

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1013404

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1013404

51 Int.Cl.⁷
C07K5/06, A61K38/05

22 Ingediend: 27.10.1999

41 Ingeschreven:
01.05.2001

47 Dagtekening:
01.05.2001

45 Uitgegeven:
02.07.2001 I.E. 2001/07

73 Octrooihouder(s):
DSM N.V. te Heerlen.

72 Uitvinder(s):
Wilhelmus Hubertus Joseph Boesten te Sittard
Quirinus Bernardus Broxterman te Sittard
Marcus Joseph Maria Plaum te Sittard

74 Gemachtigde:
Drs. W.C.R. Hoogstraten c.s. te 6160 MA
Geleen.

54 Werkwijze voor de bereiding van een dipeptide en tussenproduct in een dergelijke werkwijze.

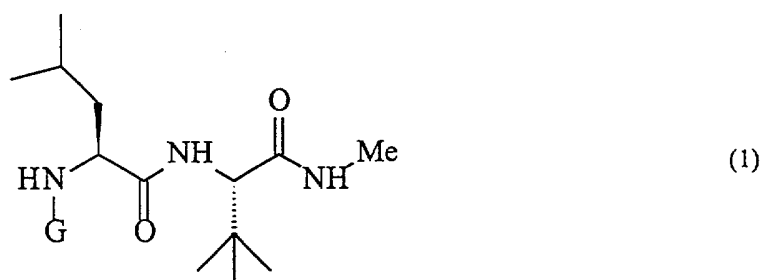
57 Werkwijze voor de bereiding van een N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide waarbij N-formyl L-leucine wordt gekoppeld met L-tert.-leucine-N-methylamide in aanwezigheid van een activeringsmiddel. Bij voorkeur wordt L-tert.-leucine-N-methylamide met een enantiomere overmaat groter dan 98% en N-formyl-L-leucine met een enantiomere overmaat groter dan 98% toegepast. Desgewenst wordt het verkregen dipeptide vervolgens gedeformyleerd en wordt het verkregen N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide of het L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide nog onderworpen aan een of meerdere kristallisaties. De uitvinding betreft tevens het N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide, en de toepassing van N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide in de bereiding van farmaceutica.

NL C 1013404

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

WERKWIJZE VOOR DE BEREIDING VAN EEN DIPEPTIDE EN
TUSSENPRODUCT IN EEN DERGELIJKE WERKWIJZE

De uitvinding betreft een werkwijze voor de
bereiding van dipeptide met formule 1



waarin G een beschermgroep voorstelt waarbij N-
beschermde L-leucine wordt gekoppeld met L-tert.-
leucine-N-methylamide in aanwezigheid van een
activeringsmiddel.

Uit WO-A-96/11209 is een dergelijke
werkwijze bekend waarbij N-(1,1-dimethylethoxy)
carbonyl-L-leucine en L-tert.-leucine-N-methylamide
worden gekoppeld.

Nadeel van de bekende werkwijze is dat
hierin dure beschermgroepen worden gebruikt, waardoor
het proces commercieel minder aantrekkelijk is. De
uitvinding voorziet nu in een commercieel
aantrekkelijke route voor de bereiding van bovengenoemd
tussenproduct in de bereiding van bijvoorbeeld de
farmaceutica als beschreven in WO-A-96/11209.

Dit wordt volgens de uitvinding bereikt
door als beschermgroep een formylgroep toe te passen.

