon, F-91380 Chilly-Mazarin (FR). DUGAST-ZRIHEN, Maryse ; 107, rue Bobillot, F-75013 Paris (FR). GUILLEMOT, Michel ; 182 bis, boulevard Péreire, F-75017 Paris (FR). DOUCET, Didier ; 13, rue Amédée-Dunois, F-93190 Livry-Gargan (FR). MEYER, Dominique ; 6, rue de Metz, F-94100 S.-Maur (FR).

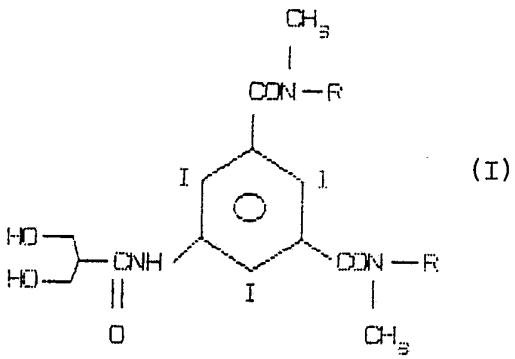
(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).

(81) Etats désignés: AU, CA, FI, HU, KR, NO, RO.

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: NONIONIC IODINATED COMPOUNDS, METHOD FOR PREPARING THEM, AND CONTRAST PRODUCTS CONTAINING SAME

(54) Titre: COMPOSES NON IONIQUES IODES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET PRODUITS DE CONTRASTE EN CONTENANT



(I)

(57) Abstract

Compounds having general formula (I), wherein R is selected among 2,3-dihydroxypropyl and 1,3-dihydroxy-2-propyl groups. These compounds can be used as contrasting products for X-ray image formation.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I), dans laquelle R est choisi parmi les groupes 2,3-dihydroxypropyle et 1,3-dihydroxy-2-propyle. Ces composés sont utilisables comme produits de contraste en imagerie par rayons X.

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			**SN**	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	**KR**	République de Corée	**SU**	Union soviétique
CM	Cameroun	**LI**	Liechtenstein	**TD**	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	**LK**	Sri Lanka	**TG**	Togo
DE	Allemagne	**LU**	Luxembourg	**US**	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	**MC**	Monaco		

Composés non ioniques iodés, leur procédé de préparation et produits de contraste en contenant.

La présente invention concerne des composés utilisables dans des produits de contraste pour la radiographie.

On utilise depuis longtemps comme produits de contraste des composés iodobenzéniques présentant sur le noyau benzénique plusieurs atomes d'iode, en général 3 atomes d'iode par noyau benzénique, et divers autres substituants. Ces autres substituants sont des groupes pharmacologiquement acceptables qui permettent l'administration des composés chez l'homme et les animaux. Ces substituants sont d'une manière générale choisis, d'une part, pour conférer aux composés une hydrosolubilité suffisante en vue de l'administration de ces composés en solution aqueuse et, d'autre part, pour conférer à ces composés une tolérance suffisante par l'organisme humain.

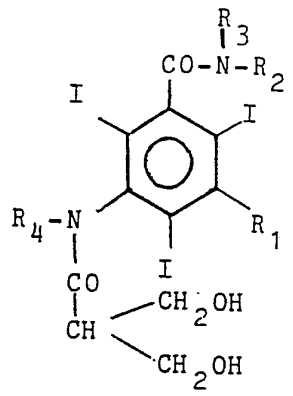
A cet effet, on a proposé des structures non-ioniques, c'est-à-dire des dérivés iodobenzéniques possédant des substituants non-ioniques.

Ainsi, dans le brevet FR-A-2 053 037, on a proposé des composés carbamoyl iodobenzéniques contenant au total au moins un groupe N-hydroxy alcoyle et au moins deux groupes hydroxy.

Un composé illustrant cette classe est le métrizamide qui s'avère être toutefois d'une stabilité limitée.

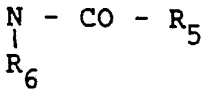
Dans la demande de brevet européen 89 401 509.8 on a proposé des composés non-ioniques qui sont bien tolérés par l'organisme humain et qui présentent une bonne stabilité en solution aqueuse.

