

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

①1 N° de publication : **2 616 801**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **87 08460**

⑤1 Int Cl* : C 12 P 17/14, 13/02//B 01 F 17/22,
17/32.

①2

BREVET D'INVENTION

B1

⑤4 SYNTHÈSE D'AMIDES GRAS N-SUBSTITUÉS PAR CATALYSE ENZYMATIQUE

②2 Date de dépôt : 17.06.87.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public
de la demande : 23.12.88 Bulletin 88/51.

④5 Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 03.11.89 Bulletin 89/44.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport
de recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SOCIÉTÉ D'EXPLOITATION
DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHI-
MIQUES SEPPIC, société anonyme. -FR.

⑦2 Inventeur(s) : JEAN GRAILLE - DIDIER MON-
TET - FRANÇOISE SERVAT - JEAN GRI-
MAUD - GILBERT RENARD - PIERRE GALZY
- ALAIN ARNAUD - LUCIEN MARCOU

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE

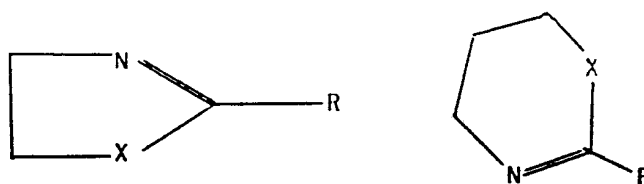
FR 2 616 801 - B1



Synthèse d'amides gras N-substitués par catalyse enzymatique

L'invention concerne un procédé de synthèse d'amides N-substitués consistant à faire réagir au moins un acide organique dont la condensation en carbone s'étale de C_2 à C_{40} avec un syn-
 5 thon possédant au moins une fonction amine et éventuellement une ou plusieurs autres fonctions (alcool, thiol, fonction phosphorée amide, ester, acide, etc.) ; il est à noter que l'acide organique peut également posséder une ou plusieurs de ces
 10 fonctions.

Dans certains solvants polaires protiques, tels les alcools tertiaires, les synthons aminés difonctionnels à deux ou trois carbones comme l'éthanolamine, l'éthylènediamine, l'éthanethiol-
 amine, l'amino-1-propanol-3, l'amino éthyl éthanamine, la propyldiamine-1,3 et l'amino-1-propanethiol-3, on obtient des
 15 hétérocycles à cinq ou six atomes dont les hétéroatomes sont en position 1-3, les cycles étant substitués en 2. On obtient ainsi respectivement des $\Delta 2$ -oxazolines, des $\Delta 2$ -imidazolines, des $\Delta 2$ -thiazolines-1-3 des $\Delta 2$ -morpholines-1-3 des $\Delta 2$ -pyrimidines-1-3 et
 20 des $\Delta 2$ -thiazines-1-3 ; tous ces composés substitués en position 2 présentent un intérêt particulier en terme d'amphiphilie lorsque R est une longue chaîne aliphatique suivant les deux schémas ci-après.



30 X = O, S ou N R compte un atome de carbone en moins par rapport à l'acide mis en jeu. La formation de ces cycles est due essentiellement à l'effet du solvant et à la configuration des synthons aminés favorable à la cyclisation.

Ces exemples ne sont pas restrictifs.

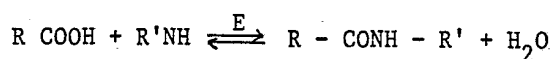
Etat de la technique :

L'utilisation d'enzymes pour la synthèse organique est devenue aujourd'hui un champ pluridisciplinaire très vaste rassemblant de nombreux chercheurs et suscitant un intérêt grandissant au fil des années de la part du monde industriel.

Il est à remarquer que, dans la plupart des réactions décrites dans la littérature, les enzymes sont mises en oeuvre pour les réactions très voisines de celles pour lesquelles la nature les a destinées in vivo.

Les progrès enregistrés aujourd'hui résultent d'une observation qui consiste en ce que les catalyseurs biologiques sont aptes à catalyser des réactions in vitro qui n'ont plus rien à voir avec les réactions pour lesquelles ils étaient programmés in vivo; de même on doit ajouter que les conditions de mise en oeuvre s'écartent très souvent radicalement de celles in vivo : les enzymes sont utilisées en fait comme de simples catalyseurs de la chimie organique, à la différence fondamentale près que les catalyseurs biologiques sont très souvent spécifiques, régiosélectifs ou énantiosélectifs pour des réactions pour lesquelles ils n'étaient pas programmés in vivo.