Dipeptide koppelingen waarbij twee
aminozuren worden gekoppeld zijn algemeen bekend en

uitvoerig beschreven in de literatuur. Bij deze koppelingen reageert de geactiveerde zuurgroep van het uiteindelijk N-terminale aminozuur met de aminogroep van het uiteindelijk C-terminaal aminozuur of

5 aminozuur-derivaat. Daarbij wordt de aminogroep van het uiteindelijk N-terminale aminozuur beschermd met behulp van een beschermgroep. In de werkwijze volgens de uitvinding worden twee enantiomeer verrijkte aminozuren gekoppeld. De enantiomere overmaat van de enantiomeer

10 verrijkte aminozuren is bij voorkeur groter dan 80%, in het bijzonder groter dan 90%, meer in het bijzonder groter dan 98%. Het is bekend dat bij de koppeling van de aminozuren racemisatie van het N-terminale aminozuur kan optreden. Dit is met name het geval wanneer een

15 formyl-beschermgroep wordt toegepast, zoals bijvoorbeeld beschreven in de handboeken Houben-Weyl, Band 15/1 (1974), blz. 166, en The Peptides, Academic Press 1979, Volume 1, blz. 279. Bijgevolg worden formyl-beschermgroepen bij een koppeling van

20 enantiomeer verrijkte aminozuren niet overwogen. Aanvraagster heeft nu gevonden dat bij de koppeling volgens de uitvinding, waarbij een formylgroep als beschermgroep wordt toegepast, geen of slechts weinig racemisatie optreedt. Bovendien heeft aanvraagster

25 gevonden dat mocht er racemisatie optreden, juist dit koppelingsproduct volgens de uitvinding, bijzonder goed via kristallisatie kan worden verrijkt in de gewenste diastereomere vorm.

Een bijkomend voordeel van de werkwijze

30 volgens de uitvinding is dat in de werkwijze goedkope activeringsmiddelen kunnen worden toegepast.

Het N-formyl-L-leucine dat wordt toegepast in de werkwijze volgens de uitvinding kan bijvoorbeeld op bekende wijze worden bereid door L-leucine in

contact te brengen met mierzuur en bijvoorbeeld een anhydride. Bij voorkeur wordt azijnzuuranhydride toegepast.

Het L-tert.-leucine-N-methylamide kan
5 bijvoorbeeld worden bereid uit L-tert.-leucine via de omzetting van L-tert.-leucine en fosgeen in L-tert.-leucine-N-carboxyanhydride, dat vervolgens met behulp van N-methylamine wordt omgezet in L-tert.-leucine-N-methylamide.

10 In de werkwijze volgens de uitvinding wordt het N-formyl-L-leucine geactiveerd met behulp van een activeringsmiddel, bij voorkeur een sterisch gehinderd zuurchloride of een alkylchloorformiaat, en een base. Dergelijke activeringstappen zijn algemeen bekend en
15 worden veel toegepast in peptidekoppelingen. De toe te passen basen zijn dan ook bij voorkeur de bekende basen die in deze activeringstappen worden toegepast, waarbij weinig racemisatie optreedt. Bij voorkeur wordt als base N-methylmorpholine toegepast.

20 De temperatuur waarbij de activering wordt uitgevoerd is niet bijzonder kritisch en ligt in de praktijk veelal tussen -30°C en +30°C, bij voorkeur tussen -20°C en +10°C.

Desgewenst wordt de activering uitgevoerd
25 in een, bij voorkeur in het reactiemengsel inert, oplosmiddel. Geschikte oplosmiddelen zijn bijvoorbeeld esters, in het bijzonder ethylacetaat, isopropylacetaat en isobutylacetaat, ethers, in het bijzonder tetrahydrofuraan (THF), methyl-tert.-butylether (MTBE)
30 en dioxaan, en nitrillen, in het bijzonder acetonitril.

Vervolgens wordt de koppeling uitgevoerd. Hiertoe wordt het geactiveerde N-formyl-L-leucine in contact gebracht met het L-tert.-leucine-N-methylamide.

Bij voorkeur wordt daarbij een oplossing van L-tert.-leucine-N-methylamide toegepast.

Voor de temperatuur waarbij de koppeling plaatsvindt geldt in principe hetzelfde als voor de
5 temperatuur waarbij de activering wordt uitgevoerd. Bij voorkeur is de koppelingstemperatuur ongeveer gelijk aan de activeringstemperatuur. Geschikte oplosmiddelen voor het L-tert.-leucine-N-methylamide zijn
bijvoorbeeld alcoholen, in het bijzonder methanol,
10 ethanol en isopropanol, esters, in het bijzonder ethylacetaat, isopropylacetaat en isobutylacetaat, ethers, in het bijzonder THF, MTBE en dioxaan.

