

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802479 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **802479**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.08.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.08.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.08.1979 US 065,275

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Mallinckrodt, Inc., 675 Brown Road, St. Louis, Missouri United States, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Malfer, Dennis J., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Loncrini, Donald F., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Morfiinijohdosten valmistuksen välituotteita.

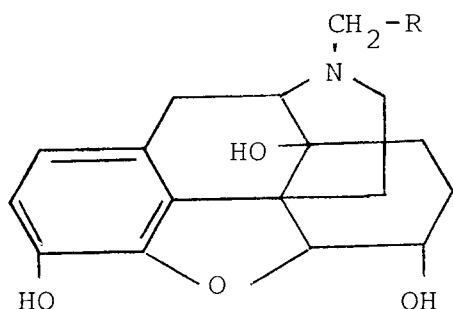
Mellanprodukter vid framställning av morfinderivater.

Mallinckrodt, Inc.
675 Brown Road
St. Louis
Missouri
U.S.A.

Morfiinijohdosten valmistuksen välituotteita. - Mellanprodukter
vid framställning av morfinderivater.

Keksinnön kohteena ovat uudet välituotteet, jotka ovat hyödyllisiä
valmistettaessa morfiinijohdoksia, ja näiden yhdisteiden valmistus-
menetelmä.

Oheisen keksinnön mukaiset yhdisteet ovat välituotteita, jotka voidaan
pelkistää morfiinijohdoksiksi, joilla ei ole morfiinin tunnettuja ei-
toivottuja sivuvaikutuksia, esimerkiksi hengitysdepressiota ja vastaa-
vaa. Nämä yhdisteet ovat saman tyyppisiä kuin mitä on esitetty Pachter
et al US-patentissa 3.393.197; jätetty 16.7.1968. Näillä yhdisteillä
voi olla seuraava yleinen rakennekaava

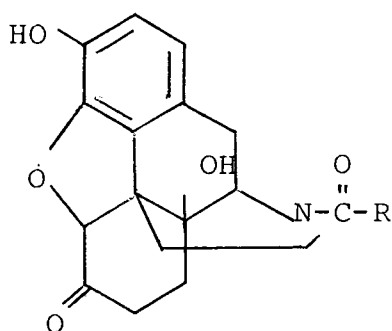


jossa R on alifaattinen ryhmä. Eräs erityinen hyödyllinen, edellises-
tä ryhmästä valittu yhdiste tunnetaan nimellä nalbufiini (jossa kaa-
vassa R tarkoittaa syklobutyyliä).

Tällä hetkellä käytetty nalbufiinin ja nalbufiinityyppisten yhdistei-
den synteesi oksikodonista, helposti saatavissa olevasta lähtöainees-
ta, on esitetty kuviossa 1. Menetelmien mukaisesti oksikodoni demety-
loidaan oksimorfooniksi, kuten esimerkiksi on kuvattu Wilsonin US-pa-
tenttihakemuksessa n:o 953,056, jätetty 19.10.1978, nyttemmin kansain-
välisessä patenttihakemuksessta n:o PCT/US 79/00862. Kuvion 1 ensim-
mäiseen vaiheeseen, oksikodonin muuntamiseen oksimorfoniksi kuluu
noin 3-8 tuntia huoneen lämpötilassa, kun mukana on demetylointiai-
neena booriyhdistettä tai noin 1 tunti 190°C:ssa kun mukana on pyri-
diinihydrokloridia. Oksimorfoni muunnetaan sen jälkeen noroksimorfo-
niksi, joka vuorostaan asetyloidaan syklobutyyliamidi-välituotteeksi
(esteriamidi III). Asetylointi suoritetaan saattamalla syklobutaani-
karboksyylihappo ja etyyliklooriformaatti reagoimaan niin, että muo-
dostuu seka-anhydridi, joka sen jälkeen reagoi noroksimorfonin kanssa
muodostaen esteriamidin, joka voidaan pelkistää litiumalumiinihydri-
dillä nalbufiini-tuotteeksi tai nalbufiini-tyyppiseksi yhdisteeksi.

