

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 janvier 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/06209 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07C 209/62, 211/14, C07D 403/14

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **HANDEL, Henri** [FR/FR]; 6 Impasse des Fauvettes, F-29490 Guipavas (FR). **BERNARD, Hélène** [FR/FR]; Kervégoat, F-29880 Plouguerneau (FR). **ANTOINE, Marine** [FR/FR]; 34 rue Laennec, F-29200 Brest (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/02293

(22) Date de dépôt international : 16 juillet 2001 (16.07.2001)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

00/09569

19 juillet 2000 (19.07.2000) FR

(74) Mandataire : **POUPON, Michel**; Cabinet Michel Poupon, 3 rue Ferdinand Brunot, F-88026 Epinal Cedex (FR).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE** [FR/FR];

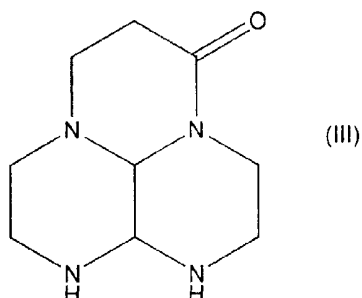
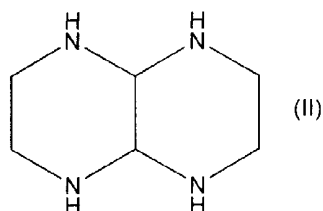
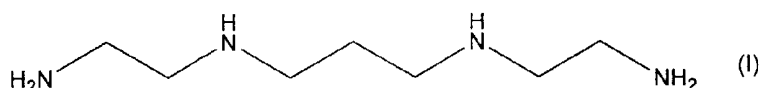
3 rue des Archives, BP 137, F-29200 Brest (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SYNTHESIS METHOD FOR N¹,N³-BIS (2-AMINOETHYL) PROPANE-1,3-DIAMINE, SYNTHESIS INTERMEDIATES, RESULTING PRODUCTS AND USE THEREOF IN SYNTHESIS OF CYCLAM

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHESE DE LA N¹, N³-BIS (2-AMINOETHYL)PROPANE-1,3-DIAMINE, INTERMEDIAIRES DE SYNTHESE, PRODUITS AINSI OBTENUS ET LEUR APPLICATION A LA SYNTHESE DE CYCLAM



(57) Abstract: The invention concerns a method of synthesis of a linear polynitrogen-containing derivative, namely N¹,N³-bis (2-aminoethyl) propane-1,3-diamine of general formula (I) using as synthesis intermediates compounds (II) and (III). The invention also concerns the resulting products and their use in the synthesis of cyclic polynitrogen-containing derivatives such as cyclam.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un procédé de synthèse d'un dérivé polyazoté linéaire à savoir la N¹,N³-bis (2-aminoéthyl) propane-1,3-diamine, de formule générale (I): (I) faisant intervenir comme intermédiaires de synthèse les composés (II) et (III) Elle concerne également les produits ainsi obtenus et leur application à la synthèse de dérivés polyazotés cycliques tels que le cyclam.



WO 02/06209 A1



(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

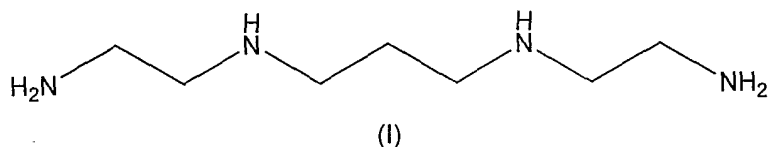
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

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

Procédé de synthèse de la N¹, N³-BIS (2-aminoéthyl)propane-1,3-diamine, intermédiaires de synthèse, produits ainsi obtenus et leur application à la synthèse de cyclam

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse d'un dérivé polyazoté linéaire à savoir la N¹,N³-bis(2-aminoéthyl)propane-1,3-diamine, de formule générale (I) :