Ces composés répondent à la formule :



dans laquelle

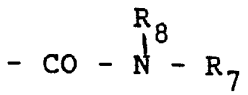
R_1 représente un groupe de formule



R_5 représentant un groupe alkyle en C_1-C_4, un groupe hydroxy alkyle en C_1-C_4 ou un groupe polyhydroxyalkyle en C_1-C_4,

R_6 représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4, un groupe hydroxyalkyle en C_1-C_4 ou un groupe polyhydroxyalkyle en C_1-C_4,

ou un groupe de formule



R_7 représentant un groupe hydroxyalkyle en C_1-C_4 ou un groupe polyhydroxyalkyle en C_1-C_4

R_8 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4

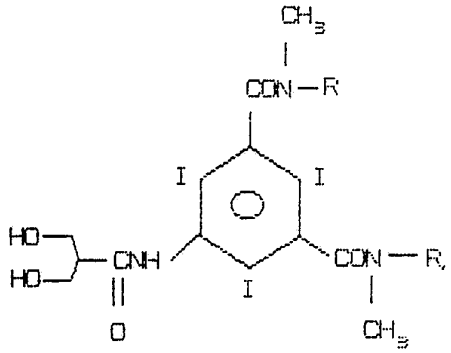
R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyalkyle en C_1-C_4 ou un groupe polyhydroxyalkyle en C_1-C_4,

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4, et

R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4, un groupe hydroxyalkyle en C_1-C_4 ou un groupe polyhydroxyalkyle en C_1-C_4.

La présente invention vise à fournir de nouveaux composés appartenant à la famille des composés de formule I, qui se caractérisent à la fois par une bonne stabilité et par une bonne solubilité en milieu aqueux.

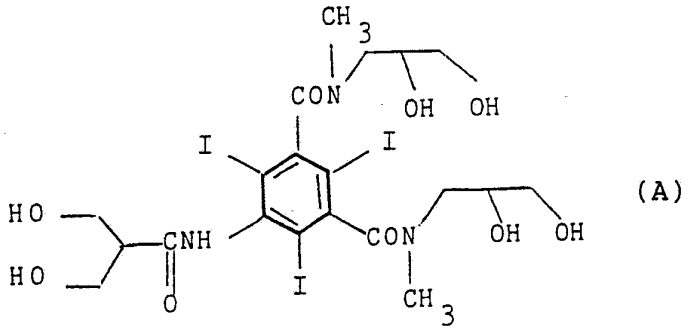
Les composés selon l'invention répondent à la formule générale suivante :



(I)

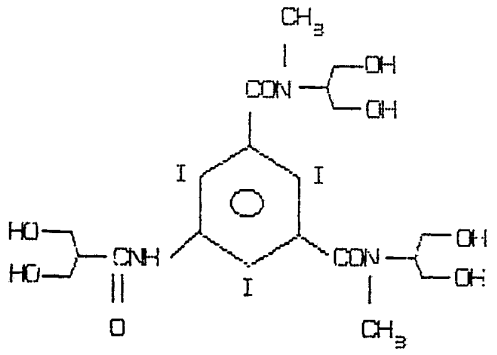
dans laquelle R représente le groupe 2,3-dihydroxypropyle ou le groupe 1,3-dihydroxy-2-propyle.

L'un des composés selon l'invention est le 5-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-propionamido]-N,N'-diméthyl-N,N'-bis-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide, c'est-à-dire le composé de formule



(A)

L'autre composé selon l'invention est le 5-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl-propionamido]-N,N'-dimethyl-N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide répondant à la formule ci-après :



(B)

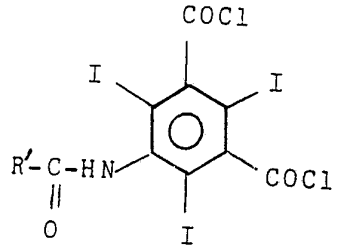
Ces formules couvrent non seulement les racémiques mais également l'ensemble des stéréoisomères associés à la présence de carbone asymétrique et à l'empêchement de rotation de certaines liaisons dû à l'encombrement stérique apporté par les atomes d'iode.