Vaikkakin tällä menetelmällä on oma arvonsa, siihen liittyy tiettyjä
ongelmia. Oksidonin muuntaminen oksimorfoniksi voi olla varsin aikaa-
vaativa ja tämä ei ole toivottavaa kaupallisessa menetelmässä. Melko
hidas reaktio on syklobutyyliamidi-välituotteen muodostaminen, kun
käytetään syklobutaani-karboksyylihapon ja etyyliklooriformaatin vä-
listä reaktiota, jolloin muodostuu seka-anhydridi, joka sen jälkeen
reagoi noroksimorfonin kanssa muodostaen amidin. Siten olisi erittäin
toivottavaa käyttää esimerkiksi syklobutyryylikloridia niin, että ami-
di muodostuisi suoraan seka-anhydridin asemesta, jolloin reaktioajat
olisivat lyhyempiä. Noroksimorfoni-välituotteen kanssa toimimisen mo-
nimutkaisuuden ja sivureaktioiden vuoksi on myös mahdollista muuttaa
reaktiovaiheen järjestystä ja näin saada aikaan suuria etuja saannois-
sa ja tehoissa.

Oheinen keksintö tuo siten esiin N-asyyli-dihydro-14-hydroksinormor-
foni-välituotteen (tässä yhteydessä amidi-välituote II), joka on hyö-
dyllinen valmistettaessa nalbufiinia ja nalbufiinityyppisiä tuotteita.
Amidi-välituotteella on seuraava yleinen rakennekaava:



Amidi-välituote II

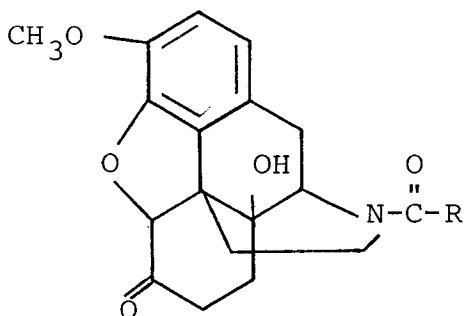
jossa R on hydrokarbyyliryhmä, jossa on enintään noin 6 hiiliatomia.

Oheisen keksinnön suositelluissa suoritusmuodoissa amidi-välituotteen II rakenteessa R:llä merkitty substituentti on tyydytetty ja voi sisältää enintään noin 6 hiiliatomia, mieluummin noin 3-6 hiiliatomia. R voi siten olla alkyyli, jossa on enintään noin 6 hiiliatomia, parhaiten 3- noin 6 hiiliatominen sykloalkyyli, esimerkiksi syklopropyyli, syklobutyyli ja syklobentsyyli; erityisesti syklobutyyli.

Kuviossa 2 on esitetty uusi synteesitie, joka on kehitetty nalbufiinin ja nalbufiinityyppisten yhdisteiden valmistamiseksi oksikodonista. Tähän tiehen liittyy uusien amidi-välituotteiden II valmistaminen. Tässä uudessa synteesissä muunnetaan oksikodoni ensin CNBr ja rikkihapon läsnäollessa noroksikodoniksi, joka vuorostaan asyloidaan ensimmäiseksi amidi-välituotteeksi (amidi-välituote I, kuviossa 2). Sen jälkeen tämä ensimmäinen amidi-välituote, jota ei tarvitse eristää, demetyloidaan toiseksi amidi-välituotteeksi (amidi-välituote II, kuviossa 2), joka voidaan eristää ja pelkistää nalbufiini-tuotteeksi tai nalbufiini-tyyppiseksi yhdisteiksi. Pääasiallinen poikkeama aikaisemmista nalbufiinin ja nalbufiinityyppisten yhdisteiden valmistuskaavioista on juuri tämä amidi-välituotteiden I demetylointi amidi-välituotteiksi II. Amidi-välituotteet II ovat uusia yhdisteitä. Käyttämällä tätä uutta synteesitietä, johon liittyvät uudet oheisen keksinnön mukaiset amidi-välituotteet, voidaan valmistaa nalbufiinia ja nalbufiinityyppisiä yhdisteitä paremmilla saannoilla lievemmissä reaktio-oloissa ja lyhyemmällä reaktioajoilla verrattuna tunnettuihin

synteesitapoihin, kuten kuviossa 1 esitettyyn tapaan.