La réaction d'un acide avec une amine catalysée par une enzyme peut être schématisée de la manière suivante :



25

E = enzyme

La réaction est déplacée quantitativement vers la synthèse en piégeant en continu l'eau formée.

Les enzymes mises en oeuvre sont des acyltransférases :

30

- Les lipases
- Les acylases
- Les peptidases
- Les protéinases
- Les amidases

Ces enzymes sont utilisées industriellement quasiment exclusivement dans le sens de l'hydrolyse.

5 Citons par exemple l'emploi de la papaïne, enzyme protéolytique, dans l'industrie de la bière (clarification), dans l'industrie des cuirs (assouplissement et nettoyage), en boucherie industrielle (hydrolyse de l'élastine pour attendrir les viandes), en diététique hospitalière pour la préparation d'aliments protéiques prédigérés.

10 Citons dans l'industrie pharmaceutique l'utilisation de la pénicilline V acylase qui catalyse l'hydrolyse complète de la fonction amide de la phénoxy-pénicilline (penicilline V) en acide amino-6-pénicillanique (6 APA) et en acide phénoxyacétique.

15 Citons la production d'acides gras de haute qualité par hydrolyse de corps gras à l'aide d'une lipase fixée.

Citons enfin l'hydrolyse de l'acrylonitrile en acrylamide ou en acide acrylique.

20 Les réactions d'hydrolyse sont les plus répandues car ce sont les plus faciles à mettre en oeuvre aussi bien sur le plan technique qu'économique ; en effet ces enzymes ne nécessitent pas de co-facteurs, biomolécules très coûteuses et difficiles à recycler quantitativement.

25 Les réactions inverses de synthèse sont également promises à un avenir brillant car un bon nombre de molécules sont inaccessibles ou d'une accession trop coûteuse par les voies classiques de la chimie organique.

30 La synthèse d'amides N-substitués revêt un intérêt tout particulier pour l'industrie des amphiphiles dans des domaines aussi divers que les produits tensioactifs : les émulsifiants, les agents mouillants, anticorrosion, adoucissants, etc., ces molécules pouvant trouver des applications aussi bien industrielles, ménagères, cosmétiques que pharmaceutiques.

35 Ce type de molécules peut en fait couvrir une grande plage HLB. A notre connaissance aucun brevet n'a décrit la synthèse enzymatique de tels composés : seules trois publications connues de nous font allusion à des transferts d'acyles sur l'atome d'azote.

1) "Ester synthesis catalysed by polyethylene glycol-modified

lipase in benzene".

Y. Inada, H. Nishimura, K. Takahashi, T. Yoshimoto,
A. Ranjan Saha and Y. Saito

Biochemical and Biophysical Research Communications,
5 (1984), 122, 845-850

Dans ce document les auteurs font réagir la laurylamine sur
le laurylstéarate pour obtenir le N-laurylstéaramide et l'alcool
laurique ; c'est une réaction d'aminolyse d'ester.

2) "Synthesis of esters by lipases "

10 G. Lazar, A. Weiss and R.D. Schmid.

World conference on emerging technologies in the Fats
and Oils Industry. AOCs Congress Cannes 3-8/11/1985, 346-354

Dans ce document les auteurs décrivent l'acylation de
composés soufrés ou azotés en milieu aqueux. Les résultats sont
15 consignés dans le tableau suivant :

Estérification enzymatique de l'acide oléique avec des composés
contenant des atomes d'azote ou de soufre.

Réactif	Lipase(s)		
	Mucor spec LK 13	Pseudomonas spec LK 15	Rhizopus delemar LK 31
	Rendement de la synthèse (%)		
éthanolamine	0	0	0
triéthanolamine	0	0	0
25 2-mercaptoéthanol	20	30	30
éthanethiol	10	10	5
2-mercaptoéthylamine HCL	0	0	0
L-cystéine	0	0	0
L-cystéine HCL	0	0	0

30 On constate que ces auteurs n'ont pas réussi à acyler les
fonctions amines de leur substrats.

3) "Hydrolyse et synthèse de liaison ester par la lipase d'un mycé-
lium dévitalisé de Rhizopus arrhizus en milieu non aqueux"

C. GANCET et C. GRIGNARD

35 Revue Française des Corps Gras, 1986, 33, 423-430

Dans les conclusions de cet article les auteurs écrivent :

"Il faut également considérer que ce type de catalyse peut s'appliquer à d'autres réactions, non seulement à la synthèse d'esters comme cela vient d'être décrit, mais également à la création de liaison amide, thio-ester et thioamide".