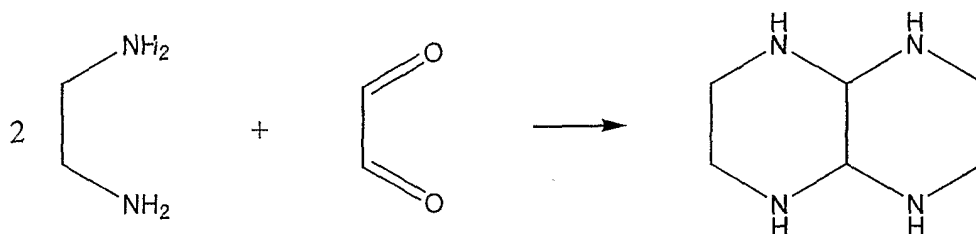


Cette tétramine linéaire (I) sert notamment de composé de base pour la préparation de dérivés polyazotés cycliques tel que le cyclam.

Il s'avère que ce composé (I) n'est obtenu à l'heure actuelle, qu'avec de très faibles rendements et de manière coûteuse du fait notamment de la nature des produits utilisés et des voies de synthèse mises en œuvre.

A ce titre, le but de la présente invention est de proposer un procédé d'obtention de ce composé (I) qui permette de remédier tout ou en partie aux inconvénients mentionnés ci-dessus.

Plus particulièrement, elle se propose de synthétiser cette tétramine à partir de produits de bases peu coûteux et par des réactions faciles à mettre en œuvre, à partir d'un composé (II), un bis-aminal obtenu par réaction du glyoxal et de l'éthylènediamine :

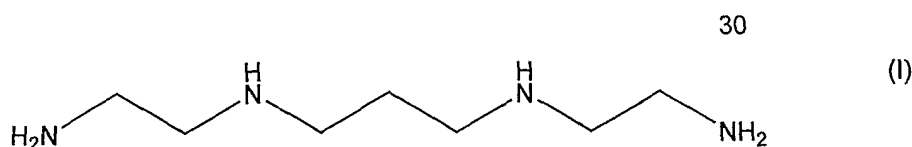


Composé (II)

A titre indicatif, ce produit de base est avantageusement obtenu par une méthode proposée par B. Fuchs et A. Ellencweig, Recueil, Journal of Royal Netherlands Chem. Soc. 1979, 326.

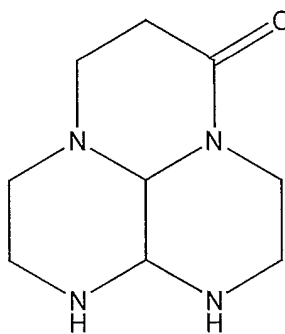
La réaction du glyoxal avec l'éthylènediamine permet ainsi d'obtenir le composé bis-aminal représenté ci-dessus de configuration trans ; cette méthode s'avère être une réaction simple, le composé précipitant pendant la réaction ; les réactifs étant en outre des composés industriels de base.

La présente invention, a pour objet un procédé de synthèse de la tétramine linéaire de formule générale (I) suivante :



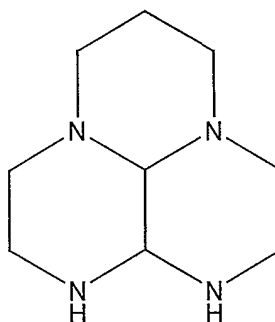
caractérisé en ce qu'il comporte :

- une étape de condensation du composé (II) en excès sur un ester acrylique, de préférence l'acrylate de méthyle ou d'éthyle, à une température comprise entre -15°C et +20°C, de préférence +10°C, conduisant principalement à la formation du dérivé de formule (III) (mélange d'isomères cis et trans), par addition nucléophile d'un des azotes sur l'ester et une réaction de Michael de l'azote contigu sur le carbone éthylénique en position 4 (Exemple I).



