

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 860098 A7**

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

(21)	Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application	860098
(51)	Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC ⁴) C07D295/04	
(22)	Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date	09.01.1986
(23)	Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date	09.01.1986
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public	12.07.1986
(43)	Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date	12.06.2019
(32) (33) (31)	Etuoikeus - Prioritet - Priority	
	11.01.1985 JP 3,696/85	

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Kanebo Ltd., 17-4, Sumida 5-chome Sumida-ku, Tokyo, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ohtaka, Hiroshi, Osaka-fu, JAPAN, (JP)
2 • Kanazawa, Toshiro, Osaka-fu, JAPAN, (JP)
3 • Ito, Keizo, Osaka-fu, JAPAN, (JP)
4 • Tsukamoto, Goro, Osaka-fu, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

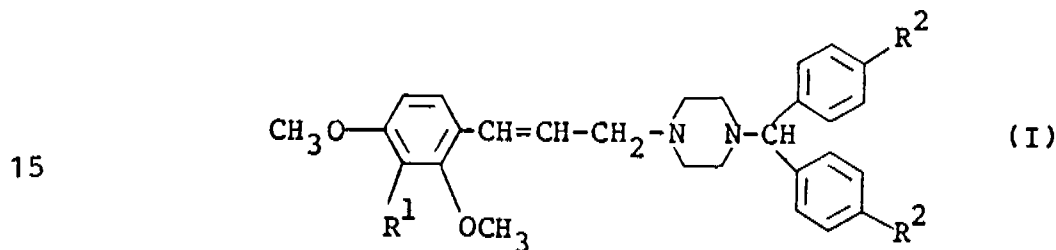
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia piperatsiinijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja farmaseuttiset koostumukset, jatkasisältävät näitä yhdisteitä.

Nya piperazinderivat, förfarande för deras framställning och farmaceutiska kompositioner som innehåller desföreningar som aktiv ingrediens.

Uusia piperatsiinijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät näitä yhdisteitä

- 5 Tämä keksintö koskee uusia piperatsiinijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät vaikuttavana aineosana mainittuja piperatsiinijohdannaisia. Tarkemmin määriteltynä tämä keksintö koskee 1-bentshydryyli-4-kinnamyylipiperat-
10 siinijohdannaista, joka vastaa seuraavaa kaavaa I,



- jossa R¹ tarkoittaa vetyatomia tai metoksiyhmää ja R₂
20 vety- tai fluoriatomia, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa sekä ihmisten aivoverisuonisairauksien hoitoon soveltuvaa ainetta, joka sisältää vaikuttavana aineosana edellä mainittua yhdistettä.

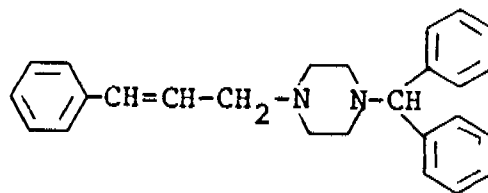
- Aivoverisuonisairaudet voidaan ryhmitellä karkeasti
25 intrakraniaalisiin (kallonsisäisiin) verenvuotoihin, joista ovat esimerkkejä aivojen sisäinen verenvuoto ja subaraknoidaalinen (lukinkalvon alainen) verenvuoto, aivoinfarkteihin, joista ovat esimerkkejä aivoverisuonitukos ja aivo-
veritulppa, ohimenevään iskemiakohtaukseen ja korkeaan
30 verenpaineeseen liittyvään enkefalopatiaan.

- Näissä sairauksissa aivojen sisällä tapahtuu verenvuodon, verisuonitukoksen, veritulpan jne. johdosta aivojen peruskudoksen verenkiertohäiriö, joka johtaa neuro-naalisen aktiivisuuden energialähteenä toimivan glukoosin
35 tai hapen puutteeseen. Tästä on seurauksena toiminnallisia ja elimellisiä häiriöitä iskeemisellä alueella. Niinpä

lääkkeet, jotka lisäävät glukoosin ja hapen määrää iskeemisellä alueella lisäämällä aivoverenkiertoa, ovat tehokkaita näiden sairauksien hoidossa ja ehkäisyssä.

Aikaisemmin on käytetty kliinisesti monenlaisia lääkeaineita, kuten ^ksinnaritsiinia, näiden aivoverisuonisairauksien ja niitä seuranneiden komplikaatioiden hoitoon, uusiutumisen estämiseen, niiden jälkivaikutusten parantamiseen jne.

10

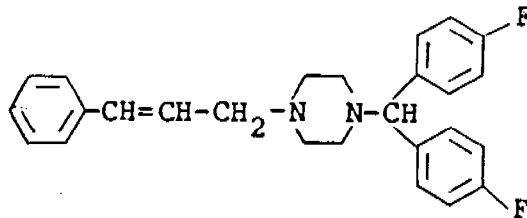


^k
(Sinnaritsiini)

15

F1 52929 BE-patenttijulkaisu 556 971 ja DE-hakemusjulkaisu 1 929 330 käsittelevät ^ksinnaritsiinia vastaavia yhdisteitä, jotka sisältävät fenyyliryhmissä erilaisia monosubstituentteja, ja niiden käyttöä allergiasairauksien ja verenkierroelimistön sairauksien hoitoon. Erityisesti yhdistettä, joka vastaa seuraavaa kaavaa ja jonka yleisesti käytetty nimi on "flunaritsiini", käytetään dihydrokloridisuolanaan kliinisesti aivoverisuonitautilääkkeenä, jolla on parempi vaikutus ja kestävyys kuin sinnaritsiinilla.

