

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 875130 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 875130

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D221/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.11.1987

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.11.1987

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 22.05.1988

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

21.11.1986 DE P_3639855.1

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sandoz AG**, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Mahaim, Cyril**, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

2 • **Papageorgiou, Christos**, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

3 • **Petcher, Trevor James**, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

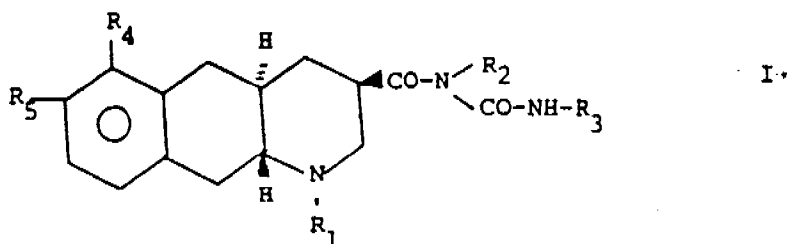
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia benzokinoliineja.

Nya benzokinoliner.

MENETELMÄ UUSIEN BENTSO[G]KINOLIINIEN VALMISTAMISEKSI

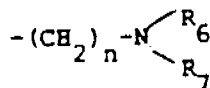
Keksinnön kohteena on menetelmä farmaseuttisesti käytettävän kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,



jossa

15 R_1 on 1 - 4 C-atomia käsittävä alkyyli, allyyli tai 2-propinyyli; yksi ryhmistä R_2 ja R_3 on 1 - 4 C-atomia käsittävä alkyyli ja toinen näistä ryhmistä R_2 ja R_3 on ryhmä, jolla on kaava

20



jossa

25 R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta CH_3 tai C_2H_5 ; n on 2, 3 tai 4;

R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, hydroksi tai metoksi ehdolla, että ne eivät voi olla samanaikaisesti vety;

30 vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa, (3R,4aR,10aR) tai (3S,4aS,10aS)-optisessa isomeerimuodossa tai näiden isomeerien seoksen muodossa.

Yllä olevassa kaavassa, kuin myös seuraavassa selityksessä ja patenttivaatimuksissa, oktahydrobentso[g]kinoliinien kaavat eivät kata ainoastaan yhtä
35 esitettyä stereoisomeeriä, vaan ne kattavat myös niiden optiset antipodit ja optisten isomeerien seokset, esim.

rasemaatit.

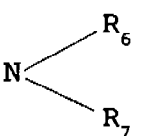
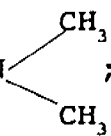
Edullisia optisia isomeereja ovat (3R,4aR1,-10aR)-isomeerit.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa. Vapaat emäsmuodot voidaan muuntaa konventionaaliseen tapaan niiden happoadditiosuolamuodoksi, ja päinvastoin. Siten kaavan I mukaiset yhdisteet voivat muodostaa happoadditiosuolamuotoja, esim. epäorgaanisten happojen kanssa, kuten suolahapon, tai orgaanisten happojen kanssa, kuten maleiinihapon.

Kaavassa I seuraavat yksittäiset määrittelyt tai niiden kombinaatiot ovat edullisia:

R_1 on n-propyyli tai allyyli;

15

R_2 on $-(CH_2)_n-N$  , erityisesti $-(CH_2)_3-N$  ;

20 R_3 on alkyyli, erityisesti etyyli;

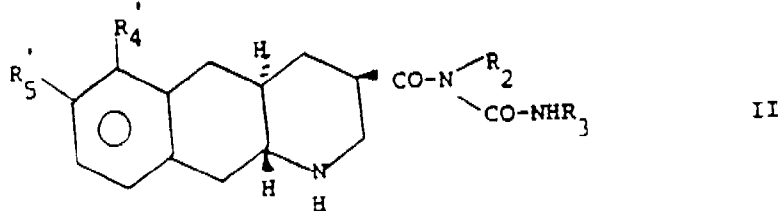
R_4 on OH tai OCH_3 ;

R_5 on vety.