5 Ces auteurs n'ont à ce jour publié aucun article ni brevet sur ces types de réactions.

Objet de l'invention

10 Les acides organiques utilisés et les acides gras, à la différence de ce qui est suggéré ou obtenu dans la littérature, réagissent avec des rendements importants sur les fonctions amines ; suivant les conditions opératoires, lorsque la fonction amine est en compétition avec d'autres fonctions, les acides réagissent sur la fonction amine avec une grande sélectivité.

15 En particulier et à titre d'exemple, lorsque l'on fait réagir les acides sur des aminopropanols, on obtient exclusivement les N-acyl-aminopropanols mais, dans certaines conditions on obtient des composés cycliques.

Description générale de l'invention

20 Selon l'invention le procédé est caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en contact sous agitation l'acide et l'amine suivant les cas :

25 - En phase homogène dans un solvant organique, l'enzyme étant dispersée dans le milieu soit en l'état, soit fixée sur un support de synthèse ou biologique (cellules du micro-organisme synthétisant l'enzyme).

- En phase hétérogène comprenant une phase organique et une phase aqueuse limitée ou importante.

- En milieu homogène fondu c'est-à-dire sans solvant organique.

30 - En milieu aqueux hétérogène sans solvant organique.

Suivant le cas l'enzyme libre est en solution dans la phase aqueuse qui peut être tamponnée. Les réactions peuvent être effectuées en batch ou sur colonne à lit catalytique fixe suivant le cas.

Dans son aspect le plus général la réaction peut être appliquée à de nombreuses molécules d'amines ou d'acides.

On peut citer parmi ces molécules, bien entendu à titre d'exemple non restrictif, les amines linéaires de formule $C_n H_{2n+1} NH_2$ où n est compris entre 2 et 30, les amines ramifiées, les amines insaturées; les diamines comme l'éthylène diamine, la diéthylène diamine et les hydrazines ; les amino alcools comme les amino propanols et les hydroxylamines ($NH_2 OH$ et les dérivés N ou O substitués) ; citons également les acides aminés naturels ou de synthèse, les amines aromatiques et toute amine possédant sur sa molécule une ou plusieurs fonctions organiques comme cité précédemment. Mais l'invention n'est pas limitée à l'utilisation d'amines dans lesquelles la fonction amine est en bout de chaîne. Des résultats positifs (formation d'amide) ont également été obtenus avec des produits tels que $CH_3-CH(NH_2)-CH_2OH-$

Bien entendu on peut également utiliser sans aucune restriction les mélanges de deux ou de plusieurs de ces amines.

Parmi les acides organiques, on peut citer les acides linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, et par exemple les acides gras saturés ou insaturés.

L'acide peut présenter dans sa molécule d'autres fonctions organiques comme indiqué précédemment. Citons à titre d'exemple non restrictif l'acide tartrique, l'acide lactique, l'acide salicylique et des dérivés, l'acide adipique, etc.

Cette liste n'est évidemment pas exhaustive et le chimiste de l'art pourra aisément comprendre que l'invention est destinée à protéger tous les acides organiques et toutes les amines qui sont connus pour inter réagir et conduire ainsi à des amides. Toutes les lipases peuvent être utilisées dans le cadre de l'invention, ainsi que toute autre acyltransférase comme cité précédemment. A titre indicatif sans restriction on peut citer:

- la lipase de Mucor miehei
- la lipase de pancréas de porc
- la lipase de Rhizopus arrhizus
- la lipase de Candida cylindracea
- la lipase de Geotrichum candidum
- l'acylase d'Aspergillus niger

_ la peptidase de Bacillus licheniformis

- la protéinase de Bacillus subtilis

- l'amidase de Brevibacterium

- l'amidase (Novozyme 217)

5 Les conditions de la réaction en ce qui concerne la durée, le pH de la phase aqueuse lorsqu'elle existe, la température, l'agitation, l'activité de l'eau du catalyseur biologique, la pression ne sont pas critiques mis à part le fait que ces conditions ne doivent pas rendre l'enzyme inactive.

10 On conçoit donc que les conditions dépendront dans une certaine mesure du type d'enzyme utilisée et de l'utilisation ou non d'un solvant ainsi que du type de solvant.

Le rapport amine/acide organique pourra varier de 90/10 à 10/90. L'invention vient d'être décrite dans son mode de réalisation le plus général afin que l'homme de métier soit à même d'évaluer la portée de celle-ci.