Tässä uudessa demetylointi menetelmässä poistetaan metyyliiryhmä ensimmäisen amidi-välituotteen (amidi-välituote I), jolla on seuraava rakennekaava



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellisessä amidi-välituotteen II rakennekaavassa, metoksisubstituentista saattamalla amidi-välituote I reagoimaan demetylointiaineen kanssa sopivissa olosuhteissa, jolloin muodostuu amidi-välituotetta II. Reaktio suoritetaan demetylointiolosuhteissa, jotka voivat olla lieviä, ja reaktio voi tapahtua esimerkiksi lämpötiloissa noin 0-40°C.

Amidi-välituotteen II eristäminen on yksinkertaista ja suoraviivaista. Se voidaan toteuttaa yksinkertaisella saostamisella tarvitsematta poistaa lähtöainetta (eettereitä) millään muulla uutolla. Tämä yksinkertainen erotustapa eroaa selvästi tämän yleistyyppin muiden fenolipitoisten yhdisteiden erottamisesta vastaavista eetteröistä. Morfiinityyppisen tuotteen kokonaissaanto oksikodoni-lähtöaineesta voi olla jopa noin 40 % tai enemmän, mikä on parannus verrattuna edellä ja kuviossa 1 kuvattuun oksidoni-oksimorfonityyppiseen menetelmään.

Amidi-välituotteiden II valmistuksessa käytetään sopivaa ainetta esimerkiksi booriyhdistettä, demetyloiva määrä. Tämä aine kykenee demetyloimaan metoksiryhmän, mutta ei kykene muodostamaan useita ei-toivottuja sivutuotteita. Booriyhdisteisiin kuuluvat boorihalogenidit kuten booritribromidi, booritrikloridi tai tällaisten halogenidien reaktiotuotteet alkoholien kanssa, so. alkoholien kanssa, jotka sisältävät 1-10 hiiliatomia, mielummin alempien alkoholien kanssa, jotka sisältävät 1-6 hiiliatomia, esimerkiksi metanoli, propanoli, butanoli, heksanolin jne. kanssa. Suositeltu demetylointiaine on boo-

ritribromidi, joka jonkin verran aktiivisempi kuin esimerkiksi demetylointiaineena käytetty booritrikloridi. Demetylointiainetta voi olla mukana noin 2,5 - 8 moolia, mielummin noin 3,5 - 6,5 moolia, esimerkiksi noin 6 moolia demetylointiainetta per mooli amidi-väli-
 tuotetta I. Mitään merkittävää etua ei saavuteta käyttämällä jonkin verran suurempaa määrää kuin noin 8 moolia. Alle noin 2,5 moolin käyttö voi johtaa epätäydelliseen reaktioon.

Demetyloinnin olosuhteisiin kuuluvat sopivat reaktioajat, esimerkiksi noin 0,5 - 4 tuntia panosmenetelmissä ja reaktiolämpötilat, esimerkiksi noin 0 - 40°C, mielummin noin 15 - 25°C. Reaktiomediumin lämpötila, johon demetylointiaine voidaan lisätä, voi olla noin -25 - + 20°C, mielummin noin + 10 - + 20°C. Amidi-väli-
 tuotteen I ja demetylointiaineen yhdistämisen jälkeen voi reaktiolämpötila nostaa reaktiomediumin lämpötilaa, vaikkakin liiallisen lämpötilan nousun estämiseksi voidaan lämpötilaa säätää. Korkeammat reaktiomediumin lämpötilat voivat johtaa alhaisempiin amidi-väli-
 tuotteen II saantoihin. Tässä suhteessa voi olla edullista käyttää reaktiomediumissa oleellisesti inertejä liuotinta, joka ei reagoi demetylointiaineen kanssa, esimerkiksi klooribentseeniä. Demetylointiaine voidaan lisätä liuottimeen ja liuos yhdistää amidi-väli-
 tuotteen I kanssa. Demetylointiaine ja liuotin voidaan vaihtoehtoisesti lisätä erikseen reaktiomediumiin. Amidi-väli-
 tuote I voidaan esimerkiksi yksinkertaisesti sekoittaa demetylointiaineen kanssa.