De manière inattendue, le composé de formule A se caractérise par une meilleure solubilité en milieu aqueux que le composé de l'exemple 1 de la demande de brevet européen citée ci-dessus, à savoir le 5-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)propionamido]-N'-N"-bis-(2-hydroxy-éthyl)-2,4,6-triiodo-isophtalamide.

De plus, les composés selon l'invention présentent, par rapport au composé de l'exemple 1 de la demande de brevet citée ci-dessus, l'avantage d'être plus facilement accessible dans la mesure où ils ne nécessitent pas de stade de N-alkylation finale qui pose des problèmes de purification au niveau industriel.

Les composés selon l'invention peuvent être obtenus selon un procédé consistant à :

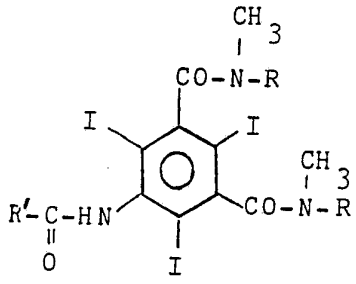
a) faire réagir un dichlorure d'acide de formule :



(II)

R' désignant un groupe $-CH-(CH_2OH)_2$ dont les groupes hydroxy sont protégés,

avec une amine choisie parmi le 1-(N-méthylamino) propane-2,3-diol et le 2-(N-méthylamino) propane-1,3-diol, de façon à obtenir un composé de formule



(III)

et b) éliminer les groupes protecteurs du groupe R'.

Les composés de formule II sont décrits dans FR-A-2 632 304.

La présente invention a également pour objet des produits de contraste qui comprennent au moins les composés selon l'invention.

Ces produits de contraste sont utilisés chez l'homme et les animaux à des fins radiologiques.

La forme pharmaceutique préféré des produits de contraste selon l'invention est constituée par des solutions aqueuses du composé.

Les solutions aqueuses contiennent généralement un total de 5 à 100 g de composé selon l'inven-

tion pour 100 ml et la quantité injectable de telles solutions peut varier généralement de 1 à 1000 ml.

Les solutions aqueuses des composés selon l'invention peuvent également contenir certains additifs comme :

- du chlorure de sodium à des concentrations comprises entre 0,1 à 10 mM
- de l'EDTA disodique à des concentrations comprises entre 0,1 et 2 mM
- du citrate de sodium à des concentrations comprises entre 0,1 et 10 mM
- de l'héparine à des doses comprises entre 10 et 100 unités pour 100 ml de solution.

Ces compositions peuvent être administrées par toutes les voies classiquement utilisées pour les produits de contraste non ioniques iodés. Ainsi elles peuvent être administrées par voie entérale ou parentérale (voie intraveineuse, intraartérielle, opacification des cavités) et en particulier dans l'espace sous-arachnoidien.

On donnera ci-après un exemple de composition selon la présente invention.

Composition

Composé A selon l'invention 65 g

Eau pour préparation injectable QSP 100 ml

Les exemples suivant illustrent la préparation des composés selon l'invention.

EXEMPLE 1

Préparation du 5-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-propionamido]-N-N'-diméthyl-N,N'-bis-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

a) Préparation du [2-isopropyl-1,3-dioxanne-5-carboxamido]-N,N'-diméthyl-N,N'-bis-(2,3-dihydroxy-

propyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

74 g (98 mmoles) de dichlorure de 5-[2-iso-propyl-1,3-dioxanne-5-carboxamido]-2,4,6-triiodo-isophtaloyle sont mis en suspension dans 300 ml d'isopropanol contenant 41 ml (294 mmoles) de triéthylamine. On ajoute goutte à goutte 31 g (295 mmoles) de N-méthyl-aminopropane-2,3-diol. L'agitation est maintenue 12 h à température ambiante. Le chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par filtration.

Le filtrat est évaporé à sec, repris à l'eau et élué sur résine OH^- IRA 67.

Après évaporation, le produit est purifié par passage sur silice silanisée (Kieselgel 60 Merck) avec l'eau comme éluant.

Après évaporation à sec, on recueille 60 g de poudre blanche avec un rendement de 68,5 %.