Het verkregen N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide kan vervolgens op algemeen
15 bekende wijze worden gedeformyleerd, bijvoorbeeld in zuur milieu. De deformylering kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd in waterig milieu, in water/alcohol mengsels of in een twee-fasen systeem.

De temperatuur waarbij de deformylering
20 wordt uitgevoerd ligt bijvoorbeeld tussen 20°C en 110°C, bij voorkeur tussen 40°C en 80°C.

Het verkregen N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide of L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide kan desgewenst worden gezuiverd,
25 bijvoorbeeld door het te onderwerpen aan een kristallisatie. Verrassenderwijze is gebleken dat door de kristallisatie de enantiomere overmaat van het N-terminale aminozuur in het al dan niet beschermde dipeptide kan worden verhoogd in die gevallen waarin
30 bij de peptidekoppeling racemisatie is opgetreden.

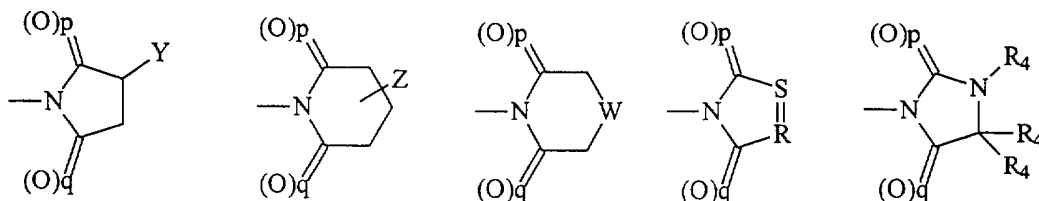
Geschikte oplosmiddelen die bij de kristallisatie kunnen worden toegepast zijn bijvoorbeeld, koolwaterstoffen, in het bijzonder

heptaan en hexaan; esters, in het bijzonder isopropylacetaat, isobutylacetaat en ethylacetaat; ethers, in het bijzonder MTBE; alcoholen, in het bijzonder methanol, ethanol, isopropanol en butanol; of
5 mengsels daarvan. Een geschikt mengsel van oplosmiddelen is bijvoorbeeld een mengsel van heptaan en isopropylacetaat toegepast.

De temperatuur waarbij de kristallisatie wordt uitgevoerd is niet bijzonder kritisch en is
10 voornamelijk afhankelijk van de fysische parameters van het gekozen oplosmiddel, in het bijzonder het kookpunt. In de praktijk zal de kristallisatie veelal bij een temperatuur tussen 20°C en 100°C worden uitgevoerd.

Afhankelijk van de exacte uitvoeringsvorm
15 van de peptidekoppeling, kan het van voordeel zijn om het verkregen tussenproduct N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide te isoleren via bijvoorbeeld extractie of kristallisatie.

Het verkregen L-leucyl-L-tert.-leucine-N-
20 methylamide kan bijvoorbeeld worden toegepast in de bereiding van farmaceutica, bijvoorbeeld de N-(α -eventueel gesubstitueerd mercaptocarboxyl)-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide verbindingen zoals beschreven in WO-A-96/11209 en WO-A-97/12902. De α -
25 eventueel gesubstitueerde mercaptocarboxylgroep staat hier bijvoorbeeld voor een groep met formule $R_1S-C(R_2)-C(O)-$ waarin R_1 staat voor H of R_3CO waarin R_3 een C_{1-4} alkyl, (C_{1-4} alkyl)aryl-, (C_{1-6} alkyl)heteroaryl-, C_{3-6} cycloalkyl-, (C_{3-6} cycloalkyl) C_{1-4} alkyl-, C_{2-6} alkenyl-,
30 (C_{2-6} alkenyl)aryl-, aryl- of heteroarylgroep is; en R_2 staat voor H of een C_{1-4} alkyl-C(O)-A- of C_{1-4} alkyl-NH-C(O)-A-groep waarin A staat voor



p en q zijn elk onafhankelijk 0 of 1

R₄ = H of een C₁₋₆ alkylgroep (elke R₄ onafhankelijk van de andere)