Esillä oleva keksintö tuo esiin menetelmän kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa menetelmässä

25 (a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety tai metoksi, ehdolla, että ne eivät voi olla samanaikaisesti vety, kaavan II mukainen yhdiste,

30



35 jossa R'_4 ja/tai R'_5 on metoksi, N-alkyloidaan asemastaan 1; tai

(b) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_4 ja R_5 ovat

toisistaan riippumatta vety tai hydroksi, ehdolla, että ne eivät voi olla samanaikaisesti vety, valmistamiseksi kaavan I mukaiselle yhdisteelle, jossa R_4 ja/tai R_5 on metoksi, suoritetaan eetterin lohkaus;

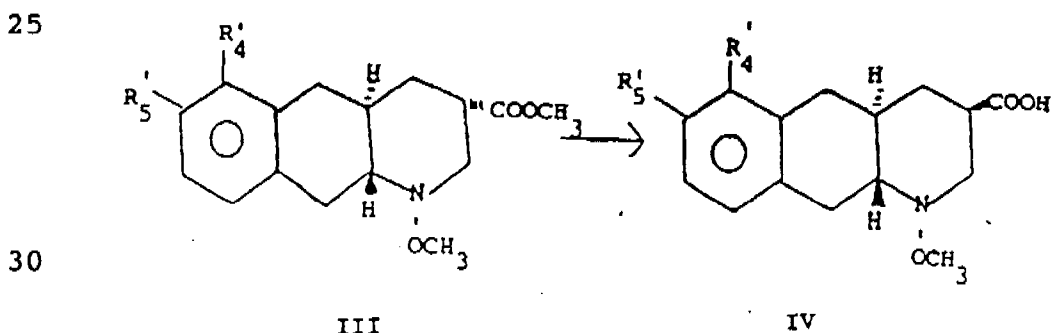
5 ja kaavan I mukainen yhdiste eristetään vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa.

Menetelmä (a) voidaan suorittaa N-alkylaatiomenetelmälle konventionaaliseen tapaan. Se voidaan toteuttaa, esim. kaavan R_1Z , jossa Z on lohkeava ryhmä, mukaisen yhdisteen reaktiolla. Z tarkoittaa edullisesti Cl, Br, I tai orgaanisen sulfonihapon happoryhmää, esim. metaanisulfonyyliksi tai p-toksyyyliksi. Reaktio suoritetaan edullisesti happoa sitovan aineen, esim. Na_2CO_3 tai orgaanisen emäksen läsnäollessa.

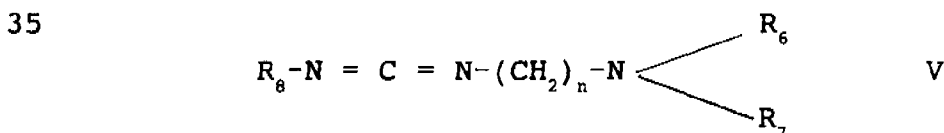
15 Menetelmän (b) eetterin lohkeaminen voidaan toteuttaa konventionaaliseen tapaan, esim. käyttäen edellä mainittujen happojen reaktiivisia johdannaisia, edullisesti happohalideja tai happoanhydrideja.

Kaavan II lähtöaineet voidaan valmistaa esim.
20 seuraavasti:

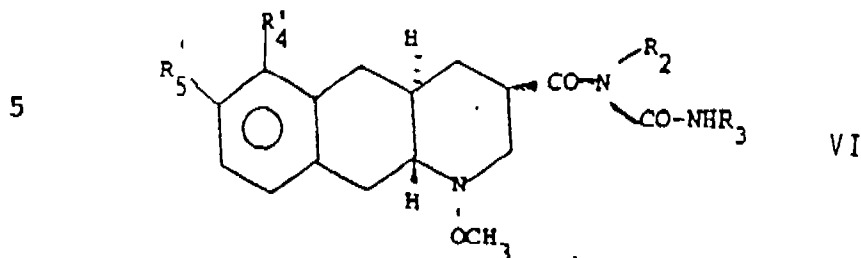
(1) kaavan III mukainen yhdiste isomeroidaan emäksisessä väliaineessa samanaikaisesti esteriryhmän hydrolyysin karboksyyli ryhmäksi kanssa kaavan IV mukaisen yhdisteen muodostamiseksi:



(2) kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan V mukaisen karbodi-imidin,



jossa R_8 on 1 - 4 C-atomia käsittävä alkyylili, kanssa kaavan VI mukaisen yhdisteen muodostamiseksi

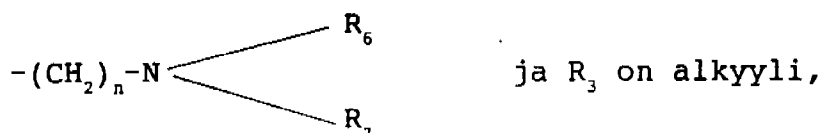


10 Tämä menetelmä voidaan toteuttaa käyttäen menetelmiä, jotka ovat yleisesti tunnettuja ureidien valmistuksesta karboksyylihapoista ja karbodi-imideistä.