Dosage d'iode : 96,4 %

Pureté HPLC : 97 % Hypersil CB 25 cm 5 µm

NaH_2PO_4	0,01 M	60
Méthanol		40

CCM SiO_2, Rf 0,12 ; 0,25 ; 0,30 ; 0,36

Eluant $CHCl_3$ 55, MeOH 30, NH_3H_2O 10

RMN (DMSO) ^1H 200 MHz

0,9 ppm (doublet) CH_3 (6H) ; 2,8 ppm (singulet) N-CH_3 (3H); 3 ppm (singulet) N-CH_3(3H); 3,3 ppm (multiplet) N-CH_2 et CH (5H) ; 3,5-3,9 ppm (massif) CH_2 et CH (8H); 4,3 ppm (quadruplet) CH (3H); 4,6 ppm (triplet) OH (2H); 4,7 ppm (doublet) OH (2H); 10,2 ppm (massif élargi) NH (1H).

b) Préparation du 5-[3-hydroxy-2-(hydroxymé-

thyl)-propionamido]-N,N'-diméthyl-N,N'-bis-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

45 g (50,6 mmole) du composé décrit en a) sont dissous dans 101 ml (10 eq) d'acide chlorhydrique 5 N. L'agitation est maintenue 12 h à température ambiante. La solution est filtrée et évaporée à sec. Le solide obtenu est repris dans 100 cm^3 d'éther éthylique puis filtré et élué sur silice silanisé (Kieselgel 60 Merck) avec de l'eau. On recueille, après évaporation à sec, 38 g de poudre blanche.

Rendement = 90 %

Dosage d'iode = 98,3 %

Pureté HPLC $\geq$ 98 % Hypersil C8 25 cm 5 µ

NaH_2PO_4 0,01 M 95

MeOH 5

CCM SiO_2 RF 0,56

0,63

0,67

Eluant $CHCl_3$ 55, MeOH 30, NH_3,H_2O 10

RMN (DMSO) ^1H 200 MHz

2,7 ppm (massif) CH (1H); 2,85 ppm (singulet élargi) N-CH_3 (3H); 3,08 ppm (doublet mal résolu) N-CH_3 (3H); 3,10-3,35 ppm (multiplet) N-CH_2; 3,45 ppm (quadruplet) CH_2 (4H); 3,6-4 ppm (massif) OH (6H); 9,9 ppm (massif) NH (1H).

EXEMPLE 2

Préparation du 5-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl-propionamido]-N,N'-diméthyl-N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide)

a) Préparation du (2-isopropyl-1,3-dioxanne-6-carboxamido)-N,N'-diméthyl-N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

1,46 g (13,9 mmole) de N-méthyl-aminopropane-1,3-diol (synthétisée selon la demande de brevet

européen EP-A-025 083 déposée par EPROVA A.G.) est dissous dans un mélange composé de 20 cm^3 de N-N-diméthylacétamide et 2 cm^3 (14,4 mmole) de triéthylamine. On ajoute par portion 3,5 g (4,65 mmole) de dichlorure de 5-(2-isopropyl-1,3-dioxanne-5-carboxamido)-2,4,6-triiodoisophtaloyle. L'agitation est maintenue 3 heures à 30° C, puis 12 heures à température ambiante. Le chlorhydrate de triéthylamine est éliminé par filtration.

Le filtrat est évaporé à sec, et le résidu est cristallisé dans un mélange composé de 20 cm^3 d'isopropanol et 200 cm^3 d'éther éthylique.

Après filtration et séchage, on recueille 3,6 g de poudre blanche avec un rendement de 87 %.

CCM SiO_2 Rf 0,16
0,28

Eluant toluène 60 - méthyl-éthylcétone 35 - acide formique 25.

RMN (DMSO) ^1H : 200 MHz.