Y en Z zijn elk onafhankelijk H of (C₀₋₄ alkyl)R₅ waarin R₅ is NHR₄, N(R₄)₂ (R₄ elk onafhankelijk), COOR₄, CONHR₄, NHCO₂R₄, NHSO₂R₄ of NHCOR₄ en

W is O, S(O)_m met m = 0, 1 of 2, of NR₆

R₆ = H, C₁₋₄ alkyl, COR₇, CO₂R₇, CONHR₇ of SO₂R₇

R₇ = H, C₁₋₄ alkyl, aryl, heteroaryl, (C₁₋₄ alkyl)aryl of (C₁₋₄ alkyl)heteroaryl.

R en S zijn elk onafhankelijk CH of N.

Deze verbindingen kunnen op bekende wijze worden bereid door bijvoorbeeld een al dan niet gesubstitueerd α-mercaptocarbonsuur te activeren en te koppelen met het volgens de uitvinding verkregen dipeptide L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide gebruikmakend van klassieke peptide koppelingstechnieken, zoals bijvoorbeeld

beschreven in WO-A-96/11209 en WO-A-97/12902.

De uitvinding zal nu verder worden toegelicht aan de hand van voorbeelden, zonder evenwel daardoor te worden beperkt.

Voorbeeld I

Bereiding van N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide uit N-formyl-L-leucine en L-tert.-leucine-N-methylamide

5 Aan een oplossing van N-formyl-L-leucine (8,0 gram, 50 mmol) in tetrahydrofuraan (125 ml) werd onder stikstof bij -18°C isobutylchloroformiaat (6,5 gram, 48 mmol) gedoseerd. Vervolgens werd N-methylmorpholine (4,8 gram, 48 mmol) toegedruppeld in
10 een zodanig tempo dat de temperatuur $< -15^{\circ}\text{C}$ bleef. Er ontstond een neerslag.

Na 15 minuten nadoeren werd een oplossing van L-tert.-leucine-N-methylamide (6,5 gram, 45 mmol) in tetrahydrofuraan (50 ml) gedoseerd zodanig dat de
15 temperatuur $< -15^{\circ}\text{C}$ bleef. Vervolgens werd 1 uur nageroerd bij -18°C .

Het reactiemengsel werd verwarmd tot 0°C en bij deze temperatuur werd water toegevoegd (100 gram). Hierna werd onder vacuüm THF afgedestilleerd.
20 Isopropylacetaat (75 ml) werd toegevoegd en het reactiemengsel werd op $\text{pH}=1,5$ gebracht met zoutzuur. Na lagen scheiden werd de waterfase tweemaal geëxtraheerd met respectievelijk 50 en 35 ml isopropylacetaat. De verzamelde organische fases werden vervolgens gewassen
25 met 50 en 25 ml verzadigde natriumbicarbonaat oplossing en tenslotte met 25 ml water. De organische fase werd vervolgens onder vacuüm ingedampt.

Er werd N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide verkregen in goede opbrengst, en met een
30 e.e. (L-leucine fragment) van 99 % (HPLC)

Voorbeeld II

Bereiding van L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide
uit N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide

- 11,7 g (41 mmol) N-formyl-L-leucyl-L-tert.-
5 leucine-N-methylamide (zie voorbeeld I) werd
gesuspenseerd in 1M HCl (100 ml) en verwarmd naar 40 °C.
Na 18 uur roeren bij deze temperatuur (alles ging in
oplossing) werd afgekoeld naar kamertemperatuur en
éénmaal geëxtraheerd met 50 ml isopropylacetaat. Na
10 lagen scheiden werd de pH van de waterfase met 50 %-ige
natronloog oplossing naar 10 gebracht. Er werd twee
maal geëxtraheerd met isopropylacetaat (75 ml). De
verzamelde organische fases werden onder vacuüm
ingedampt.
- 15 Residu werd gesuspenseerd in heptaan
(75 ml) en verwarmd tot 65 °C. Er werd zoveel
isopropylacetaat toegevoegd tot alles net oploste. Na
kristallisatie door middel van afkoelen naar
kamertemperatuur en filtreren werd twee maal gewassen
20 met heptaan (25 ml) en het materiaal gedroogd.
L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide werd in geode
opbrengst verkregen met een
Zuiverheid = >98% (HPLC)
e.e. (L-leucine fragment) van 99 % (HPLC)