15 Il est maintenant nécessaire de décrire les variantes préférées de l'invention étant bien entendu que celles-ci ne limitent en aucune façon l'invention à ces variantes.

20 En premier lieu, il a été dit précédemment qu'un des intérêts de l'invention se situait dans la possibilité d'obtenir une régiosélectivité très forte sur la fonction amine dans le cas d'amines polyfonctionnelles.

25 Ainsi, le procédé de l'invention trouve une application particulièrement intéressante dans le cas où les amines sont précisément polyfonctionnelles.

Il est possible de doser le catalyseur biologique (enzyme) à la fois en terme de vitesse de réaction et de régiosélectivité par adjonction de sels tels que le borate de sodium, le chlorure de strontium...

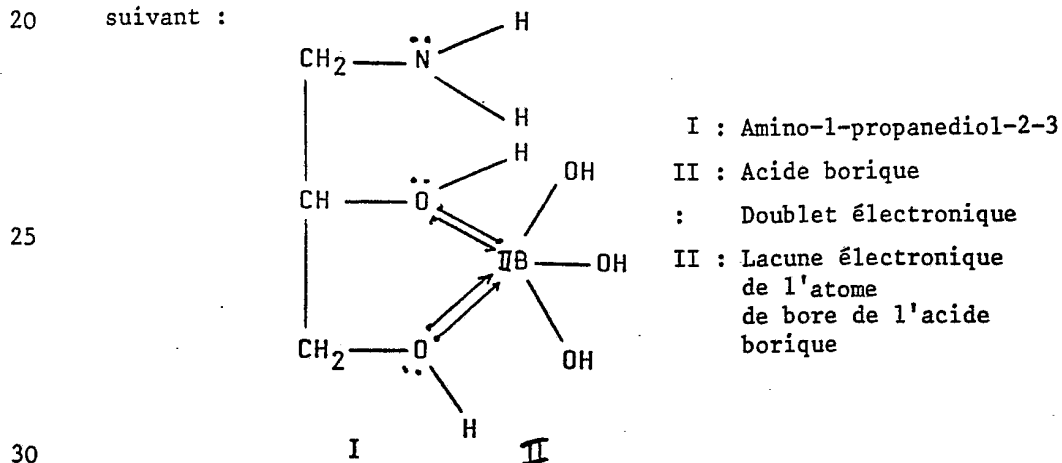
30 A titre d'exemple en ce qui concerne les trois aminopropanols il a été constaté que lorsqu'on oppose l'acide oléique (C18:1) à un aminopropanol le fait d'augmenter le rapport 18:1 / aminopropanol est favorable à la disubstitution dans les trois cas.

35 Dans le cas de l'amino-1-propanol-2, le rapport mole à mole favorise la N-substitution avec un bon rendement ; il est difficile dans ce cas de synthétiser le disubstitué uniquement. Il semble que, lorsque les fonctions alcool et amine sont vicinales,

l'enzyme favorise toujours la substitution de la fonction amine indépendamment de sa position; cependant, sur un plan cinétique, l'amine est substituée plus rapidement en position externe qu'en position interne.

5 Donc le composé idéal pour la synthèse d'un produit monosubstitué ayant un OH libre est l'amino-1-propanol-2; dans ce cas on observe une acylation régiosélective prononcée car seule la fonction amine en position 1 est acylée. Les deux autres aminopropanols sont convenables pour la synthèse des dérivés disubstitués. En règle générale lorsque les deux fonctions OH et NH₂ sont en alpha l'une par rapport à l'autre, la fonction amine est acylée préférentiellement.

En ce qui concerne les amino propanediols, il a été constaté que tous les produits possibles sont synthétisés; cependant dans le cas où les deux fonctions alcools sont vicinales, l'adjonction d'acide borique par exemple, réputé pour complexer les diols vicinaux, on parvient à orienter nettement la réaction vers l'acylation préférentielle de l'amine. Pour illustrer le phénomène on peut admettre le complexe schématique suivant :



La complexation du système vic. diol par l'acide borique est basée sur la tendance des doublets électroniques des deux atomes d'oxygène à combler la lacune électronique de l'atome de base de l'acide borique.

Le chlorure de strontium joue un rôle analogue sans que l'on puisse expliquer convenablement le mécanisme.