0,9 ppm (doublet) CH_3 (6H) ; 1,7 ppm (massif) CH (1H); 2,7 ppm (singulet) $N-CH_3$ (3H) isomère Z; 2,99 ppm (singulet) $N-CH_3$ (3H) isomère E ; 3,4-4 ppm (multiplet) CH, CH_2 (15 H); 4,8 ppm (massif) CH_2OH (4H) ; 10,2 ppm (massif) NH (1H).

b) Préparation du 5-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl-propionamido]-N,N'-diméthyl-N,N'-bis(1,3-dihydroxy-2-propyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

3 g (3,4 mmole) du composé décrit en a) sont dissous dans 10 cm^3 (15 eq) d'acide chlorhydrique 5N. L'agitation est maintenue 3 heures à 45° C, puis 12 heures à température ambiante. La solution est évaporée à sec. Le résidu obtenu est repris par 50 cm^3 d'éther éthylique, filtré, puis est dissous dans 50 cm^3 d'eau, avant d'être élué sur résine H^+ (IRN 77) et OH^- (IRA 68).

On recueille après évaporation à sec 1,7 g de poudre blanche avec un rendement de 60,7 %.

Pureté en iode : 98,4 %

CCM SiO_2 Rf 0,26
0,33
0,45

Eluant butanol 50, eau 25, acide acétique 11.

RMN (DMSO) ^1H 200 MHz.

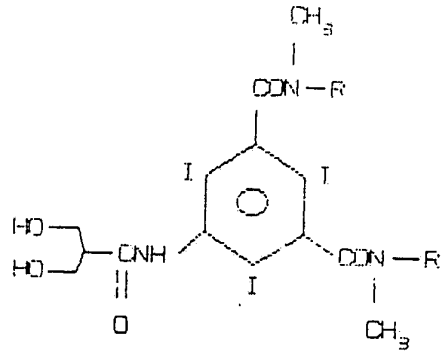
2,7 ppm (singulet élargi) N-CH_3 (3H), isomère Z ; 3 ppm (singulet élargi- N-CH_3 (3H), isomère E ; 3,3-4,05 ppm (massif mal résolu) CH, CH_2OH (15 H); 4,45 ppm (massif mal résolu) CH_2OH (6 H); 9,8 ppm (massif) NH (1H).

RMN (DMSO) ^{13}C 200 MHz.

170,6 ppm (2 C=O); 172 ppm (1 C=O); 149 ppm (C_{Ar}-C=O) ; 145 ppm (C_{Al}-NH); 100-98-90 ppm (C_{Ar}-I); 61-57-52 ppm (C-H); 59,1-59,9 ppm (CH_2-OH); 32,8-30,1 ppm (CH_3-N).

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale:



dans laquelle R est choisi parmi les groupes 2,3-dihydroxypropyle et 1,3-dihydroxy-2-propyle.

2. Le 5-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-propionamido]-N,N'-diméthyl-N,N'bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

3. Le 5-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-propionamido]-N,N'bis(1,3-dihydroxy-2-propyl)-2,4,6-triiodoisophtalamide.

4. Produit de contraste, caractérisé en ce qu'il contient au moins un composé selon la revendication 1.

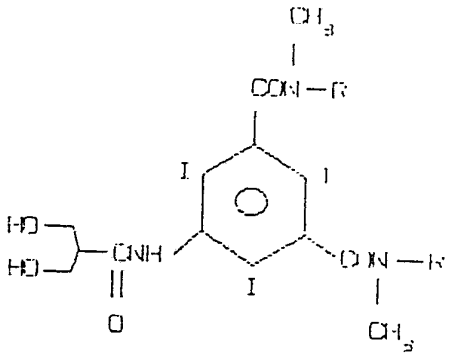
5. Produit de contraste, caractérisé en ce qu'il contient au moins le composé de la revendication 2.

6. Produit de contraste, caractérisé en ce qu'il contient au moins le composé de la revendication 3.

7. Produit de contraste selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est constitué par une solution aqueuse du composé.

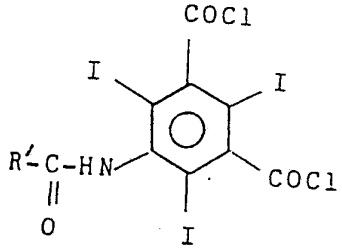
8. Produit de contraste selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il est constitué par une solution aqueuse du composé.