Amidi-väli-
 tuotteen II talteenotto voidaan suorittaa yksinkertaisella saostamisella, jolloin lähtöaineiden poistamiseksi ei ole tarpeen suorittaa mitään uuttoa. Tämä on oheisen keksinnön selvä etu verrattuna muihin menetelmiin, joilla valmistetaan nalbufiinia ja nalbufiinityyppejä yhdisteitä. Oheisen keksinnön mukaisella menetelmällä voivat siten nalbufiinin ja nalbufiinityyppeiden saannot oksikodonista olla noin 40 % tai enemmän verrattuna tällä hetkellä käytettävissä olevien menetelmien 34 %:iin tai alle.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Kaikki osat ovat paino-osia ellei toisin ole mainittu.

Esimerkki 1Amidi-välituotteen I valmistaminen

200 ml vedetöntä tetrahydrofuraania, (THF) ja 6,5 g etyyliklooriformattia lisätään 500 ml:an pulloon. Seos jäädytetään 5°C:een. Tähän pulloon lisätään hitaasti seos, joka sisältää 6 g syklobutaanikarboksyylihappoa, 8,5 ml trietyyliamiinia ja 50 ml tetrahydrofuraania. Lämpötilan ei tulisi nousta tämän lisäyksen aikana yli 10°C:een. Seoksen annetaan lämmetä 20-25°C:een 1-2 tunnin aikana samalla sekoittaen. Trietyyliamiinisuolo erotetaan suodattamalla ja liuokseen lisätään 14 g noroksikodonia ja 1,5 ml trietyyliamiinia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1-2 tuntia. THF haihdutetaan ja saatu tuote laimennetaan klooribentseenillä 200 ml:ksi.

Esimerkki 2Amidi-välituotteen I lohkaiseminen booritribromidilla

100 ml esimerkissä 1 valmistettua amidi-välituotteen I liuosta lisätään 500 ml:an pulloon ja jäädytetään 10-15°C:een. Seos, joka sisältää 100 ml klooribentseeniä ja 6-11 ml BBr_3 :a, lisätään pulloon hitaasti siten, että seoksen lämpötila ei nouse yli 20°C:een. BBr_3 :n moolisuhde amidi-välituotteen I voi pullossa olla välillä noin 2,8 - 5,1 : 1. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia 20-25°C:ssa ja reaktio sammutetaan lisäämällä seos 300 ml:aan jäävettä. Kiinteä aine erotetaan suodattamalla, pestään klooribentseenillä ja ilma-kuivataan. Sen jälkeen kiinteä aine lietetään metanoliin, suodatetaan, pestään uudelleen metanolilla ja kuivataan. Talteen otettu kiinteä aine painaa 4,4 - 4,9 g eli saanto on 51-57 % laskettuna noroksikodonista.

Esimerkki 3Amidi-välituotteen I lohkaiseminen booritrikloridilla

100 ml esimerkissä 1 valmistettua amidi-välituotteen I liuosta lisätään 500 ml:an pulloon ja jäädytetään 10-15°C:een. Samalla kun tätä liuosta jäädytetään valmistetaan booritrikloridi-liuos johtamalla booritrikloridi-kaasua 100 ml:aan klooribentseeniä. Näin muodostettu booritrikloridi-liuos lisätään esimerkin 1 mukaisesti jäädytettyyn

liuokseen pitämällä lämpötila alle 20°C :een. BCl_3 :n moolisuhde amidi- välituotteeseen I on pullossa noin 7,7 : 1. Reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$:ssa ja reaktio sammutetaan 300 ml:lla jäävettä. Kiinteä aine erotetaan suodattamalla, pestään klooribentseenillä ja ilma- kuivataan. Sen jälkeen tämä kiinteä aine lietetään metanoliin, suoda- tetaan, pestään uudelleen metanolilla ja kuivataan. Talteenotettu kiinteä aine painaa 3,6 - 4,0 g eli saanto on 42-47 % laskettuna nor- oksikodonista.