Il est précisé que, lorsqu'on utilise un acide à forte condensation en carbone, l'amine sur laquelle il est prévu de le faire réagir devra de préférence être à faible condensation en carbone et vice versa, sans que ce ne soit une condition absolue.

Il est ainsi possible d'obtenir les précurseurs des quatre types de tensioactifs (cationiques, anioniques, zwitterioniques, et non ioniques).

D'autre part dans la plupart des cas l'activité des enzymes est inaltérée après 20 cycles ; on peut donc espérer travailler en continu en recyclant les réactifs non combinés.

L'invention est maintenant illustrée par les exemples non limitatifs ci-après.

Exemples effectués en milieu homogène dans un solvant organique

Exemple 1

On effectue la réaction dans un solvant organique : l'hexane.

On ajoute à ce solvant :

200 mg d'acide oléique,
164 mg de laurylamine, et
100 mg de lipase (lipozyme NOVO).

La température est maintenue à 60°C pendant 24h :

On obtient l'amide avec un rendement, exprimé en pourcentage d'acide oléique consommé de 20%.

Exemple 2

Identique à l'exemple 1 mais le solvant est le chloroforme

Résultat : Rendement = 10%

Exemple 3

Identique à l'exemple 1 mais la laurylamine est remplacée par la butylamine (250 mg)

Résultat : Rendement = 70%

Exemple 4

Identique à l'exemple 1 mais la laurylamine est remplacée par le dinoram C (241 mg)

Dinoram C = R - NH - (CH₂)₃ - NH₂ où R est constitué des chaînes grasses du coprah.

Résultat : Rendement = 15%

Exemple 5

Identique à l'exemple 1 mais la laurylamine est remplacée
par l'amino-1-propanol-2 (66 mg) et le solvant est un mélange
5 30/70 hexane/ CHCl_3 .

Résultat : Rendement = 10% de dérivé N-acylé.

Exemple 6

Identique à l'exemple 1 mais l'acide oléique est remplacé
par l'acide ricinoléique

10 Résultat : Rendement = 10%

Exemple 7

Identique à l'exemple 1 mais le lipozyme est remplacé par
l'acylase d'*Aspergillus niger*

Résultat : Rendement = 10%

15 Exemple 8

Phase organique : tertibutanol 15 ml

Acide palmitique : 512 mg

Ethanolamine : 61 mg

Lipase (lipozyme NOVO) : 100 mg

20 Température : 40°C

Durée : 15 heures

Après réaction, l'acide palmitique en excès est éliminé
par lavage à la soude. Le résidu solide est recristallisé dans un
mélange 1/1 EtOH/ Et_2O .

25 Résultat : on obtient 85 mg (Rendement 30%) de pentadécyl-2,
 Δ^2 -oxazoline.

Exemple 9

Identique à l'exemple 8 mais l'éthanolamine est remplacée
par l'orthophénylène diamine (108 mg)

30 Résultat : On obtient avec un rendement de 20% le pentadécyl-2,
benzimidazole.

Exemple 10

Identique à l'exemple 8 mais l'éthanolamine est remplacée
par l'éthanethiolamine (77 mg)

35 Résultat : On obtient avec un rendement de 20 % le pentadécyl-2,
 Δ^2 -thazoline.

Exemples effectués en milieu biphasiquePhase organique/phase aqueuseExemple 11

Phase organique : hexane 3 ml

5 acide oléique 112 mg

Phase aqueuse : eau 1 ml

hydroxylamine 138 mg

pH 7

Lipozyme : 100 mg

10 Température : 45° C

Durée : 24 heures

Résultat : Rendement = 75% d'acide oléylhydroxamique

(R - CO - NH - OH)

Exemple 12

15 Identique à l'exemple 11 mais l'hydroxylamine est remplacée
par l'hydrazine (138 mg) à pH 7.

Résultat : Rendement = 70% d'oléyl hydrazine

(R - CO - NH - NH₂)

Exemple 13

20 Identique à l'exemple 11 mais la réaction se fait sans
solvant organique, l'acide oléique est à l'état liquide ; on a
donc un milieu hétérogène phase organique (acide oléique) et une
phase aqueuse contenant l'hydroxylamine à pH 7 tamponnée au
tampon phosphate 150 mM.

25 Résultat : Rendement = 75% d'acide oléylhydroxamique.

Exemple 14

 Identique à l'exemple 13 mais l'hydroxylamine est remplacée
par l'hydrazine.

Résultat : Rendement = 70% de N-oléyl hydrazine.