25



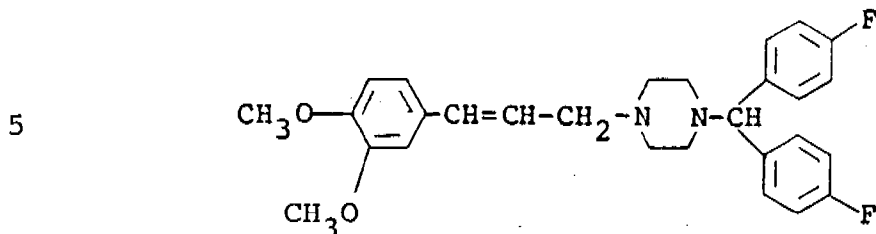
30

(Flunaritsiini)

EP-hakemusjulkaisu 152 799A, joka hakemus on jätetty tämän patenttihakemuksen prioriteettipäivämäärän jälkeen, käsittelee 1-^b[bis(4-fluorifenyyl)metyyli]-4-(3,4-dimetoksinnamyyli)piperatsiinia, joka vastaa seuraavaa

35

kaavaa, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

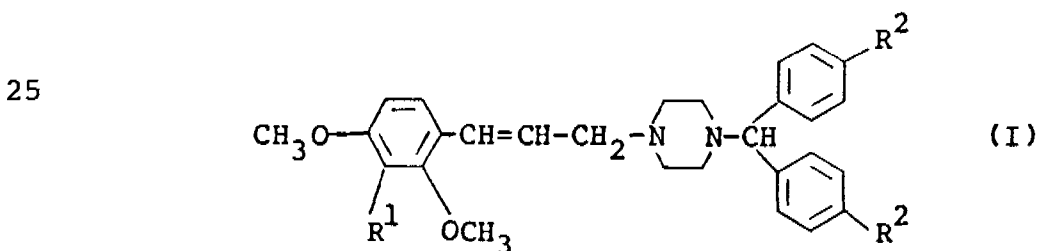


10 Tämän keksinnön päämääränä on tarjota uusi 1-bentshydriyli-4-kinnamyylipiperatsiinijohdannainen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Tämän keksinnön toisena päämääränä on tarjota uusi 1-bentshydriyli-4-kinnamyylipiperatsiinijohdannainen tai
15 sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola, jolla on aivoverisuonisairaustiloja parantava vaikutus.

Lisäksi tämän keksinnön päämääränä on vielä tarjota menetelmä uuden 1-bentshydriyli-4-kinnamyylipiperatsiinijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happo-
20 additiosuolan parantamiseksi.

Nämä keksinnön päämäärät ja edut saavutetaan keksinnön mukaisesti seuraavaa kaavaa I,



30 jossa R¹ tarkoittaa vetyatomia tai metoksiyhmää ja R² vety- tai fluoriatomia, vastaavan 1-bentshydriyli-4-kinnamyylipiperatsiinijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan avulla.

35 Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat nimenomaan seuraavat neljä yhdistettä ja niiden farmaseuttisesti

hyväksyttävät happoadditiosuolat. Haptoadditiosuoloihin kuuluvat esimerkiksi yhdisteiden epäorgaanisten happojen, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon ja rikkihapon, ja orgaanisten happojen, kuten maleiini-, fumaari-, meri-
5 pihka- ja sitruunahapon, kanssa muodostamat suolat.

1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]-4-(2,3,4-tri-
metoksikinnamyli)piperatsiini;

1-bentshydriyli-4-(2,3,4-trimetoksikinnamyli)-
piperatsiini;

10 1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]-4-(2,4-dimetoksi-
kinnamyli)piperatsiini; ja

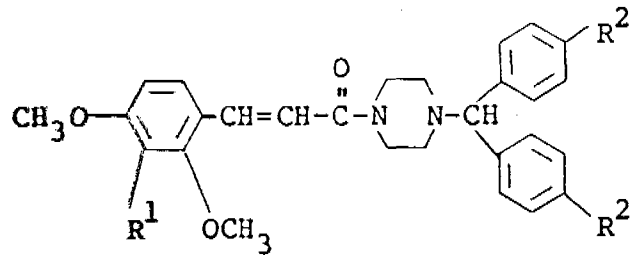
1-bentshydriyli-4-(2,4-dimetoksikinnamyli)piperat-
siini.

Eläinkokeilla on havaittu, että tämän keksinnön
15 mukaisilla yhdisteillä on erinomainen aivoverenkiertoa
lisäävä vaikutus.

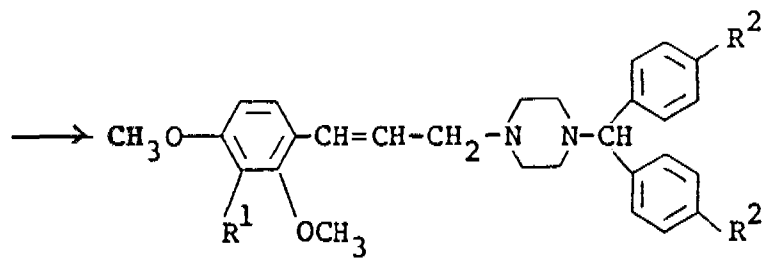
Esimerkiksi kokeessa, jossa käytetään koiria, tämän
keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakkaampi ja pitkä-
aikaisempi aivoverenkiertoa lisäävä vaikutus kuin sinna-
20 ritsiinilla, joka on suosittu aivoverisuonisairautta paran-
tava aine, tai flunaritsiinidihydrokloridilla, joka on
sinnaritsiinia parempi lääke laskimoon annettaessa (ks.
jäljempänä esitettävä testiesimerkki 1).

Nämä seikat osoittavat tämän keksinnön mukaisten
25 yhdisteiden soveltuvan aivoverisuonisairauksien hoitoon
käytettäväiksi aineiksi (sekä terapeuttisiksi että profy-
laktisiksi lääkeaineiksi). Kuten edellä on ilmoitettu,
yksi tämän keksinnön päämäärä on saada aikaan sellaisia
lääkeaineita.

30 Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmis-
taa esimerkiksi pelkistämällä yhdiste, joka vastaa seuraa-
vaa kaavaa (II), selektiivisesti seuraavalla prosessilla
ja mahdollisesti muuttamalla tuote (I) haptoadditiosuo-
lakseen.



(II)



(I)

15

(Kaavoissa R^1 ja R^2 ovat samoja kuin edellä).