On edullista antaa IV ja V mukaisten yhdisteiden reagoita keskenään muutamia tunteja refluksoituen inertissä liuottimessa, esim. tetrahydrofuraanissa. Tarvittaessa voidaan lisätä orgaanista emästä, kuten N-etyyli-di-isopropyyliamiinia. Tässä reaktiossa voi muodostua molempia kaavan VI mukaisia yhdisteitä, sellaisia joissa R_2 on

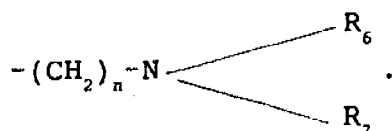
15

20



25

sekä sellaisia, joissa R_2 on alkyylili ja R_3 on



30

Nämä kaksi yhdistettä voidaan erottaa toisistaan koventionaaliseen tapaan, esim. valikoivalla ki-teytyksellä tai kromatografisesti.

(3) Kaavan VI mukaisen yhdisteen OCH_3 -ryhmä asemassa 1 lohkaistaan kaavan II mukaisen yhdisteen tuottamiseksi.

5

Tämä lohkaaisu voidaan edullisesti suorittaa

pelkistyksellä, esim. käyttäen sinkkiä ja etikkahappoa.

Kaavan II, IV, V ja VI mukaiset yhdisteet ovat uusia ja muodostavat per se osan keksintöä.

5 Siten, mikäli jonkin tietyn yhdisteen valmistusta ei ole erityisesti kuvattu, esim. kaavan III mukaiset yhdisteet, tämä on tunnettu tai voidaan valmistaa konventionaaliseen tapaan tai analogiseen tapaan kirjallisuudessa kuvattujen menetelmien kanssa tai esimerkeissä kuvattujen menetelmien kanssa.

10 Yksittäiset optiset isomeerit voidaan valmistaa puhtaista optisesti aktiivisista lähtöaineista, esim. kaavan III mukaisesta optisesti aktiivisesta yhdisteestä.

15 Raseemiset seokset voidaan erottaa yksittäisiksi optisiksi isomeereiksi, esim. käyttäen optisesti aktiivisia yhdisteitä kuljettavia kromatografisia kantajia.

Seuraavissa esimerkeissä kaikki lämpötilat on annettu Celsius-asteina ja ovat korjaamattomia.

20 Seuraavissa esimerkeissä rasemaatit on karakterisoitu α/β systeemin mukaisella nimellä (esim. 3 β , 4 $\alpha\alpha$, 10 $\alpha\beta$), jota seuraa merkintä (rasemaatti).

25 Esimerkki 1: 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-(1-allyyli-6-metoksi-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,5,10,10 $\alpha\beta$ -oktahydrobentso[g]-kinoliini-3 β -karbonyyli)urea (rasemaatti)

30 900 mg 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-6-metoksi-1,2,3,4,4 $\alpha\alpha$,5,10,10 $\alpha\beta$ -oktahydrobentso[g]-kinoliini-3 β -karbonyyli)urea (rasemaatti) liuotetaan 9 ml dimetyyliformamidiin, sitten joukkoon lisätään 430 mg Na₂CO₃ ja 0,18 ml allyylibromidia ja sekoitetaan 6 h ajan huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos

kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla.

