

1570/02

Közzététel példány



PCT/HU00/00081

Új eljárás spiro[(4-ciklohexanon)-[3H]indol-2'[1'H]-on-származékok  
előállítására

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France, F-75013 Paris  
France

Unió elsőbbség: 1999. július 15. (1999.07.15.)  
P9902374 (HU)

Nemzetközi bejelentés: PCT/HU00/00081 (2000.07.13.)  
közzététel: WO/00/05760 (2001.01.25.)

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás I általános képletű spiro [(4-ciklohexanon)-[3H]indol]-2'[1'H]-on származékok - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogén,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoxi,  $C_{1-4}$  alkiltio,  $C_{1-4}$  polifluoralkil,  $C_{1-4}$  polifluoralkoxi,  $C_{3-7}$  cikloalkiloxi,  $C_{1-4}$  alkiltio,  $C_{3-7}$  cikloalkiltio, fenoxi, benziloxi, vagy nitrocsoport- előállítására azzal jellemezve, hogy valamely II általános képletű indolinon-2 származékot - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott- 2-tetrahidropiránil, 1-dietoxi-metilén vagy  $C_{1-4}$  alkokikarboniletil védőcsoport bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatják, a kapott III általános képletű vegyületre - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott és A jelentése 2-tetrahidropiránil, 1-dietoxi-metilén vagy  $C_{1-4}$  alkokikarboniletil védőcsoport- akrilsav( $C_{1-4}$ )észtert adicionálnak, a kapott IV általános képletű vegyületet - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott,  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport és A jelentése védőcsoport - ciklizálják, a kapott V általános képletű keto-észter - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport és A jelentése védőcsoport -  $-COOR^3$  csoportját és A védőcsoportját eltávolítják., adott esetben a IV és/vagy V és/vagy VI általános képletű vegyületek kipreparálása nélkül.

W

1570/02

# KÖZZÉTÉVE

A2 

## Új eljárás spiro[(4-ciklohexanon)-[3H]indol-2'[1'H]-on-származékok előállítására

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO  
174, avenue de France  
F-75013 Paris  
France

### Feltalálók:

- GÖNCZI, Csaba, H-1016 Budapest (HU)
- CSIKÓS, Éva, H-1038 Budapest (HU)
- HERMECZ, István, H-1092 Budapest (HU)
- HÉJA, Gergely, H-1131 Budapest (HU)
- ILLÁR, Árpád, H-1046 Budapest (HU)
- NAGY, Lajos, H-2000 Szentendre (HU)
- SÁNTÁNÉ CSUTOR, Andrea, H-1023 Budapest (HU)
- SIMON, Attila, H-1131 Budapest (HU)
- SIMON, Kálmán, H-1118 Budapest (HU)
- SMELKÓNÉ ESEK, Ágota, H-1028 Budapest (HU)
- SZOMOR, Tiborné, H-1013 Budapest (HU)
- SZVOBODA, Györgyné, H-2120 Dunakeszi (HU)

Unió elsőbbség: 1999. július 15. (1999.07.15.)  
P9902374 (HU)

Nemzetközi bejelentés: PCT/HU00/00081 (2000.07.13.)  
közzététel: WO/00/05760 (2001.01.25.)

Képviselő: Mármaros Tamásné  
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest  
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

Case 866/MK



A spiro[(4-ciklohexanon)-[3*H*]indol-2'[1'*H*]-on és a dispiro[(1,3-dioxolán)-2,4'-ciklohexán-[3*H*]indol]- 2''[1''*H*]-on származékok fontos közbenső termékei az SR 121463 vazopresszin V<sub>2</sub> antagonistá hatású vegyületnek. A WO 9715556 számú szabadalmi leírás szerint például a dispiro[(1,3-dioxolán)-2,4'-ciklohexán-1,3''-(5''-etoxi)-[3*H*]indol]- 2''[1''*H*]-on (IX képletű vegyület)-4-etoxi-fenil-hidrazin és 4-(1,3-dioxolán)-ciklohexán-karboxilát-nátriumsó reagáltatásával és a kapott 1-(4'-etoxi-fenil)-2-(4''-/1,3-dioxolán/-ciklohexán-karbonil)-hidrazin ciklizálásával állítható elő.