Tarkasti ilmaistuna kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa suspendoimalla tai liuottamalla kaavaa
 20 II vastaava yhdiste tavanomaisella tavalla johonkin liuottimeen, kuten dietyylieetteriin, ja käsittelemällä suspensio tai liuos ekvivalenttisella moolimäärällä tai sen lievästi ylittävällä määrällä pelkistintä, kuten litiumalumiinihydridiä tai natriumbis(2-metoksietoksi)alumiini-
 25 hydridiä, jäällä samalla jäähdyttäen tai lämpötilassa, joka ei ylitä huoneen lämpötilaa.

Edellä kuvatulla menetelmällä tuotettu, tämän keksinnön mukainen yhdiste eristetään reaktioseoksesta edullisesti happoadditiosuolana ja puhdistetaan. Se voidaan
 30 tarvittaessa muuttaa tavanomaisella tavalla vapaaksi emäkseksi tai erilaisiksi muiksi happoadditiosuoloiksi.

Yhdiste II voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla 2,4-dimetoksi- tai 2,3,4-trimetoksikanelihapon reagoida
 bentshydriylipiperatsiinin tai bis(4-fluorifenyyli)metyylipiperatsiinin tai sen suolan kanssa joko suoraan tai sen
 35 jälkeen, kun kanelihappo on muutettu kanelihappohalogeni-

diksi, eristämällä tuote sen jälkeen reaktioseoksesta happoadditiosuolana, kuten hydrokloridina tai fumaratitina, ja puhdistamalla se ja muuttamalla puhdistettu happoadditiosuola vapaaksi emäkseksi.

- 5 Seuraavat farmakologiset testit osoittavat tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttökelpoisuuden.

Testiesimerkki 1

Aivoverenkiertoa lisäävä vaikutus:

(A) Testatut yhdisteet

- 10 1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]-4-(2,3,4-trimetoksikinnamyli)piperatsiinidihydrokloridi (keksinnön mukainen yhdiste A);

1-bentshydriyli-4-(2,3,4-trimetoksikinnamyli)-piperatsiinidihydrokloridi (keksinnön mukainen yhdiste B);

- 15 1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]-4-(2,4-dimetoksikinnamyli)piperatsiinifumaraatti (keksinnön mukainen yhdiste C);

1-bentshydriyli-4-(2,4-dimetoksikinnamyli)piperatsiinifumaraatti (keksinnön mukainen yhdiste D);

- 20 sinnaritsiini (vertailuyhdiste); ja
flunaritsiinidihydrokloridi (vertailuyhdiste).

(B) Testausmenetelmä

- Aivoverenkiertoa lisäävä vaikutus mitattiin käyttämällä indikaattorina vertebraalista verenkiertoa. Sekarotuiset koirat (paino 11-14 kg, neljä kussakin ryhmässä), joita oli kumpaakin sukupuolta, nukutettiin natriumpentobarbitaalilla (30 mg/kg laskimoon injektoituna), ja oikea nikamavaltimo eristettiin ympäröivistä kudoksista. Siihen kiinnitettiin virtausanturi, joka kytkettiin sähkömagneettiseen virtausmittariin (MFV-2100, jota valmistaa Nihon Kohden Co., Ltd.). Verivirtauksen määrä mitattiin määrääjain (ks. Meth ja Find, Exptl. Clin. Pharmacol. 3 (1981), n:o 6, 397). Kukin testiyhdisteistä liuotettiin 2-%:iseen viinihappoliuokseen, joka sisälsi 20 % dime-
35 tyyliasetamidia, ja injektoitiin oikeaan reisislaskimoon.

Kutakin testiyhdistettä annettiin annoksina 0,03-

0,3 mg/kg, ja annokset, jotka lisäsivät aivoverenkiertoa 50 % (VBF-ED₅₀), laskettiin regressiosuorasta.

Lisäksi kutakin testiyhdistettä annettiin annos, jonka suuruus oli 0,3 mg/kg, ja määritettiin vertebraalisen verenkierron lisääntyminen (%) 1, 5, 10 ja 20 minuutin kuluttua antamisesta.

(C) Testitulokset

Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Testiesimerkki 2

10 Akuutti myrkyllisyys:

(A) Testatut yhdisteet

Testissä käytettiin samoja yhdisteitä kuin testi-esimerkissä 1.

(B) Testausmenetelmä

15 ddY-kantaa olevia urospuolisia hiiriä (paino 18-22 g, viisi kussakin ryhmässä) pidettiin paastolla 24 tuntia. Sen jälkeen niille annettiin suun kautta kutakin testattavista yhdisteistä, ja määritettiin akuutti myrkyllisyys -arvot (LD₅₀-arvot).

20 Kukin yhdisteistä liuotettiin tai suspendoitiin 2-%:iseen viinihappoliuokseen, joka sisälsi 20 % dime-tyyliasetamidia, ja liuosta tai suspensiota annettiin eläimille suun kautta. LD₅₀-arvot laskettiin 7 vuorokauden kuluessa kuolleiden eläinten lukumäärästä Weilin menetel-
25 mää käyttäen.

(C) Testitulokset

Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Testattu yhdiste	Aivoverenkiertoa lisäävä vaikutus					VBF-ED ₅₀ (mg/kg)	Akuutti myrkyllisyys LD ₅₀ (mg/kg)
	Vertebraalisen verenkierron lisääntyminen (%) (keskiarvo + keski poikkeama)		Antamisesta kulunut aika (minuuttia)				
	1	5	10	20			
Keksinnön mukaiset yhdisteet	A	107 ± 17	137 ± 39	134 ± 40	120 ± 38	0,06	185
	B	76 ± 14	58 ± 12	41 ± 7	26 ± 4	0,12	841
	C	83 ± 12	92 ± 10	71 ± 7	50 ± 7	0,08	102
	D	66 ± 11	51 ± 10	27 ± 7	18 ± 6	0,18	773
Sinnaritsiini		40 ± 10	5 ± 4	2 ± 2	2 ± 4	>0,3	>2000
Flunaritsiini- dihydrokloridi		53 ± 20	20 ± 12	11 ± 7	10 ± 6	>0,3	285

Testiesimerkki 3

Tutkittiin keksinnön mukaisen yhdisteen A aivo-
verenkiertoa lisäävää vaikutusta pohjukaissuolensisäistä
antoa käyttäen.