Kuivauksen ja haihdutuksen jälkeen saadaan
otsikon yhdiste ruskeana hartsina. Tämä liuotetaan
pieneen määrään CH_2Cl_2 ja flash-kromatografoidaan emäk-
sisellä silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 + 0.5 % CH_3OH +
5 % ammoniakiliuoksella (25 %). Saatu otsikon yhdisteen
dihydrokloridi sulaa 185° (vaahdoten).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti.

a) 1-metoksi-3 β -karboksi-6-metoksi-1,2,3,4,4a α ,5,10,-
10 10a β -oktahydrobentso[g]kinoliini (rasemaatti)

2.0 g 1-metoksi-3 α -metoksikarbonyyli-6-metoksi-
1,2,3,4,4a α ,5,10,10a β -oktahydrobentso[g]kinoliini (rase-
maatti), 40 ml etanolia, 5 ml vettä ja 2.9 g KOH sekoit-
tetaan keskenään ja refluksoidaan yön yli. Aamulla seos
konsentroidaan, kaadetaan 2N HCl ja saostunut valkoinen
15 kiintoaine suodatetaan imulla. Otsikon yhdisteen sp.
n. 215°C .

b) 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-(1-metoksi-
6-metoksi-1,2,3,4,4a α ,5,10,10a β -oktahydrobentso[g]kino-
20 liini-3 β -karbonyyli)-urea (rasemaatti)

500 mg vaiheen a) lopputuotetta, 323 mg N-
etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbodi-imidiä,
0.36 ml N-etyylidi-isopropyyliamiinia ja 10 ml tetrahydro-
furaania sekoitetaan keskenään ja keitetään yön yli
25 argon-atmosfäärissä. Aamulla seos konsentroidaan haih-
duttamalla. Väritön hartsimainen jäännös liuotetaan
 CH_2Cl_2 ja sitä sekoitetaan kahdesti 2N NaOH. Tämän
jälkeen CH_2Cl_2 -liuosta ravistellaan kahdesti 2N HCl
kanssa. Hapan faasi tehdään alkaliseksi väkevällä NaOH
30 ja uutetaan CH_2Cl_2 . Orgaaninen faasi kuivataan ja kon-
sentrroidaan haihduttamalla. Saatu jäännös on väritön
hartsi, joka liuotetaan pieneen määrään CH_2Cl_2 ja flash-
kromatografoidaan käyttäen CH_2Cl_2 + 4 % CH_3OH . Toisena
tuotteena saadaan isomeeriä 3-etyyli-1-(3-dimetyyli-
35 amino-propyyli)-3-(1-metoksi-6-metoksi-1,2,3,4,4a α ,5,-
10,10a β -oktahydrobentso[g]kinoliini-3 β -karbonyyli)ureaa.

c) 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-(6-metoksi-1,2,3,4,4aa,5,10,10aß-oktahydrobentso[g]kinoliini-3ß-karbonyyli)-urea (rasemaatti)

1.64 g vaiheen b) lopputuotetta suspendoidaan 20 ml etikkahappoon ja 10 veteen ja sitten lisätään 5.8 g sinkkipölyä pienissä erissä samalla sekoittaen huoneenlämpötilassa, jolloin havaitaan eksoterminen reaktio. Tämän lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan 6 h ajan huoneenlämpötilassa.

Seuraavaksi seos suodatetaan ja pestään vedellä ja etyyliasetaatilla. Suodos konsentroidaan, sekoitetaan NaHCO₃ liuoksen kanssa ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään kerran suolaliuoksella, kuivataan ja konsentroidaan. Saadaan otsikon yhdiste.

Esimerkki 2: 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-(1-propyyli-6-metoksi-1,2,3,4,4aa,5,10,10aß-oktahydrobentso[g]kinoliini-3ß-karbonyyli)-urea (rasemaatti)

Otsikon yhdiste valmistetaan analogisesti esimerkin 1 kanssa. Dihydrokloridin (vaahto) sp. n. 140 °C hajoten.

Esimerkki 3:

Esimerkin 1 otsikon mukaisen yhdisteen (3R,-4aR,10aR) optinen isomeeri saadaan vastaavasta (-)(2S,-4aR,10aR)-1-metoksi-3ß-karboksi-6-metoksi-1,2,3,4,4aa,-5,10,10aß-oktahydrobentso[g]kinoliinista.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä, vapaassa emäsmuodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodossa, on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia ja niitä voidaan tämän vuoksi käyttää terapiassa.