A VII képletű vegyület másik előállítás módja szerint a spiro[(4-hidroxi-ciklohexán)-1,3'(5'-etoxi)-[3*H*]indol-2'[1'*H*]-on-t (EP 636608) oxidálják a megfelelő ciklohexanon származékká, melyből etilénlikollal nyerik a VII képletű ketált.

Mindkét előállítás mód hátránya a kiindulási anyagok magas ára, a soklépéses szintézis, egyes lépések mérsékelt kitermelése, egyes esetekben drága reagensek és extrém reakciókörülmények használata.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a leírt analógiával (J. Chem. Soc. C, 1970, 796) ellentétben 5-etoxi-indolinon-ból az etilakrilát addíció, Dieckmann-kondenzáció, majd az ezt követő hidrolízis és dekarboxilezés nem vezet egységes termékhez. Megállapítottuk, hogy az 5-etoxi-indolinon 2-es



helyen levő hidrogénjét védőcsoporttal helyettesíteni kell, hogy a további reakciók egységes lefutásúak legyenek.

Találmányunk tárgya eljárás I általános képletű spiro[(4-ciklohexanon)-[3H]indol]-2'[1'H]-on származékok

- mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogén,  $C_{1-4}$ alkil,  $C_{1-4}$  alkoxi,  $C_{1-4}$ alkiltio,  $C_{1-4}$  polifluoralkil,  $C_{1-4}$  polifluoralkoxi,  $C_{3-7}$  cikloalkiloxi,  $C_{1-4}$  alkiltio,

$C_{3-7}$  cikloalkiltio, fenoxi, benziloxi, vagy nitrocsoport-előállítására azzal jellemezve, hogy

valamely II általános képletű indolinon-2 származékot - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott- védőcsoport bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatjuk, a kapott III általános képletű vegyületre - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott és A jelentése védőcsoport - akrilsav( $C_{1-4}$ )észtert addicionálunk , a kapott IV általános képletű vegyületet - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott,  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport és A jelentése védőcsoport - ciklizáljuk, a kapott V általános képletű keto-észter - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport és A jelentése védőcsoport -  $-COOR^3$  csoportját és A védőcsoportját eltávolítjuk, adott esetben a IV és/vagy V és/vagy VI általános képletű vegyületek kipreparálása nélkül.



Védőcsoport bevitelére alkalmas vegyületként előnyösen 2,3 dihidropiránt, trietil-ortoformiátot vagy akrilsav( $C_{1-4}$ )észtert alkalmazhatunk.

Előnyösen oly módon járhatunk el, hogy a II általános képletű vegyület - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fent megadott - és a védőcsoport bevitelére alkalmas vegyület reakcióját katalizátor, előnyösen p-toluolszulfonsav jelenlétében végezzük., oldószerként halogénezett szénhidrogént, előnyösen diklórmetánt alkalmazva.

A II, illetve III általános képletű vegyületek - mely képletekben  $R^1$ ,  $R^2$  és A jelentése a fent megadott - akrilsav( $C_{1-4}$ )észterrel való reakcióját katalizátor, előnyösen alkáli-alkoholát jelenlétében végezzük, előnyösen nátrium-alkoholátot alkalmazunk.

A IV általános képletű vegyületek ciklizálását alkáli-alkoholát, előnyösen nátrium-etilát, kálium-t-butilát jelenlétében végezzük.

Védőcsoportként akrilsav( $C_{1-4}$ )észtert alkalmazva az eljárás előnyösen u.n. one pot eljárásban valósítható meg, poláros oldószerben bázis jelenlétében.

A III, IV, V és VI általános képletű vegyületek –mely képletekben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és A jelentése a fent megadott – újak.



A találmányunk szerinti eljárásokat az alábbi példákkal illusztráljuk, anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk.



## Példák:

1./ 38,33 g 5-etoxi-indanon-2-t, 2,12 g p-toluolszulfonsavat és 880 ml diklórmétánt összemérünk, majd keverés közben hozzáadunk 59 ml dihidropiránt. A reakcióelegyet az anyagok teljes oldódásáig keverjük (kb. 2 óra), majd 36 órán át állni hagyjuk. A kapott barna oldatot 8 %-os vizes nátrium-hirogénkarbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk. A maradékot 500 ml petroléterbe csurgatjuk. A kivált csapadékot leszívátjuk, kevés petroléterrel mossuk. Így 42,4 g 1-(2-tetrahidropiranyl)-5-etoxi-indolinon-2-t kapunk, op.: 108 - 110 °C. Termelés 75%.