Esimerkit 4-19

Lämpötilan, konsentraation ja reaktioajan muutokset

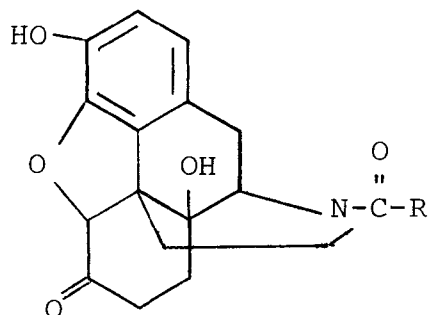
Taulukossa 1 on esitetty lisäajoja, jotka suoritettiin käyttämällä samanlaisia menetelmiä kuin mitä esitettiin esimerkeissä 2 ja 3. Näissä esimerkeissä kuitenkin muutettiin taulukossa 1 esitetyllä ta- valla BBr_3 ja BCl_3 lisäyslämpötila, reaktiolämpötilaa lisäyksen jäl- keen, reaktioaikaa ja saantoa. Eräät tulokset, erityisesti aikaisem- missa ajoissa, eivät vastaa myöhemmin saavutettuja tuloksia. Näiden epäjohdonmukaisuuksien syitä ei täysin tiedetä, vaikkakin ne voidaan katsoa ainakin osaksi johtuvat aluksi esiintyneestä kokemuksen puut- teesta reaktion suorituksessa ja siitä, että aluksi eristetty aine ei ollut todellista uutetta. Kuten nähdään myöhemmissä ajoissa saa- tiin tuotetta hyvillä saannoilla.

Taulukko 1

Ajon n:o	BBr ₃ :n (BCl ₃ :n, jos mainittu) moolisuhde amidiin I	BBr ₃ :n (BCl ₃ :n) lisaäsläm- pötila seokseen	Reaktion lämpötila lisaäksen jälkeen	Reaktioaika BBr ₃ :n (BCl ₃ :n) li- säyksen jälkeen	Amidi II tuotteen saanto amidista I	Amidi II tuotteen saanto noroksiko- donista
4	3,6	6-20°C	27°C	4 h	1 %	--
5	3,6	15-24°C	27°C	3 h	n. 1 %	--
6	3,6	8-10°C	5-6°C	1 h	55 %	34 %
7	4	5- 9°C	4°C	1 h	35 %	21,7 %
8	2,6	8-12°C	27-30°C	4 h	39 %	24,2 %
9	2,96	6- 9°C	4-10°C	11 min	31 %	19,2 %
10	3,1	8-15°C	7°C	1 h 10 min	38,5 %	23,9 %
11	3,8 (BCl ₃)	6-11°C	10-12°C	4 h 55 min	1 %	--
12	6	0- -20°C	0-2°C	54 min	52 %	32 %
13	6	-16- -12°C	0°C	64 min	55 %	34 %
14	6	-24- -20°C	0°C	34 min	65 %	41 %
15	8	-18- -25°C	0°C	15 min	ei eristetty	55 %
16	8	+15- +17°C	20°C	30 min	ei eristetty	49 %
17	4	+15- +18°C	20°C	30 min	ei eristetty	50 %
18	2,6	+15- +18°C	20°C	30 min	ei eristetty	19 %
19	7,0	+10- +16°C	20°C	4 h	ei eristetty	42 %

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, jotka ovat hyödyllisiä valmistettaessa nalbufiinia ja nalbufiinityyppejä tuotteita, t u n n e t t u siitä, että näillä yhdisteillä on seuraava rakennekaava



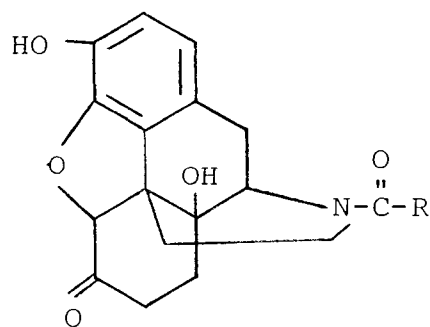
jossa R on hydrokarbyyli, jossa on enintään noin 6 hiiliatomia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että R on tyydytetty ja sisältää noin 3-6 hiiliatomia.