5 (A) Testausmenetelmä

Yhdiste A liuotettiin 2-%:iseen viinihappoon, joka
sisälsi 20 % dimetyyliasetamia, ja yhdistettä annettiin
sekarotuisille koirille (paino 11-18 kg, viisi kussakin
ryhmässä), joita oli kumpaakin sukupuolta, pohjukaissuo-
10 lensisäisestä annos, jonka suuruus oli 1 mg/kg.

10, 30, 60, 120, 180 ja 240 minuutin kuluttua
antamisesta mitattiin vertebraalisen verenkierron lisään-
tyminen samalla tavalla kuin testiesimerkissä 1.

(B) Testitulokset

15 Tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

	<u>Antamisesta kulunut aika (minuuttia)</u>	<u>Vertebraalisen verenkierron lisään- tyminen (%)</u> <u>(keskiarvo + keskipoikkeama)</u>
20	10	6,2 + 1,8
	30	51,0 + 18,6
	60	149,3 + 48,0
	120	150,9 + 38,2
	180	98,8 + 24,2
25	240	55,1 + 17,2

Edellä esitetyt farmakologisten testien tulokset
(taulukko 1) osoittavat, että tämän keksinnön mukaisilla
yhdisteillä on voimakkaampi ja pitkäaikaisempi aivo-
30 verenkiertoa lisäävä vaikutus kuin sinnaritsiinilla ja
flunaritsiinidihydrokloridilla.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan aivo-
verisuonisairauksia sairastaville ihmisille sellaisina
määrinä, jotka ovat tehokkaita aivoverisuonisairauksien
35 hoidossa.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan ihmi-

sille esimerkiksi suun kautta tai laskimoon, edullisesti suun kautta. Suun kautta antamista varten tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä, erityisesti niiden happoadditiosuoloista, muodostetaan tabletteja, rakeita, pulvereita tai kapsелеita, jotka sisältävät sopivan määrän rakeita tai jauhetta, tavanomaisin menetelmin tavallisia lääkkeiden lisäaineita käyttäen. Esimerkkejä sellaisista lääkkeiden lisäaineista ovat väliaineet, kuten laktoosi, syntetttinen alumiinisilikaatti, glukoosi ja mannitoli, hajo-

5 tai kapsелеita, jotka sisältävät sopivan määrän rakeita tai jauhetta, tavanomaisin menetelmin tavallisia lääkkeiden lisäaineita käyttäen. Esimerkkejä sellaisista lääkkeiden lisäaineista ovat väliaineet, kuten laktoosi, syntetttinen alumiinisilikaatti, glukoosi ja mannitoli, hajo-

10 tusaineet, kuten karboksimeetyliselluloosa ja natriumarginaatti, liukastusaineet, kuten magnesiumstearaatti ja talkki, sekä sideaineet, kuten maissitärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden annostus vaihtelee potilaan tilan, ruumiinpainon, iän jne. mukaan. Tavallisesti keksinnön mukaista yhdistettä annetaan joko kerran, kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa annoksen ollessa aikuisen tapauksessa noin 0,01-1,0 mg/kg (vapaana emäksenä laskettuna) vuorokaudessa.

20 Seuraavat referenssiesimerkit ja esimerkit valaisevat tarkemmin tätä keksintöä.

Referenssiesimerkki 1

1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -4-(2,3,4-trimetoksi-

kinnamoyyli)piperatsiinihydrokloridin valmistus:

25 10 ml:aan kloroformia suspendoitiin 2,5 g (10,5 mmol) 2,3,4-trimetoksikanelihappoa, ja suspensioon lisättiin pisaroittain 3,5 ml (noin 48 mmol) tionyylikloridia jäillä samalla jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 30 minuut-

30 tia jäillä samalla jäähdyttäen, ja ylimääräinen tionyylikloridi sekä kloroformi tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös laimennettiin 20 ml:lla metyleenikloridia ja lisättiin pisaroittain 30 ml:aan metyleenikloridiliuosta, joka sisälsi 2,7 g (9,4 mmol) bis(4-fluorifenyyli)metyylipiperatsiinia ja 2 g (19,8 mmol) trietyyli-

35 amiinia, jäillä samalla jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia jäillä samalla jäähdyttäen. Sen jälkeen

lisättiin natriumvetykarbonaatin 10-%:ista vesiliuosta, ja seosta ravistettiin. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa.

- 5 Tulokseksi saatu öljymäinen tuote laimennettiin 20 ml:lla etanolia. Lisättiin 1 ml väkevää suolahappoa ja sen jälkeen eetteriä. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Kiteytettäessä ne uudelleen metanolista saatiin
10 1,4 g (saanto 27,3 %) 1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -4-(2,3,4-trimetoksikinnamoyyli)piperatsiinihydrokloridia värittöminä kiteinä.

Sulamispiste: 225-229°C (hajoaa)

NMR (CD₃OD-D₂O, δ ppm): 3,1-3,5 (4 H), 3,82 (3 H, s),
3,88 (6 H, s), 4,0-4,4 (4 H), 5,56
15 (1 H, s), 6,7-8,1 (12 H, m)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₉H₃₀F₂N₂O₄·HCl

Laskettu (%): C, 63,91; H, 5,73; N, 5,14

Todettu (%): C, 63,69; H, 5,60; N, 5,31

Referenssiesimerkki 2

- 20 1-bentshydriyyl-4-(2,3,4-trimetoksikinnamoyyli)-piperatsiinihydrokloridin valmistus:
10 ml:aan kloroformia suspendoitiin 2,5 g (10,5 mmol) 2,3,4-trimetoksikanelihappoa, ja suspensioon lisättiin pisaroittain 3,5 ml (noin 48 mmol) tionyylikloridia
25 jäillä samalla jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia jäillä samalla jäähdyttäen, ja ylimääräinen tionyylikloridi sekä kloroformi tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös laimennettiin 20 ml:lla metyleenikloridia ja lisättiin pisaroittain 30 ml:aan metyleenikloridi-
30 liuosta, joka sisälsi 2,5 g (9,9 mmol) bentshydriyylipiperatsiinia ja 2 g (19,8 mmol) trietyyliamiinia. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia jäillä samalla jäähdyttäen.
Lisättiin natriumvetykarbonaatin 10-%:ista vesiliuosta, ja seosta ravistettiin. Orgaaninen kerros erotettiin,
35 pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa.