41,8 g 1-(2-tetrahidropiranyl)-5-etoxi-indolinon-2-t , 1,2 g nátrium-etilátot és 440 ml toluolt összemérünk. Keverés közben az oldathoz 25 °C-on hozzácepegtetünk 4 óra alatt 34 ml etil-akrilátot. A reakcióelegyet még 2 órán át keverjük. Ezután 8 %-os vizes nátrium-hirogénkarbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, aktív szénnel derítjük, szűrjük, vákuumban beszűkítjük. A maradékot 250 ml petroléterhez öntjük. A kapott szilárd anyagot leszívátjuk, petroléterrel mossuk. 58 g 1-(2-tetrahidropiranyl)-3-(di-/etoxikarboniletil)-5-etoxi-indolinon-2-t kapunk, op.: 84 - 86 °C. Termelés 78%.

178 g 1-(2-tetrahidropiranyl)-3-(di-/etoxikarboniletil)-5-etoxi-indolinon-2-t  
1300 ml toluolban 55 °C-on keverjük 60,4 g nátrium-etiláttal és 6 g tetrabutyl-



ammónium-bromiddal 3,5 órán át. Lehűtés után a reakcióelegyet 300 ml jeges vízzel, 300 ml 1 N sósavval, és 150 ml vízzel kirázzuk, aktív szénnel és Fuller földdel derítjük, szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot 790 ml 50 %-os etanol és 315 ml konc. sósav elegyében 3,5 órán át keverve forraljuk. Ezután az elegyet 3000 ml vízbe öntjük, a vizes részt 2x600 ml és 3x300 ml toluollal extraháljuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A maradékot diizopropil-éter alatt kristályosítjuk. A kivált anyagot leszívátjuk diizopropil-éterrel mossuk. Így 60,1 g spiro[(4-ciklohexanon)-1,3'(5'-etoxi)-[3H]indol-2'[1'H]-on-t kapunk, op.: 171 - 172 °C.

Termelés 60 %.

2./ 318 ml dimetil-szulfoxidba beleszórunk 112,7 g 5-etoxi indanon-2-t, majd keverés közben hozzáadunk 3,82 g kálium-t-butilátot. 10 perc keverés után a szuszpenzióhoz csepegtetünk 40 - 45 °C között 172,1 g metil-akrilátot 70 perc alatt. Az elegyet még 65 percig kevertetjük ezen a hőfokon, majd 30 perc alatt hozzászórunk 161 g kálium-t-butilátot 60 °C alatt tartva a hőmérsékletet. A t-butanolt kidesztilláljuk. A sűrű maradékot 1780 ml vízbe öntjük, aktív szénnel derítjük, szűrjük. A szűrletet 85 °C-os fürdőn keverjük, amikor elérte a 68 °C-t (kb. 25 perc) beoltjuk, és további 3 órát keverjük max. 81 °C-on. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a kivált csapadékot leszívátjuk, vízzel alaposan kimossuk. Így 110,7 g spiro[(4-ciklohexanon)-1,3'(5'-etoxi)-[3H]indol-2'[1'H]-on-t kapunk,

op.: 184 - 186 °C, továbbdolgozásra alkalmas. Termelés 67 %.



3./ 11,2 g 5-etoxi-indanon-2-t és 220 ml trietil-ortoformiátot 135-140° C-on 20 órán át keverünk, ezután a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. Így 17,2 g 1-(dietoxi-metilén)-5-etoxi-indolinon-2-t kapunk olaj formájában. Szerkezetét NMR vizsgálattal igazoljuk. Termelés 92 %.

17,2 g 1-(dietoxi-metilén)-5-etoxi-indolinon- 2-t, 1,5 g kálium-t-butilát és 170 ml toluol elegyéhez 1 óra alatt 20 - 30°C között 12,6 ml etil-akrilátot csepegtetünk. További 90 perc keverés után 50 ml vizet adunk a reakcióelegyhez, elválasztás után a szerves fázist még vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepároljuk. 22,2 g 1-(dietoxi-metilén)-3-(di-/etoxikarboniletil/)-5-etoxi-indolinon-2-t kapunk sárgásbarna kristályosodó olaj formájában, melyet 110 ml n-hexánból átkristályosítunk. 15.1 g kristályos terméket kapunk,

op: 82-83°C. Termelés 62 %.