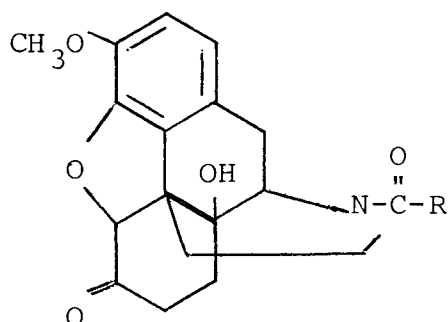
3. Patenttivaatimuksen 2 mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että R on valittu syklopropyylistä, syklobentyylistä ja syklobutyylisestä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R on syklobutyyli.

5. Menetelmä valmistaa amidiyhdisteitä, joilla on seuraava rakennekaava



jossa R on hydrokarbyyli, jossa on enintään noin 6 hiiliatomia, t u n n e t t u siitä, että ensimmäinen amidi, jolla on seuraava rakennekaava



jossa R on hydrokarbyyli jossa on enintään noin 6 hiiliatomia, saate-
taan reagoimaan demetyloivan määrän kanssa demetylointiaineena käyte-
tyn booriyhdisteen kanssa reaktiomediumissa demetyloivissa olosuhteis-
sa.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,
että demetylointiaineena käytetty booriyhdiste on valittu ryhmästä,
johon kuuluvat booritribromidi, booritrikloridi ja tällaisten haloge-
nidien reaktiotuotteet alemman alkoholin kanssa, ja että sitä käyte-
tään niin paljon että saadaan noin 2,5 - noin 8 moolia booriyhdistettä
per mooli mainittua ensimmäistä amidiyhdistettä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,
että booriyhdiste on booritribromidi tai booritrikloridi.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,
että demetyloivissa olosuhteissa lämpötilat ovat noin 0- noin 40°C.

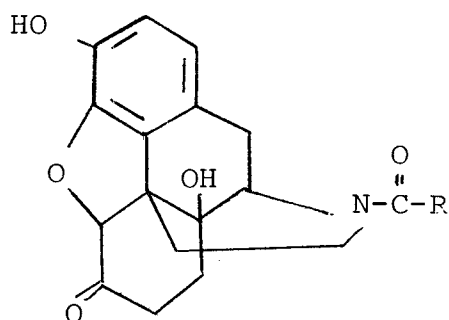
9. Patenttivaatimusten 5, 6, 7 tai 8 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R on tyydytetty ja sisältää noin 3-6 hiiliatomia.

10. Patenttivaatimusten 5, 6, 7 tai 8 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R on valittu ryhmästä, johon kuuluvat syklopropyyli,
syklobutyyli ja syklopentyyli.

11. Patenttivaatimusten 5, 6, 7 tai 8 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R on syklobutyyli.

Patentkrav

1. Föreningar, som är nyttiga vid framställning av nalbufin och nalbufinartade produkter, k ä n n e t e c k n a d därav, att dessa föreningar har följande strukturformel



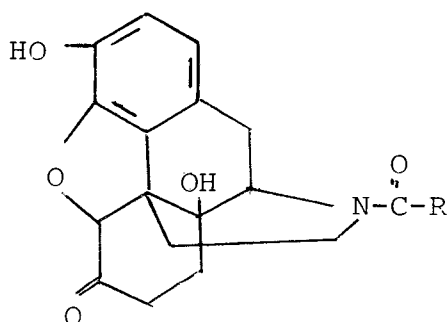
där R är hydrokarbyl med högst cirka 6 kolatomer.

2. Föreningar enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R är mättad och innehåller cirka 3 - 6 kolatomer.

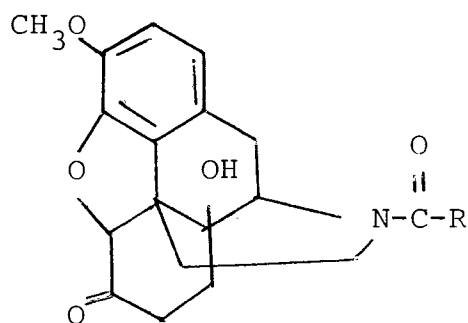
3. Föreningar enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att R är vald bland cyclopropyl, cyklopentyl och cyclobutyl.

4. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att R är cyclobutyl.