25

Voorbeeld III

Bereiding van N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide uit N-formyl-L-leucine en L-tert.-leucine-N-methylamide

5 Aan een suspensie van N-formyl-L-leucine
(15,9 gram, 100 mmol) in isopropylacetaat (85ml) werd
onder stikstof bij -15°C isobutylchlorformiaat (12,3
gram, 90 mmol) gedoseerd. Vervolgens werd N-
methylnormoline (9,1 gram, 90 mmol) in isopropylacetaat
10 (25 ml) toegedruppeld in een zodanig tempo dat de
temperatuur $< -10^{\circ}\text{C}$ bleef.

Na 90 minuten naderen werd de gevormde
suspensie gedoseerd aan een gekoelde oplossing van L-
tert.-leucine-N-methylamide (13,0 gram, 90 mmol) in
15 methanol (65 ml) zodanig dat de temperatuur $< -10^{\circ}\text{C}$
bleef. Vervolgens werd 30 minuten naderen bij -10°C .

Het reactiemengsel werd verwarmd tot
kamertemperatuur en bij deze temperatuur 2 uur
naderen. Aan het reactiemengsel werd 100 ml water
20 toegevoegd en m.b.v. 37%-ige waterige zoutzuuroplossing
werd de pH naar 1,0 gebracht. Na lagen scheiden werd de
waterfase naderen met 2 maal 75 ml isopropylacetaat.
De verzamelde organische fases werden vervolgens
gewassen met respectievelijk 100 en 50 ml verzadigde
25 natriumbicarbonaat oplossing.

De organische fase werd vervolgens onder
vacuüm ingedampd. Er werd N-formyl-L-leucyl-L-tert.-
leucine-N-methylamide verkregen met een e.e. (L-leucine
fragment) van 98 % (HPLC).

Voorbeeld IV

Bereiding van N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide uit N-formyl-L-leucine en L-tert.-leucine-N-methylamide

5 N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide werd bereid zoals beschreven in voorbeeld III. Alleen bij temperaturen tussen 0-5 °C. Er werd N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide verkregen met een e.e. (L-leucine fragment) van
10 86 % (HPLC).

Voorbeeld V

Bereiding van L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide uit N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide

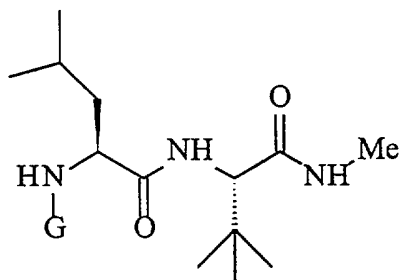
15 Het materiaal verkregen in voorbeeld IV werd behandeld zoals beschreven in voorbeeld II. Er werd L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide verkregen met een e.e. (L-leucine fragment) van 95 % (HPLC).

20

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor de bereiding van dipeptide met formule 1

5



- waarin G een beschermgroep voorstelt
waarbij N-beschermd L-leucine wordt gekoppeld met
- 10 L-tert.-leucine-N-methylamide in aanwezigheid van een activeringsmiddel, met het kenmerk, dat als beschermgroep een formylgroep wordt toegepast.
 2. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2 waarin het L-tert.-leucine-N-methylamide een enantiomere
 - 15 overmaat groter dan 98% heeft.
 3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2 waarin het N-formyl-L-leucine een enantiomere overmaat groter dan 98% heeft.
 4. Werkwijze volgens een der conclusies 1-3 waarin
 - 20 het verkregen N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide vervolgens wordt onderworpen aan een of meerdere kristallisaties.
 5. Werkwijze volgens een der conclusies 1-4, waarin het verkregen dipeptide vervolgens wordt
 - 25 gedeformyleerd.
 6. Werkwijze volgens conclusie 5 waarin het verkregen L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide vervolgens wordt onderworpen aan een of meerdere

kristallisaties.