Tulokseksi saatu öljymäinen tuote laimennettiin 20 ml:lla etanolia. Lisättiin 1 ml väkevää suolahappoa ja sen jälkeen eetteriä. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Kiteytettäessä ne uudelleen etanolista saatiin

5 2,2 g (saanto 43,7 %) 1-bentsyhydriyli-4-(2,3,4-trimetoksi-

kinnamoyyli)piperatsiinihydrokloridia värittöminä kiteinä.

Sulamispiste: 207-209°C (hajoaa)

NMR (CD₃OD-D₂O, δ ppm): 3,1-3,6 (4 H), 3,82 (3 H, s),

3,87 (6 H, s), 4,0-4,4 (4 H),

10 5,5 (1 H, s), 6,6-8,2 (14 H, m)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₉H₃₂N₂O₄·HCl:

Laskettu (%): C, 68,43; H, 6,53; N, 5,50

Todettu (%): C, 68,32; H, 6,60; N, 5,56

Referenssiesimerkki 3

15 1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -4-(2,4-dimetoksi-

kinnamoyyli)piperatsiinihemifumaraatin valmistus:

100 ml:aan kloroformia suspendoitiin 25 g (120

mmol) 2,4-dimetoksikanelihappoa, ja suspensioon lisättiin

pisaroittain huoneen lämpötilassa 44 ml (noin 600 mmol)

20 tionyylikloridia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa

2 tuntia, ja ylimääräinen tionyylikloridi sekä kloroformi

tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös laimennet-

tiin 200 ml:lla kloroformia ja lisättiin pisaroittain

huoneen lämpötilassa 300 ml:aan kloroformiliuosta, joka

25 sisälsi 34,6 g (120 mmol) bis(4-fluorifenyyli)metyyli-

piperatsiinia ja 24,3 g (240 mmol) trietyyliamiinia.

Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, ja

sen jälkeen siihen lisättiin natriumvetykarbonaatin

10-%:ista vesiliuosta. Seosta ravistettiin, ja orgaaninen

30 kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vedet-

tömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois

alennetussa paineessa. Tulokseksi saatuun öljymäiseen

tuotteeseen lisättiin 200 ml etanoliliuosta, joka sisälsi

14 g fumaarihappoa. Saostuneet kiteet otettiin talteen

35 suodattamalla. Kiteytettäessä ne uudelleen kloroformi-

metanoliseoksesta (tilavuussuhde 1:1) saatiin 18,8 g

(saanto 29,2 %) 1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -4-(2,4-dimetoksikinnamoyyli)piperatsiinihemifumaraattia värittäminä kiteinä.

Sulamispiste 195-197°C

- 5 NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,0-2,7 (4 H), 3,3-4,0 (4 H), 3,82 (3 H, s), 3,87 (3 H, s), 4,4 (1 H, s), 6,3-8,0 (14 H, m)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₈H₂₈F₂N₂O₃ · ½C₄H₄O₄:

Laskettu (%): C, 67,15; H, 5,64; N, 5,22

- 10 Todettu (%): C, 67,11; H, 5,68; N, 5,27.

Referenssiesimerkki 4

1-bentshydriyli-4-(2,4-dimetoksikinnamoyyli)piperatsiinihydrokloridin valmistus:

100 ml:aan kloroformia suspendoitiin 25 g (120 mmol)

- 15 2,4-dimetoksikanelihappoa. Suspensioon lisättiin pisarointitain huoneen lämpötilassa 44 ml (noin 600 mmol) tionyylikloridia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia, ja ylimääräinen tionyylikloridi sekä kloroformi tislattiin pois. Jäännös laimennettiin 200 ml:lla kloroformia ja lisättiin pisarointitain huoneen lämpötilassa
- 20 300 ml:aan kloroformiliuosta, joka sisälsi 30,2 g (120 mmol) bentshydriylipiperatsiinia ja 24,3 g (240 mmol) trietyyliamiinia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia, ja sen jälkeen siihen lisättiin natriumvetykarbonaatin 10-%:ista vesiliuosta. Seosta ravistettiin,
- 25 ja orgaaninen kerros erotettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu öljymäinen tuote laimennettiin 200 ml:lla etanolia, ja
- 30 siihen lisättiin 15 ml väkevää suolahappoa. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Kiteytettäessä ne uudelleen vesipitoisesta metanolista saatiin 22,7 g
- (saanto 39,5 %) 1-bentshydriyli-4-(2,4-dimetoksikinnamoyyli)piperatsiinihydrokloridia vaaleankeltaisina kiteinä.
- 35

Sulamispiste: 239-241°C (hajoaa)

NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{D}_2\text{O}$, δ ppm): 3,2-3,5 (4 H), 3,88 (3 H, s),
 3,92 (3 H, s), 3,9-4,2 (4 H), 5,44
 (1 H, s), 6,5-8,1 (15 H, m)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$:

5 Laskettu (%): C, 70,21; H, 6,52; N, 5,85
 Todettu (%): C, 70,07; H, 6,53; N, 5,87

Esimerkki 1

1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -4-(2,3,4-trimetok-
 sikinnamyli)piperatsiinidihydrokloridin valmistus:
 10 26,8 g (49,2 mmol) referenssiesimerkin 1 mukaisesti
 saatua 1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -4-(2,3,4-trimetok-
 sikinnamoyyli)piperatsiinidihydrokloridia suspendoitiin
 kaksikerroksiseen etyyliasetatti-vesiseokseen (tilavuus-
 suhde 1:1), ja siihen lisättiin samalla sekoittaen nat-
 15 riumhydroksidin 20-%:ista vesiliuosta vesikerroksen pH:n
 säätämiseksi arvoon 9. Etyyliasetattikerros erotettiin,
 pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsul-
 faatilla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa.
 Tulokseksi saatu vapaa emäs lisättiin 450 ml:aan vede-
 20 töntä dietyylieetteriä, ja liuokseen lisättiin vähitellen
 huoneen lämpötilassa 1,87 g (49,3 mmol) litiumalumiini-
 hydridiä. Sen jälkeen seosta sekoitettiin 4 tuntia huo-
 neen lämpötilassa. Seokseen lisättiin vähitellen vettä
 ja sen jälkeen 3 N suolahappoa seoksen tekemiseksi lähes
 25 neutraaliksi. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin ve-
 dellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.
 Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Tulokseksi
 saatu öljymäinen tuote laimennettiin 200 ml:lla etanolia.
 Lisättiin 10 ml väkevää suolahappoa ja sen jälkeen dietyy-
 30 lieetteriä. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodatta-
 malla. Kiteytettäessä ne uudelleen etanolista saatiin
 6,8 g (saanto 24,3 %) 1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -
 4-(2,3,4-trimetoksikinnamyli)piperatsiinidihydrokloridia
 värittöminä kiteinä.
 35 Sulamispiste: 205-212 $^{\circ}\text{C}$ (hajoaa)

NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3,0-4,3 (10 H, m), 3,73 (3 H, s),
3,77 (3 H, s), 3,80 (3 H, s),
5,4-8,2 (13 H, m)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₉H₃₂F₂N₂O₃·2HCl:

5 Laskettu (%): C, 61,38; H, 6,04; N, 4,94
Todettu (%): C, 61,52; H, 5,89; N, 5,08

Käyttämällä suurin piirtein samaa menettelytapaa kuin edellä valmistettiin 1-(bis(4-fluorifenyyli)metyyli)-4-(2,3,4-trimetoksikinnamyli)piperatsiinifumaraatti.

10 Tämän yhdisteen fysikaaliset ominaisuudet ja alkuaineanalyysitulokset olivat seuraavat:

Ulkomuoto: värittömiä kiteitä

Sulamispiste: 230-231°C (hajoaa)

15 NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,20-3,0 (8 H, m), 3,0-3,5 (2 H, leveä d), 3,76 (6 H, s), 3,80 (3 H, s), 4,46 (1 H, leveä s), 5,7-7,6 (12 H, m), 6,62 (2 H, s)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₉H₃₂F₂N₂O₃·C₄H₄O₄:

Laskettu (%): C, 64,91; H, 5,94; N, 4,59
20 Todettu (%): C, 64,46; H, 6,09; N, 4,66

Esimerkki 2

1-bentshydriyili-4-(2,3,4-trimetoksikinnamyli)-piperatsiinidihydrokloridin valmistus:

25 27,0 g (53 mmol) referenssiesimerkin 2 mukaisesti saatua 1-bentshydriyili-4-(2,3,4-trimetoksikinnamoyyli)-piperatsiinidihydrokloridia muutettiin vapaaksi emäkseksi käyttämällä samaa menettelytapaa kuin esimerkissä 1. Vapaa emäs lisättiin 440 ml:aan vedetöntä dietyylieetteriä, ja liuokseen lisättiin vähitellen huoneen lämpötilassa 2,01 g (53 mmol) litiumalumiinihydridiä. Sen jälkeen seosta sekoitettiin 6 tuntia huoneen lämpötilassa. Seokseen lisättiin vähitellen vettä ja sen jälkeen 3 N suolahappoa seoksen tekemiseksi lähes neutraaliksi. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 35 vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu öljymäinen

tuote laimennettiin 200 ml:lla etanolia, ja siihen lisät-
tiin 10 ml väkevää suolahappoa. Saostuneet kiteet otettiin
talteen suodattamalla. Kiteytettäessä ne uudelleen etano-
lista saatiin 5,6 g (saanto 20 %) 1-bentsihydryyli-4-
5 (2,3,4-trimetoksikinnamyli)piperatsiinidihydrokloridia
värittöminä kiteinä.

Sulamispiste: 230-234°C (hajoaa)

NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3,0-4,2 (10 H, m), 3,75 (3 H, s),
3,78 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 5,2-
10 8,3 (15 H, m)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₉H₃₄N₂O₃·2HCl:

Laskettu (%): C, 65,53; H, 6,83; N, 5,27

Todettu (%): C, 65,35; H, 6,79; N, 5,42

Käyttämällä suurin piirtein samaa menettelytapaa kuin
15 edellä valmistettiin 1-bentsihydryyli-4-(2,3,4-trimetoksi-
kinnamyli)piperatsiinifumaraatti. Tämän yhdisteen fysi-
kaaliset ominaisuudet ja alkuaineanalyysitulokset olivat
seuraavat:

Ulkomuoto: värittömiä kiteitä

20 Sulamispiste 215-219°C (hajoaa)

NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,02-2,9 (8 H, m), 3,1-3,4 (2 H,
leveä d), 3,75 (6 H, s), 3,80 (3 H,
s), 4,3 (1 H, s), 5,7-8,0 (14 H, m),
6,60 (2 H, s)

25 Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₉H₃₄N₂O₃·C₄H₄O₄:

Laskettu (%): C, 68,97; H, 6,67; N, 4,87

Todettu (%): C, 68,72; H, 6,62; N, 4,96

Esimerkki 3

1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]-4-(2,4-dimetoksi-
30 kinnamyli)piperatsiinifumaraatin valmistus:

26,8 g (50 mmol) referenssiesimerkin 3 mukaisesti
saatua 1-[bis(4-fluorifenyyli)metyyli]-4-(2,4-dimetoksi-
kinnamoyyli)piperatsiinihemifumaraattia muutettiin vapaak-
si emäkseksi käyttämällä samaa menettelytapaa kuin esi-
35 merkissä 1. Vapaa emäs lisättiin 440 ml:aan vedetöntä
dietyylieetteriä, ja liuokseen lisättiin vähitellen huo-

neen lämpötilassa 1,9 g (50 mmol) litiumalumiinihydriidiä. Sen jälkeen seosta sekoitettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Seokseen lisättiin vähitellen vettä ja sen jälkeen 3 N suolahappoa seoksen tekemiseksi lähes neutraaliksi.