Erityisesti kaavan I mukaiset yhdisteet omaavat dopamiinergistä aktiivisuutta (dopamiinireseptoria stimuloivaa aktiivisuutta) ja prolaktiinin (PRL) erityistä inhiboivaa aktiivisuutta. Tämä aktiivisuus voidaan osoittaa esim. urosrottien basaali prolaktiinin erityksen

inhibitiona käyttäen E. Flückiger et al (Experientia 34, 1330, 1978) menetelmää. Tässä kokeessa yhdisteet ovat osoittautuneet aktiivisiksi annoksilla n. 0.005- n. 0.01 mg/kg s.c.

5 Lisäksi kun niitä annetaan peroraalisesti annoksina n. 0.03 - 0.5 mg/kg p.o., niin yhdisteillä on pitkäkestoinen aktiivisuus, esim. verrattuna bromokriptiiniin.

10 Esimerkin 1 yhdiste on edullinen rasemaattiyhdiste. 3R,4aR,10aR-isomeeri on edullinen isomeeri.

 Niiden PRL eritystä inhiboivan aktiivisuuden vuoksi kaavan I mukaisia yhdisteitä vapaassa emäsmuodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodossa voidaan käyttää prolaktiinin erityksen inhibiittoreina, esim. hoidettaessa sairauksia, joissa
15 halutaan PRL-tason alentumista, esim. hoidettaessa galactorrheaa, hoidettaessa PRL-liittyviä menstruaalisia häiriöitä, esim. amenorrheaa, estämään maidoneritystä, ja hoidettaessa miesten ja naisten hyperprolactineemista hypogonadismia, ja hoidettaessa prolaktinoomaa.
20 Dopaminergisestä aktiivisuudesta johtuen yhdisteet sopivat myös käytettäväksi Parkinsonin taudissa.

 Prolaktiinin eritystä inhiboiva aktiivisuus on edullinen indikaatio.

25 Indikoitu päiväannos on n. 0.5 - n. 10 mg sopivasti, annettuna kerran päivässä tai haluttaessa kerrasta aina 5 kertaan päivässä saakka.

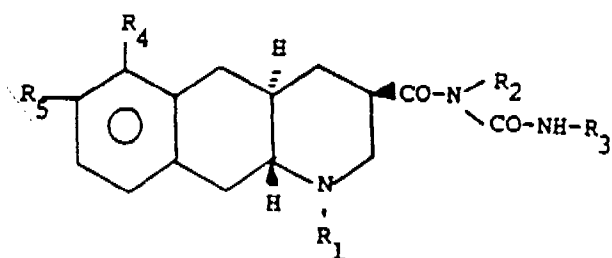
 Yksikköannokset voivat sisältää n. 0.5 - n. 50 mg. Kaavan I mukaiset yhdisteet vapaan emäksen muodossa
30 tai farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodossa voidaan antaa enteraalisesti (esim. tabletteina tai kapsleina) tai parenteraalisesti (esim. injektio-
liuoksena tai -suspensionana). Haluttaessa niitä voidaan käyttää myös hitaasti vapautuvassa muodossa.

35 Keksintö tuo esiin myös farmaseuttisia ainekokoomuksia, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä vapaassa emäsmuodossa tai farmaseuttisesti hyväk-

syttävän happoadditiosuolan muodossa yhdessä farmaseut-
tisen laimennusaineen tai tabletin kanssa. Nämä aine-
kokoomukset, esim. liuos tai tabletti, voidaan valmis-
taa konventionaalisilla menetelmillä, käyttäen konven-
5 tionaalisia adjuvantteja ja kantajia. Keksintö liittyy
myös kaavaan I mukaisiin yhdisteisiin vapaassa emäs-
muodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävän happoad-
ditiosuolan muodossa käytettäväksi terapiassa, erityi-
sesti käytettäväksi prolaktiini-inhibiittoreina ja
10 dopaminergisinä aineina, esim. mihin tahansa edellä
mainittuihin idikaatioihin.