30 Exemple 15

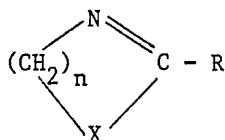
 Identique à l'exemple 11 mais le lipozyme est remplacé
par de l'amidase de Brevi Bacterium R 312 contenue dans la cellule
entière.

Résultat : Rendement : 5% d'acide oléylhydroxamique.

35 Pour tous les exemples cités les réactions sont effectuées
dans des fioles étanches disposées sur un agitateur vibrant dans
une enceinte thermorégulée.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour la synthèse d'amides gras N-substitués par réaction d'un composé organique présentant une fonction acide terminale et un composé organique présentant une fonction amine terminale caractérisé en ce que ladite réaction est effectuée en présence d'une enzyme de la classe des acyltransférases.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est effectuée entre un acide de formule RCOOH et une amine de formule $\text{HX}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ dans laquelle X est O, S ou NH et n est égal à 2 ou 3 et que l'on obtient un produit hétérocyclique de formule



3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R est une longue chaîne aliphatique.
4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réaction est réalisée en phase homogène dans un solvant organique.
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réaction est réalisée en phase hétérogène comportant une phase organique et une phase aqueuse.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réaction est réalisée en milieu homogène fondu.
7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réaction hétérogène est réalisée en présence d'eau.

N° d'enregistrement national: 87 08 460

AVIS DOCUMENTAIRE

(art. 19 de la loi n°68-1 modifiée du 2 janvier 1968 ; art. 40 à 53 du décret n°79-822 du 19 septembre 1979)

N°

Etabli par :

l'Institut national de la propriété industrielle

OBJET DE L'AVIS DOCUMENTAIRE

■ Conférant à son titulaire le droit exclusif d'exploiter l'invention, le brevet constitue pour les tiers, une **importante exception à la liberté d'entreprendre**.

C'est la raison pour laquelle la loi prévoit qu'un brevet n'est valable que si, entre autres conditions, l'invention :

- est "nouvelle", c'est-à-dire n'a pas été rendue publique en quelque lieu que ce soit, avant sa date de dépôt,
- implique une "activité inventive", c'est-à-dire dépasse le cadre de ce qui aurait été évident pour un homme du métier.

■ L'Institut n'est pas habilité, sauf absence manifeste de nouveauté, à refuser un brevet pour une invention ne répondant pas aux conditions ci-dessus.

C'est aux tribunaux qu'il appartient d'en prononcer la nullité à la demande de toute personne intéressée, par exemple à l'occasion d'une action en contrefaçon.

L'Institut est toutefois chargé d'annexer à chaque brevet un "AVIS DOCUMENTAIRE" destiné à éclairer le public et les tribunaux sur les antériorités susceptibles de s'opposer à la validité du brevet.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT AVIS

■ Il a été établi sur la base des "revendications" dont la fonction est de définir les points sur lesquels l'inventeur estime avoir fait œuvre inventive et entend en conséquence être protégé.

■ Il a été établi à l'issue d'une **procédure contradictoire** (1) au cours de laquelle :

- le résultat d'une recherche d'antériorités effectuée parmi les brevets et autres publications a été notifié au demandeur et rendu public.
- les tiers ont présenté des observations visant à compléter le résultat de la recherche
- le demandeur a modifié les revendications pour tenir compte du résultat de cette recherche
- le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- le demandeur a présenté des observations pour justifier sa position.

EXAMEN DES ANTERIORITES

Cet examen n'a pas été nécessaire, car aucun brevet ou autre publication n'a été relevé en cours de procédure.

Les brevets et autres publications (1), ci-après, cités en cours de procédure, n'ont pas été examinés car pour être efficace, cet examen suppose au préalable une vérification des priorités (2) :

Les brevets et autres publications (1) ci-après, cités en cours de procédure, n'ont pas été retenus comme antériorités :

CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10 nov. 1986, page 323.
 CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 19, 5 nov. 1984, page 292.
 CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 3, 20 janvier 1975, page 426.
 CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 13, 25 sept. 1972, page 191.
 US-A- 3 020 276 ; EP-A- 0 012 371

CONCLUSION : EN L'ETAT, AUCUNE ANTERIORITE N'A ETE RETENUE

(1) - Les pièces du dossier, ainsi que les brevets et autres publications cités, peuvent être consultés à l'INPI ou délivrés en copie.

(2) - Tout renseignement peut être obtenu de l'INPI : demander l'aide-mémoire "Intercalaires et interférences".