(III)

- une deuxième étape consistant à faire réagir, le composé (III) obtenu ci-dessus avec le borohydrure de sodium (NaBH_4) en solution aqueuse ou alcoolique (le méthanol ou l'éthanol) qui de manière inattendue attaque l'amide et conduit ainsi à la formation du dérivé de formule (IV) sous forme d'un mélange d'isomères cis et trans (Exemple II).



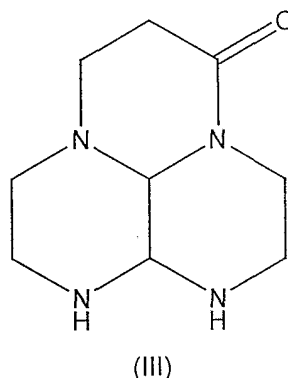
(IV)

- et une troisième étape consistant à soumettre le composé (IV) à une hydrolyse acide, de préférence l'acide chlorhydrique en solution dans un mélange eau / éthanol,

vers 60 °C, ce qui conduit à obtenir la tétramine (I) sous forme de sel, dans ce cas de chlorhydrate. La forme base libre, est isolée après passage sur une résine échangeuse d'anions, ou encore par réaction avec une base (Exemple III).

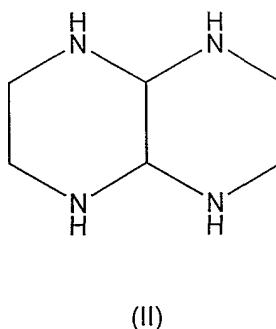
De plus, à partir de ce composé de base (I) obtenu de manière très simple et peu coûteuse, il est possible par une réaction de protection avec la butanedione puis une cyclisation avec un bis-électrophile comme le 1,2-dibromopropane suivie d'une déprotection, d'obtenir aisément la synthèse du cyclam comme décrit par G. Hervé, H. Bernard, N. Le Bris, J.-J. Yaouanc, H. Handel et L. Toupet dans Tetrahedron Letters, 1981, 22, 6861.

La présente invention a également pour objet la préparation d'un nouveau composé de formule générale (III) suivante :



15

Ce composé (III) est obtenu sous forme d'un mélange des stéréoisomères cis et trans dans des proportions variables avec les conditions de la réaction, notamment la température et le temps de réaction (Exemple I). Les composés de départ sont le glyoxal en solution aqueuse ou encore son hydrate et l'éthylènediamine, qui dans un premier temps permettent d'obtenir le composé suivant :



25

Ce composé (II) est mis à réagir, de préférence en excès, sur un ester acrylique (notamment l'acrylate de méthyle ou d'éthyle), à une température de préférence située vers +10°C, dans un solvant comme le méthanol, conduisant à la formation du dérivé de formule (III), par addition nucléophile d'un des azotes sur l'ester et une réaction de

Michael de l'azote contigu sur le carbone éthylénique en position 4. La réaction du composé (III) conduit facilement et de manière surprenante au composé (IV) par simple réduction par le borohydrure de sodium dans l'eau ou un alcool (Exemple II).

5 Exemple I : Préparation du composé (III) :

1g de (II) est dissous dans 100 mL de méthanol puis refroidi à +10°C. On ajoute ½ équivalent d'acrylate de méthyle (306 mg) et on laisse réagir 3-jours. Le méthanol est ensuite évaporé à sec puis on reprend le résidu dans CH₂Cl₂. Après filtration, le filtrat est évaporé à sec. On obtient 0,550 g de (III) qui peut être utilisé tel quel pour la suite, ou encore recristallisé dans CH₃CN (rendement 70%). Les données de l'analyse spectrale et celles de l'analyse élémentaire sont compatibles avec la structure proposée.