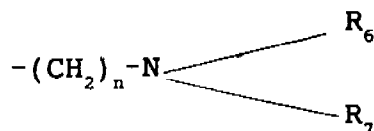
PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä farmaseuttisesti käytettävän
kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,



jossa

R_1 on 1 - 4 C-atomia käsittävä alkyyli, allyyli tai 2-propinyyli; yksi ryhmistä R_2 ja R_3 on 1 - 4 C-atomia käsittävä alkyyli ja toinen näistä ryhmistä R_2 ja R_3 on ryhmä, jolla on kaava



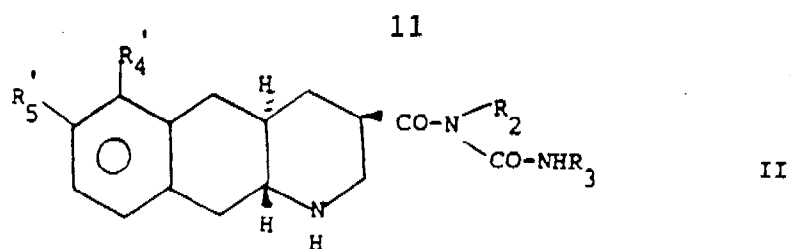
jossa

R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta CH_3 tai C_2H_5 ;
 n on 2, 3 tai 4;

R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety, hydroksi tai metoksi ehdolla, että ne eivät voi olla samanaikaisesti vety;

vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa, (3R,4aR,10aR) tai (3S,4aS,10aS)-optisessa isomeerimuodossa tai näiden isomeerien seoksen muodossa; tunnettu siitä, että

(a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety tai metoksi ehdolla, että ne eivät voi olla samanaikaisesti vety, kaavan II mukainen yhdiste,



5

jossa R'_4 ja/tai R'_5 on metoksi, N-alkyloidaan asemastaan 1; tai

(b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety tai hydroksi ehdolla, että ne eivät voi olla samanaikaisesti vety, suoritetaan kaavan I mukaiselle yhdisteella, jossa R_4 ja/tai R_5 on metoksi, eetterin lohkaus; ja kaavan I mukainen yhdiste eristetään vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa; (3R,4aR,10aR) tai (3S,4aS,10aS)-optisen isomeerin muodossa tai näiden isomeerien seoksen muodossa.

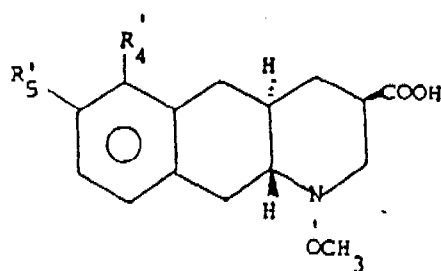
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan I mukainen yhdiste eristetään vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa, yksittäisen isomeerin muodossa, vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan I mukainen yhdiste eristetään 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-(1-allyyli-6-metoksi-1,2,3,4,4a α ,5,10,10a β -oktahydrobentso[g]-kinoliniini-3 β -karbonyyli)urea vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan I mukainen yhdiste eristetään (3R,4aR,10aR)-isomeerin muodossa.

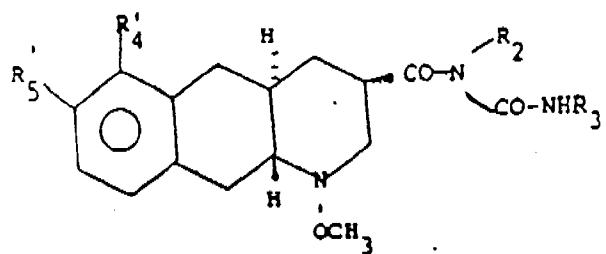
5. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan II mukainen yhdiste tai kaavan IV mukainen yhdiste

35



IV

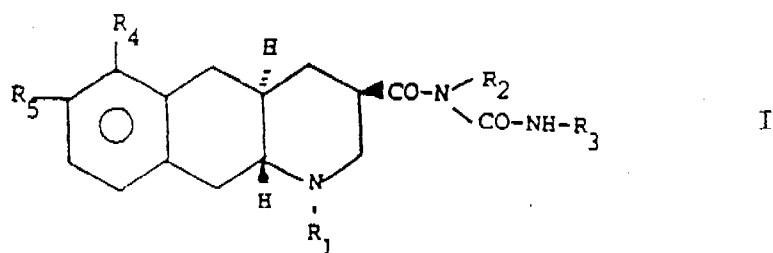
tai kaavan VI mukainen yhdiste



VI

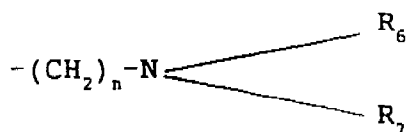
PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av en farmaceutiskt användbar förening enligt formel I,



vari

R_1 är en alkyl med 1 - 4 C-atomer, allyl eller 2-propinyl; en av grupperna R_2 och R_3 är en alkyl med 1 - 4 C-atomer och den andra av dessa grupper R_2 och R_3 är en grupp, med formeln