5. Förfarande för framställning av amidföreningar med följande strukturformel



där R är hydrokarbyl, var är högst cirka 6 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att en första amid med följande strukturformel



där R är hydrokarbyl med högst cirka 6 kolatomer, omsättes med en demetylerande mängd som demetyleringsmedel använd borförening i ett reaktionsmedium under demetylerande förhållanden.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att den som demetyleringsmedel använda borföreningen är vald ur gruppen bestående av borttribromid, bortriklorid och reaktionsprodukter av sådana halogenider med lägre alkohol, och att det används så mycket att cirka 2,5 - cirka 8 mol borföreningar per mol av den nämnda första amidföreningen erhålles.

7. Förfarandet enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att borförening är borttribromid eller bortriklorid.

8. Förfarande enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a t därav att i demetylerande förhållande temperaturer är cirka 0 - cirka 40°C.

9. Förfarande enligt patentkraven 5, 6, 7 och 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är mättad och innehåller cirka 3 - 6 kolatomer.

10. Förfarandet enligt patentkraven 5, 6, 7 eller 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är vald ur gruppen bestående av cyklopropyl, cyklobutyl och cyklopentyl.

11. Förfarandet enligt patentkraven 5, 6, 7 eller 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är cyklobutyl.

28. 8. 1980

FIG I

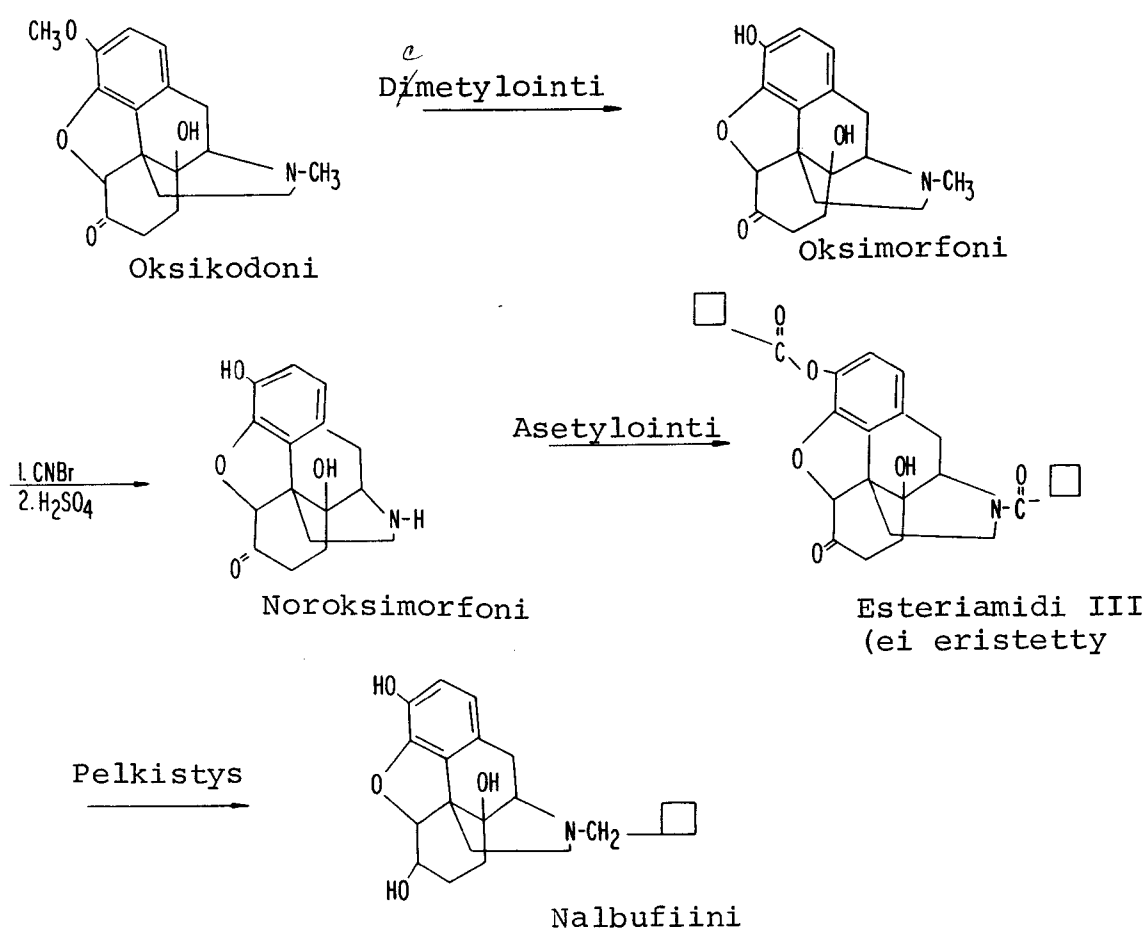
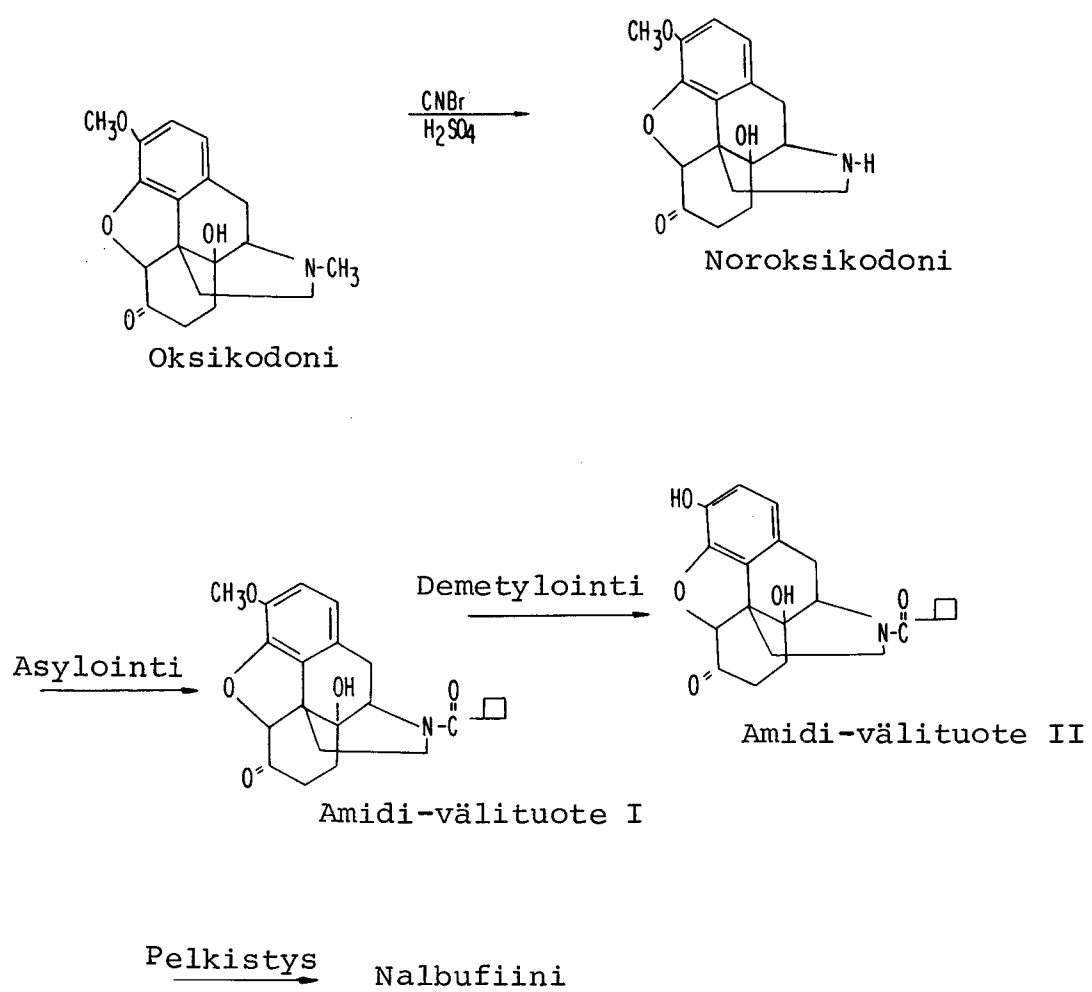


FIG 2



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA P 3249616 (260-285)

KANADA P 913077 (260-238.64)

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

28.12.82
Lea Tihonen

Allekirjoitus