15 Exemple 2 : Préparation du composé (IV) :

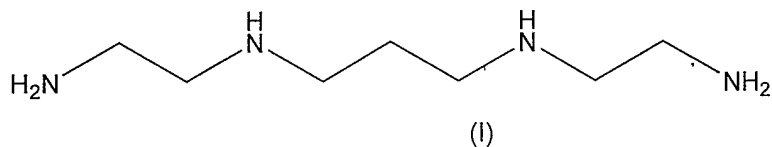
1g de (III) est dissous dans 100 mL d'eau. On ajoute 10 équivalents de NaBH₄ (1,9 g) puis on laisse réagir 12 heures. Le solvant est ensuite évaporé, puis on reprend le résidu dans 50 mL de CH₂Cl₂. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 0,604 g du composé (IV), qui peut être utilisé tel quel pour l'étape suivante, ou recristallisé dans un mélange CH₂Cl₂ / THF (rendement 65%). Les données de l'analyse spectrale sont compatibles avec la structure proposée.

Exemple 3 : Préparation du composé (I) :

25 1g de (IV) est dissous dans 200 mL d'un mélange éthanol / HCl 1N (soit pour 200 ml : 50 mL d'HCl 1N et 150 mL d'éthanol). Le mélange réactionnel est porté à 60°C pendant deux heures puis refroidi. La solution obtenue est concentrée puis on ajoute la quantité d'acide chlorhydrique concentré nécessaire pour précipiter aussi complètement que possible le chlorhydrate de l'amine (I). Le précipité obtenu est filtré puis séché, et l'on obtient 1,2 g de composé (I) sous forme de chlorhydrate. Après passage sur résine échangeuse d'anions Amberlyst A 26, on obtient le composé (I) sous forme de base libre avec 70 % de rendement (0,713 g).

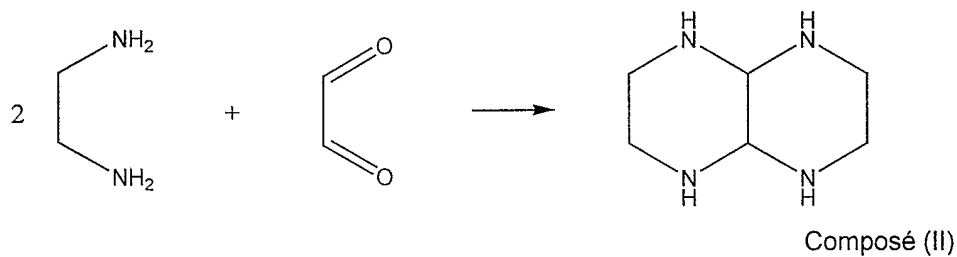
REVENDICATIONS

- 1- Procédé de synthèse d'une tétramine linéaire de formule générale (I)
5 suivante :



10

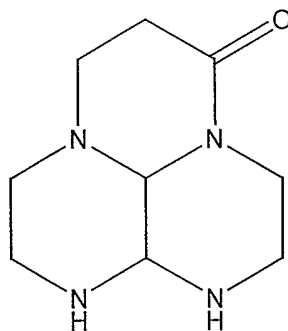
à partir d'un composé (II) bis-aminal de configuration trans obtenu par réaction du glyoxal ou son hydrate et de l'éthylènediamine,



15

caractérisé en ce qu'il comporte :

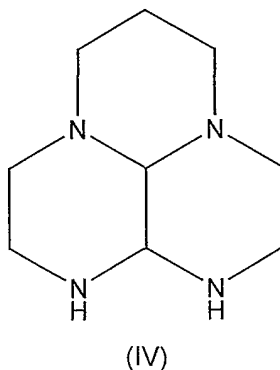
- une étape de condensation du composé (II) en excès sur un ester acrylique, de préférence l'acrylate de méthyle ou d'éthyle, à une température comprise entre -15°C et +20°C, de préférence +10°C, dans un solvant comme le méthanol, conduisant
20 principalement à la formation du dérivé de formule (III) (mélange d'isomères cis et trans), par addition nucléophile d'un des azotes sur l'ester et une réaction de Michael de l'azote contigu sur le carbone éthylénique en position 4.