7. Werkwijze volgens conclusie 5 of 6, waarin het L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide vervolgens wordt gekoppeld met een al dan niet gesubstitueerd
5 α -mercaptocarbonsuur tot het overeenkomstige N- α -eventueel gesubstitueerd mercaptocarboxyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide.
8. N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide.
9. N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide
10 met een enantiomere overmaat van het N-terminale aminozuur in het dipeptide van meer dan 80%.
10. N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide met een enantiomere overmaat van het N-terminale aminozuur in het dipeptide van meer dan 98%.
- 15 11. N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide volgens conclusie 9 of 10 met een diastereomere overmaat van meer dan 80%.
12. N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide volgens conclusie 11 met een diastereomere
20 overmaat van meer dan 98%.
13. Toepassing van N-formyl-L-leucyl-L-tert.-leucine-N-methylamide volgens een der conclusies 8-12 in de bereiding van farmaceutica.

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)
RAPPORT BETREFFENDE
NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFIKATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	Kenmerk van de aanvrager of van de gemachtigde 3956NL
Nederlandse aanvraag nr. 1013404	Indieningsdatum 27 oktober 1999
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam) DSM N.V.	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 33872NL
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de Internationale classificatie (IPC) Int.Cl.7: C07K5/06	
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int.Cl.7:	C07K
Onderzocht: andere documentatie dan de minimum documentatie voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen	
III. ☐ GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV. ☐ GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)	

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1013404

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 7 C07K5/06

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHETE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
IPC 7 C07K

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	WO 96 11209 A (CHIROSCIENCE LTD.) 18 April 1996 (1996-04-18) in de aanvraag genoemd het gehele document	1-13
A	WO 97 12902 A (CHIROSCIENCE LTD.) 10 April 1997 (1997-04-10) in de aanvraag genoemd het gehele document	1-13

☐ Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

☒ Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

* Speciale categorieën van aangehaalde documenten

- "A" document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
- "E" eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
- "L" document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publicatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
- "O" document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
- "P" document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

"T" later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt

"X" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten

"Y" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt

"&" document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

17 Juli 2000

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

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

De bevoegde ambtenaar

Masturzo, P

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 1013404

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 9611209	A	18-04-1996	AT 179431 T 15-05-1999
			AU 695796 B 20-08-1998
			AU 3612795 A 02-05-1996
			BR 9509237 A 21-10-1997
			CN 1193978 A 23-09-1998
			CZ 9700996 A 17-09-1997
			DE 69509401 D 02-06-1999
			DE 69509401 T 19-08-1999
			EP 0784629 A 23-07-1997
			ES 2133807 T 16-09-1999
			FI 971412 A 04-04-1997
			GR 3030751 T 30-11-1999
			HU 77282 A 30-03-1998
			JP 10507170 T 14-07-1998
			NO 971537 A 04-06-1997
			PL 319503 A 18-08-1997
			US 5994312 A 30-11-1999
			ZA 9508396 A 07-10-1996
WO 9712902	A	10-04-1997	AU 710072 B 16-09-1999
			AU 7139896 A 28-04-1997
			BR 9610922 A 21-12-1999
			CA 2229434 A 10-04-1997
			CN 1198747 A 11-11-1998
			CZ 9801017 A 12-08-1998
			EP 0859784 A 26-08-1998
			JP 11512733 T 02-11-1999
			NO 981520 A 03-04-1998
			NZ 319222 A 29-09-1999
			PL 325824 A 03-08-1998
			US 5981490 A 09-11-1999