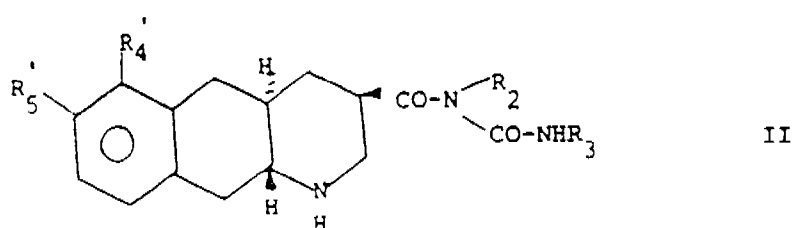
vari R_6 och R_7 oberoende av varandra är CH_3 eller C_2H_5 ; n är 2, 3 eller 4;

R_4 och R_5 är oberoende av varandra väte, hydroxi eller metoxi på det villkor, att de båda inte samtidigt kan vara väte;

i fri basform eller i form av ett syraadditionssalt, i form av en (3R,4aR,10aR) eller (3S,4aS,10aS)-optisk isomer eller såsom en blandning av dessa isomerer;

k ä n n e t e c k n a t därav, att

(a) för framställning av föreningen enligt formel I, vari R_4 och R_5 oberoende av varandra är väte eller metoxi på villkor att de båda inte samtidigt kan vara väte, en förening enligt formel II,



5

vari R_4' och R_5' är metoxi N-alkyleras i position 1; eller

(b) för framställning av en förening enligt formel I, vari R_4 och R_5 oberoende av varandra är väte eller hydroxi på villkor, att de inte samtidigt kan vara väte, på en förening enligt formel I, vari R_4 och/eller R_5 är metoxi, utförs en eterspjäлкning;

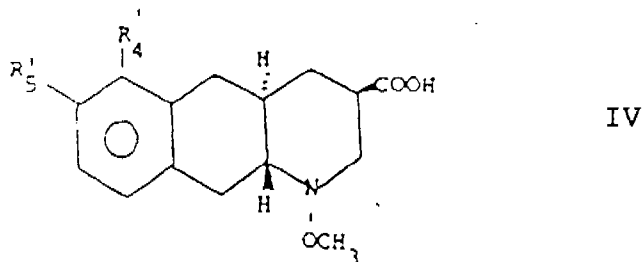
och föreningen enligt formel I isoleras i fri basform eller såsom ett syraadditionssalt; i form av en (3R,4aR,10aR) eller (3S,4aS,10aS)-optisk isomer eller i form av en blandning av dessa isomerer.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening enligt formel I isoleras i fri basform eller såsom ett syraadditionssalt, såsom en enskild isomer, i fri basform eller såsom ett syraadditionssalt.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-3-(1-allyl-6-metoxi-1,2,3,4,4a α ,5,10,10a β -oktahydrobenzo[g]-kinolin-3 β -karbonyl)urea enligt formel I isoleras i fri basform eller i form av ett syraadditionssalt.

4. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening enligt formel I isoleras i form av en (3R,4aR,10aR)-isomer

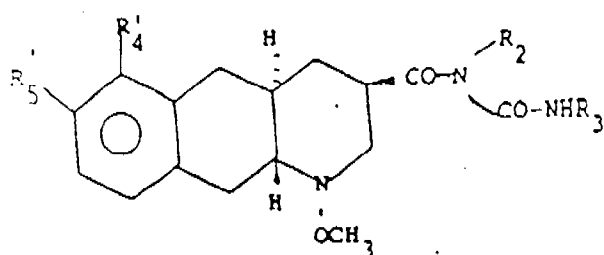
5. En i patentkrav 1 definierad förening enligt formel II eller en förening enligt formel IV



35

eller en förening enlligt formel VI

5



VI

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI P 78908 (107D 221/08)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

30.5.92 Oleee Ch. Halelson-Spöör
Allekirjoitus