25

(III)

- 5 - une deuxième étape consistant à faire réagir, le composé (III) obtenu ci-dessus avec le borohydrure de sodium (NaBH_4) en solution aqueuse ou alcoolique (le méthanol ou l'éthanol) qui de manière inattendue attaque l'amide et conduit ainsi à la formation du dérivé de formule (IV) sous forme d'un mélange d'isomères cis et trans :

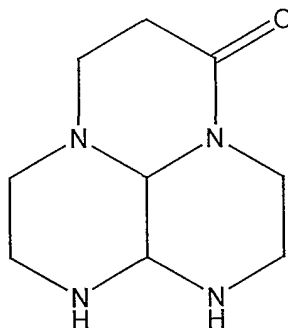


10

- 15 - et une troisième étape consistant à soumettre le composé (IV) à une hydrolyse acide, de préférence l'acide chlorhydrique en solution dans un mélange eau / éthanol vers 60 °C, ce qui conduit à obtenir la tétramine (I) sous forme de sel, dans ce cas de chlorhydrate, la forme base libre étant isolée après passage sur une résine échangeuse d'anions, ou encore par réaction avec une base.

20

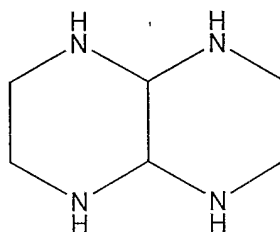
2- Procédé de synthèse d'un nouveau composé de formule générale suivante :



(III)

25

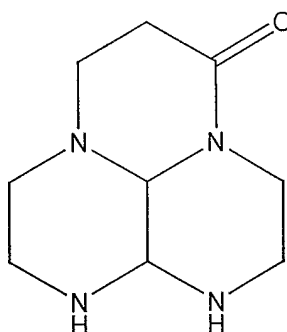
à partir du glyoxal en solution aqueuse ou son hydrate et de l'éthylènediamine,
5 permettant d'obtenir le composé (II) de formule suivante :



(II)

consistant à faire réagir par une condensation ce composé (II) de préférence en
excès, sur un ester acrylique (notamment l'acrylate de méthyle ou d'éthyle), à une
15 température de préférence située vers +10°C, dans un solvant comme le méthanol
conduisant à la formation du dérivé de formule (III), par addition nucléophile d'un des
azotes sur l'ester et une réaction de Michael de l'azote contigu sur le carbone éthylénique
en position 4.

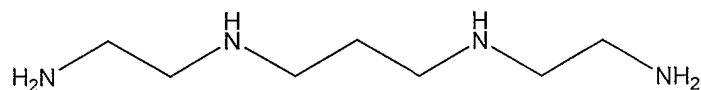
3- Composé de formule générale (III) :



(III)

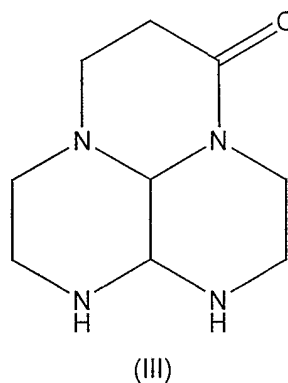
utile pour la synthèse d'une tétramine linéaire de formule générale (I) :

5



4. Composé de formule générale (III) :

10

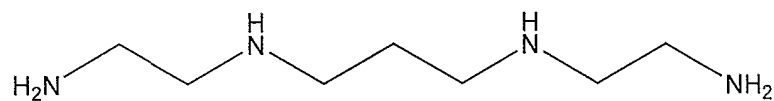


15

caractérisé en ce qu'il est obtenu conformément à la revendication 2.

5. Composé de formule générale (I) :

20



(I)

25

caractérisé en ce qu'il est obtenu par le procédé selon la revendication 1.