- 5 Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Tulokseksi saatuun öljymäiseen tuotteeseen lisättiin 6 g fumaarihappoa 100 ml:ssa etanolia. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla.
- 10 Kiteytettäessä ne uudelleen etanoli-vesiseoksesta (tilavuussuhde 1:1) saatiin 9,7 g (saanto 32,6 %) 1-bis(4-fluorifenyyli)metyyli-4-(2,4-dimetoksikinnamyli)piperatsiinifumaraattia värittöminä kiteinä.

Sulamispiste: 194-195°C (hajoaa)

- 15 NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,0-2,8 (8 H, m), 3,0-3,4 (2 H, leveä d), 3,76 (6 H, s), 4,33 (1 H, s), 5,7-7,6 (13 H, m), 6,60 (1 H, s)

Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₈H₃₀F₂N₂O₂·C₄H₄O₄:

Laskettu (%): C, 66,20; H, 5,90; N, 4,82

- 20 Todettu (%): C, 66,12; H, 5,91; N, 4,73

Esimerkki 4

1-bentshydryyli-4-(2,4-dimetoksikinnamyli)piperatsiinifumaraatin valmistus:

- 28,3 g (59 mmol) referenssiesimerkin 4 mukaisesti
- 25 saatua 1-bentshydryyli-4-(2,4-dimetoksikinnamoyyli)piperatsiinihydrokloridia muutettiin vapaaksi emäkseksi käyttämällä samaa menettelytapaa kuin esimerkissä 1. Vapaa emäs lisättiin 440 ml:aan vedetöntä dietyylieetteriä, ja liuokseen lisättiin vähitellen huoneen lämpötilassa
- 30 2,24 g (59 mmol) litiumalumiinihydriidiä. Sen jälkeen seosta sekoitettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Seokseen lisättiin vähitellen vettä ja sen jälkeen 3 N suolahappoa seoksen tekemiseksi lähes neutraaliksi. Eetterikerros erotettiin. Vesikerrokseen lisättiin 200 ml kloroformia,
- 35 ja seos ravistettiin hyvin. Kloroformikerros erotettiin. Eetterikerros ja kloroformikerros pestiin erikseen vedellä,

- kuiivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sekoitettiin keskenään. Liuottimet tislattiin pois alennetussa paineessa. Tulokseksi saatuun öljymäiseen tuotteeseen lisättiin 7 g fumaarihappoa 120 ml:ssa etanolia. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Kiteytettäessä ne uudelleen etanoli-vesiseoksesta (tilavuussuhde 1:1) saatiin 7,0 g (saanto 26 %) 1-bentshydriyli-4-(2,4-dimetoksinnamyyli)piperatsiinifumaraattia värittöminä kiteinä. Sulamispiste: 192-195°C (hajoaa)
- 10 NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,0-2,9 (8 H, m), 3,1-3,5 (2 H, leveä d), 3,8 (6 H, s), 4,3 (1 H, s), 5,7-7,6 (15 H, m), 6,65 (2 H, s)
- Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₈H₃₂N₂O₂·C₄H₄O₄:
- Laskettu (%): C, 70,57; H, 6,66; N, 5,14
- 15 Todettu (%): C, 70,75; H, 6,63; N, 5,21

Esimerkki 5

- 1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -4-(2,3,4-trimetoksikinnamyyli)piperatsiinidihydrokloridin valmistus: 2,72 g (5 mmol) referenssiesimerkin 1 mukaisesti
- 20 saatua 1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -4-(2,3,4-trimetoksikinnamoyyli)piperatsiinidihydrokloridia muutettiin vapaaksi emäkseksi käyttämällä samaa menettelytapaa kuin esimerkissä 1. Vapaa emäs lisättiin 25 ml:aan tolueenia, ja liuokseen lisättiin vähitellen huoneen lämpötilassa
- 25 2,166 g (7,5 mmol) natriumbis(2-metoksietoksi)alumiinihydridiä (70-painoprosenttinen tolueeniliuos Vitride^(R), jota valmistaa Hexcel Corporation). Sen jälkeen seosta sekoitettiin 5 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sitten lisättiin 0,8 ml väkevää suolahappoa, ja seos suodatettiin. Suodokseen lisättiin 1 ml väkevää suolahappoa, ja sen jälkeen seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Seokseen lisättiin sitten 20 ml isopropyylieetteriä. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Kiteytettäessä ne uudelleen etanolista saatiin 1,32 g (saanto 46,5 %)
- 35 1- $\sqrt{\text{bis(4-fluorifenyyli)metyyli}}$ -4-(2,3,4-trimetoksikinnamyyli)piperatsiinidihydrokloridia värittöminä kiteinä.

Tällä yhdisteellä oli samat fysikaaliset ominaisuudet ja alkuaineanalyysitulokset kuin esimerkissä 1 saadulla tuotteella.

Esimerkki 6

5 Tablettien formulointi:
(1) Sekoitusohje

<u>Aineosat</u>	<u>Paino-osaa</u>
Keksinnön mukaista yhdistettä A	5
Laktoosia	30
10 Maissitärkkelystä	30
Kiteistä selluloosaa	33
Magnesiumstearaattia	2

(2) Menettely

Edellä mainitut määrät yhdistettä A, so. 1- \bar{b} is(4-
15 fluorifenyylimetyyli]-4-(2,3,4-trimetoksikinnamyli)-
piperatsiinidihydrokloridia, laktoosia ja kiteistä selluloosaa sekoitettiin tasaisesti keskenään. Sekoitettuun jauheeseen lisättiin noin neljäsosa jauheen määrästä maissitärkkelyksen 5-%:ista vesiliuosta, ja seos rakeis-
20 tettiin märkärakeistusmenetelmää käyttäen. Rakeisiin lisättiin loppuosa maissitärkkelyksestä ja magnesiumstearaatti, ja seoksesta tehtiin tabletteja, joista kukin painoi 100 mg. Kukin tabletti sisälsi 5 mg keksinnön mukaista yhdistettä A.