9. Procédé de préparation d'un composé répondant à la formule générale :



(I)

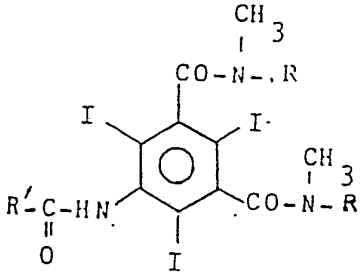
dans laquelle R est choisi parmi les groupes 2,3-dihydroxypropyle et 1,3-dihydroxy-2-propyle, consistant à a) faire réagir un dichlorure d'acide de formule :



(II)

R' désignant un groupe $-CH-(CH_2OH)_2$ dont les groupes hydroxy sont protégés,

avec une amine choisie parmi le 1-(N-méthylamino) propane-2,3-diol et le 2-(N-méthylamino) propane-1,3-diol, de façon à obtenir un composé de formule



(III)

et b) éliminer les groupes protecteurs du groupe R'.

10. Procédé de préparation d'un produit de contraste, caractérisé en ce que l'on met un composé de formule I telle que définie à la revendication 1 sous une forme administrable.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on met le composé sous forme d'une solution aqueuse.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR90/00969

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] : C07C 237/46, A61K 49/04

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl.[5]	C07C 237/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category [10]	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
A	EP, A, 0015867 (SCHERING) 17 September 1980, see examples; claims	1-11
A	DE, A, 3429949 (SCHERING) 20 February 1986, see examples; claims	1-11
P,X	EP, A, 0357467 (GUERBET) 7 March 1990, see the whole document (cited in the application)	1-11

* 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

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
16 April 1991 (16.04.91)	22 May 1991 (22.05.91)

International Searching Authority	Signature of Authorized Officer
European Patent Office	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9000969

SA 43796

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 06/05/91
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- 0015867	17-09-80	DE-A-	2909439	18-09-80
		AT-T-	1061	15-06-82
		AU-B-	529565	09-06-83
		AU-A-	5627280	11-09-80
		CA-A-	1130316	24-08-82
		JP-C-	1495122	16-05-89
		JP-A-	55153755	29-11-80
		JP-B-	63041898	19-08-88
		US-A-	4364921	21-12-82
DE-A- 3429949	20-02-86	None		
EP-A- 0357467	07-03-90	FR-A-	2632304	08-12-89
		FR-A-	2643077	17-08-90
		AU-A-	3523589	07-12-89
		AU-A-	3833189	05-01-90
		EP-A-	0345163	06-12-89
		WO-A-	8912042	14-12-89
		JP-A-	2025456	26-01-90

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 90/00969

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

CIB[5]: C 07 C 237/46, A 61 K 49/04

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée [8]

Système de classification	Symboles de classification
CIB[5]	C 07 C 237/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté [9]

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS [10]

Catégorie *	Identification des documents cités, [11] avec indication, si nécessaire, des passages pertinents [12]	N° des revendications visées [13]
A	EP, A, 0015867 (SCHERING) 17 septembre 1980 voir exemples; revendications --	1-11
A	DE, A, 3429949 (SCHERING) 20 février 1986 voir exemples; revendications --	1-11
P,X	EP, A, 0357467 (GUERBET) 7 mars 1990 voir le document en entier (cité dans la demande)	1-11

* 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	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
16 avril 1991	22. 05. 91
Administration chargée de la recherche internationale	**Signature du fonctionnaire autorisé**
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	miss T. MORTENSEN

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

FR 9000969
SA 43796

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 06/05/91
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- 0015867	17-09-80	DE-A-	2909439	18-09-80
		AT-T-	1061	15-06-82
		AU-B-	529565	09-06-83
		AU-A-	5627280	11-09-80
		CA-A-	1130316	24-08-82
		JP-C-	1495122	16-05-89
		JP-A-	55153755	29-11-80
		JP-B-	63041898	19-08-88
		US-A-	4364921	21-12-82
DE-A- 3429949	20-02-86	Aucun		
EP-A- 0357467	07-03-90	FR-A-	2632304	08-12-89
		FR-A-	2643077	17-08-90
		AU-A-	3523589	07-12-89
		AU-A-	3833189	05-01-90
		EP-A-	0345163	06-12-89
		WO-A-	8912042	14-12-89
		JP-A-	2025456	26-01-90

EPO FORM P0472

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