6. Application du composé selon la revendication 5 à la synthèse de dérivés polyazotés cycliques tels que le cyclam.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/rR 01/02293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C209/62 C07C211/14 C07D403/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HERVE G ET AL: "A new route to cyclen, cyclam and homocyclen" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 38, 17 September 1998 (1998-09-17), pages 6861-6864, XP004132624 ISSN: 0040-4039 cited in the application the whole document ---	5,6
X	US 5 304 638 A (MARSHALL PHILIP J ET AL) 19 April 1994 (1994-04-19) column 7, line 32 - line 33 ---	5
X	US 3 814 580 A (PRUCKMAYR G) 4 June 1974 (1974-06-04) column 2, line 32 ---	5
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *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 when the document is taken alone
- *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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2001

Date of mailing of the international search report

02/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-Office Application No.

PC/rrk 01/02293

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 310 (C-379), 22 October 1986 (1986-10-22) & JP 61 123611 A (NOK CORP), 11 June 1986 (1986-06-11) abstract ---	5
A	US 2 345 237 A (H C CHITWOOD AND R W MCNAMEE) 28 March 1944 (1944-03-28) column 2, line 1 - line 15 ---	1,2
A	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database Accession Number: 862774 (Reaction ID), XP002166222 abstract & ISRAEL, M; MODEST E J: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 14, 1971, pages 1042-47, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 -----	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02293

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5304638	A	19-04-1994	AT 88375 T	15-05-1993
			DE 69001436 D1	27-05-1993
			JP 7022702 B	15-03-1995
			AU 644801 B2	23-12-1993
			AU 5924390 A	07-01-1991
			CA 2057926 A1	09-12-1990
			DE 69001436 T2	28-10-1993
			DK 476038 T3	17-05-1993
			WO 9014886 A1	13-12-1990
			EP 0476038 A1	25-03-1992
			ES 2054361 T3	01-08-1994
			JP 4506030 T	22-10-1992
US 3814580	A	04-06-1974	NONE	
JP 61123611	A	11-06-1986	NONE	
US 2345237	A	28-03-1944	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: internationale No

PCI/FR 01/02293

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07C209/62 C07C211/14 C07D403/14

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HERVE G ET AL: "A new route to cyclen, cyclam and homocyclen" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 38, 17 septembre 1998 (1998-09-17), pages 6861-6864, XP004132624 ISSN: 0040-4039 cité dans la demande le document en entier ---	5,6
X	US 5 304 638 A (MARSHALL PHILIP J ET AL) 19 avril 1994 (1994-04-19) colonne 7, ligne 32 - ligne 33 ---	5
X	US 3 814 580 A (PRUCKMAYR G) 4 juin 1974 (1974-06-04) colonne 2, ligne 32 ---	5
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *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 après la date de dépôt international ou 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 par rapport au document considéré isolément
- *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

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 octobre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/11/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

O'Sullivan, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema nternationale No

PCT/rR 01/02293

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 310 (C-379), 22 octobre 1986 (1986-10-22) & JP 61 123611 A (NOK CORP), 11 juin 1986 (1986-06-11) abrégé	5
A	--- US 2 345 237 A (H C CHITWOOD AND R W MCNAMEE) 28 mars 1944 (1944-03-28) colonne 2, ligne 1 - ligne 15	1,2
A	--- DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database Accession Number: 862774 (Reaction ID), XP002166222 abrégé & ISRAEL, M; MODEST E J: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 14, 1971, pages 1042-47, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 -----	1,2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs nbres de familles de brevets

Dem: nternationale No

PCIR 01/02293

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5304638	A	19-04-1994	AT 88375 T	15-05-1993
			DE 69001436 D1	27-05-1993
			JP 7022702 B	15-03-1995
			AU 644801 B2	23-12-1993
			AU 5924390 A	07-01-1991
			CA 2057926 A1	09-12-1990
			DE 69001436 T2	28-10-1993
			DK 476038 T3	17-05-1993
			WO 9014886 A1	13-12-1990
			EP 0476038 A1	25-03-1992
			ES 2054361 T3	01-08-1994
			JP 4506030 T	22-10-1992
US 3814580	A	04-06-1974	AUCUN	
JP 61123611	A	11-06-1986	AUCUN	
US 2345237	A	28-03-1944	AUCUN	