25 Esimerkki 7

Kapseleiden formulointi:
(1) Sekoitusohje

<u>Aineosat</u>	<u>Paino-osaa</u>
Keksinnön mukaista yhdistettä A	1
30 Laktoosia	74
Kiteistä selluloosaa	73
Magnesiumstearaattia	2

(2) Menettely

Edellä luetellut aineosat sekoitettiin täysimääräi-
35 sinä keskenään siten, että muodostui tasaisesti sekoitunut jauhe. Kuhunkin kapseliin pakattiin 150 ml jauhetta,

PA 178

jolloin saatiin kapseleita, joista kukin sisälsi 1 mg keksinnön mukaista yhdistettä A.

Esimerkki 8

Rakeiden formulointi:

5 (1) Sekoitusohje

<u>Aineosat</u>	<u>Paino-osaa</u>
Keksinnön mukaista yhdistettä A	1
Laktoosia	50
Maissitärkkelystä	49

10 (2) Menettely

Edellä mainitut määrät yhdistettä A ja laktoosia sekoitettiin keskenään, ja niihin lisättiin maissitärkkelys 5-%:isena vesiliuoksena. Seos rakeistettiin märkärakeistusmenetelmää käyttäen, jolloin saatiin rakeita, jotka sisälsivät 1 mg yhdistettä A 100 g:aa kohden.

Esimerkit 9-11

Valmistettiin tabletteja (esimerkki 9), kapseleita (esimerkki 10) ja rakeita (esimerkki 11), jotka kaikki sisälsivät keksinnön mukaista yhdistettä B, so. 1-bents-
20 hydroyyli-4-(2,3,4-trimetoksikinnamyli)piperatsiinidihydrokloridia, vaikuttavana aineosanaan, samalla tavalla kuin, vastaavasti, esimerkeissä 6, 7 ja 8, paitsi että yhdisteen A tilalla käytettiin keksinnön mukaista yhdistettä B.

Esimerkit 12-14

25 Valmistettiin tabletteja (esimerkki 12), kapseleita (esimerkki 13) ja rakeita, jotka kaikki sisälsivät keksinnön mukaista yhdistettä C, so. 1-bis(4-fluorifenyyli)-
30 metyyli-4-(2,4-dimetoksikinnamyli)piperatsiinifumaraattia, vaikuttavana aineosanaan, samalla tavalla kuin, vastaavasti, esimerkeissä 6, 7 ja 8, paitsi että yhdisteen A tilalla käytettiin keksinnön mukaista yhdistettä C.

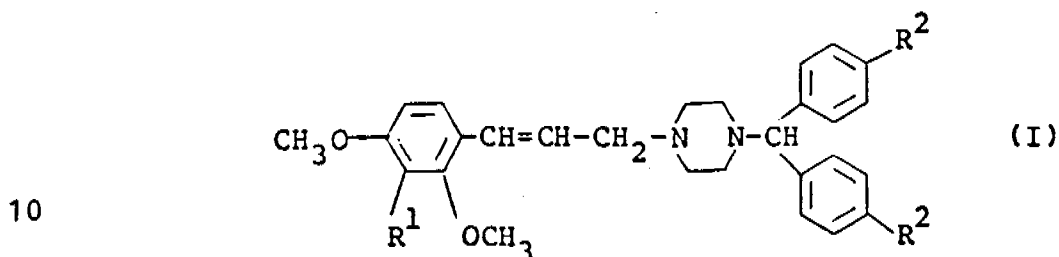
Esimerkit 15-17

35 Valmistettiin tabletteja (esimerkki 15), kapseleita (esimerkki 16) ja rakeita (esimerkki 17), jotka kaikki sisälsivät keksinnön mukaista yhdistettä D, so. 1-bents-
hydroyyli-4-(2,4-dimetoksikinnamyli)piperatsiinifuma-

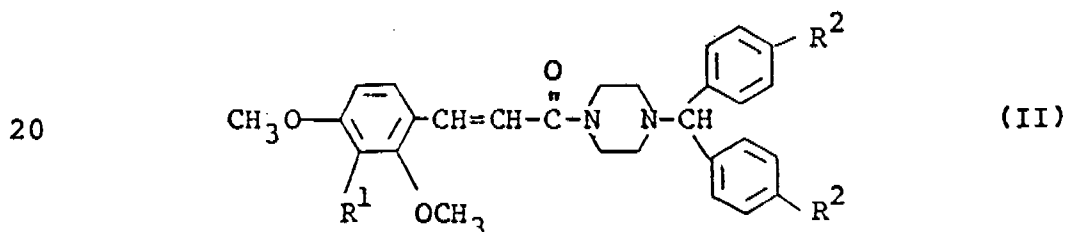
raattia, vaikuttavana aineosanaan, samalla tavalla kuin, vastaavasti, esimerkeissä 6, 7 ja 8, paitsi että yhdisteen A tilalla käytettiin keksinnön mukaista yhdistettä D.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisen 1-bentshydryyli-4-kinnamyylipiperatsiini johdannaisen, joka vastaa seuraavaa kaavaa I



15 jossa R^1 tarkoittaa vetyatomia tai metoksi ryhmää ja R^2 vety- tai fluori atomia, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, joka vastaa seuraavaa kaavaa II,



25 jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, pelkistetään selektiivisesti ja tuote mahdollisesti muutetaan happoadditiosuolakseen.

30 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-bis(4-fluorifenyyli)metyyli-4-(2,3,4-trimetoksinnamyyli)piperatsiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-bentshydryyli-4-(2,3,4-trimetoksinnamyyli)piperatsiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

35 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-bis(4-fluori-fenyyli)metyyli-4-(2,4-dimetoksikinnamyli)piperatsiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-bentshydriyli-4-(2,4-dimetoksikinnamyli)piperatsiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI P 33337 (107d 57/70)

CH

DE

DK

FR P 1303080 (107d)
H 2159369 (A61K 27/00)

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

16.11.89 Eija Partio
Allekirjoitus