15 g 1-(dietoxi-metilén)-3-(di-/etoxikarboniletil/)-5-etoxi-indolinon-2-t 150 ml toluolban oldunk, keverés közben 10 perc alatt hozzáadunk 7,2 g kálium-t-butilátot. A reakcióelegyet még 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután az elegyhez vizet adunk, a fázisok elválasztása után a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepároljuk. 10,2 g spiro[(3-etojikarbonil-4-ciklohexanon)-1,3'(1'-dietoxi-metilén-5'-etoxi)-[3H]indol-2'-



on-t kapunk barna olaj formájában, szerkezetét NMR vizsgálattal igazoljuk.

Termelés 76 %.

4,05 g spiro[(3-etoxikarbonil-4-ciklohexanon)-1,3'(1'-dietoxi-metilén-5'-etoxi)-[3H]indol-2'-on-t 20 ml 96 %-os etanol és 0,5 ml 2N sósav oldat elegyében 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jeges vízzel 5°C-ra hűtjük, a kivált spiro[(3-etoxikarbonil-4-ciklohexanon)-1,3'(1'-formil-5'-etoxi)-[3H]indol-2'-on-t kiszűrjük, op.: 133 - 136 °C. Termelés 52 %.

5 g spiro[(3-etoxikarbonil-4-ciklohexanon)-1,3'(1'-formil-5'-etoxi)-[3H]indol-2'-on-t 100 ml ecetsavban oldunk, hozzáadunk 25 ml 5N kénsavat. Az elegyet 1 órán át keverve forraljuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk, nátrium-hidroxid oldattal pH 7-ig lúgosítjuk. 3.1 g megszilárduló olajat kapunk, amely azonos a más úton kapott spiro[(4-ciklohexanon)-1,3'(5'-etoxi)-[3H]indol-2'[1'H]-onnal. Op.: 139 - 140° C. Termelés 86 %.



## Szabadalmi igénypontok

1.) Eljárás I általános képletű spiro [(4-ciklohexanon)-[3H]indol]-2'[1'H]-on származékok

- mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogén,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoxi,  $C_{1-4}$  alkiltio,  $C_{1-4}$  polifluoralkil,  $C_{1-4}$  polifluoralkoxi,  $C_{3-7}$  cikloalkiloxi,  $C_{1-4}$  alkiltio,  $C_{3-7}$  cikloalkiltio, fenoxi, benziloxi, vagy nitrocsoporthoz előállítására azzal jellemezve, hogy

valamely II általános képletű indolinon-2 származékot - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott védőcsoport bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatjuk, a kapott III általános képletű vegyületre - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott és A jelentése védőcsoport- akrilsav( $C_{1-4}$ )észtert addicionálunk, a kapott IV általános képletű vegyületet - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott,  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport és A jelentése védőcsoport - ciklizáljuk, a kapott V általános képletű keto-észter - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport és A jelentése védőcsoport - -  $COOR^3$  csoportját és A védőcsoportját eltávolítjuk., adott esetben a IV és/vagy V és/vagy VI általános képletű vegyületek kipreparálása nélkül.



2.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy védőcsoport bevitelére alkalmas vegyületként 2,3 dihidropiránt, trietil-ortoformiátot vagy akrilsav(C<sub>1-4</sub>)észtert alkalmazunk.

3.) Az 1 és 2 igénypontok szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a II általános képletű vegyület - mely képletben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése az 1. igénypontban megadott - és a védőcsoport bevitelére alkalmas vegyület reakcióját katalizátor jelenlétében végezzük.

4.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a II, illetve III általános képletű vegyületek - mely képletekben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és A jelentése az 1. igénypontban megadott - akrilsav(C<sub>1-4</sub>)észterrel való reakcióját katalizátor jelenlétében végezzük.

5.) A 3. és 4. igénypontok szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy katalizátorként savas vagy lúgos katalizátort, előnyösen p-toluolszulfonsavat vagy alkáli-alkoholátot alkalmazunk.

6.) III általános képletű vegyületek - mely képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és A jelentése az 1. igénypontban megadott.

7.) IV általános képletű vegyületek - mely képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és A jelentése az 1. igénypontban megadott.


8.) V általános képletű vegyületek - mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és A jelentése az 1. igénypontban megadott.

9.) VI általános képletű vegyületek – mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a 1. igénypontban megadott.

12 oldal + 2 rajz

ler

A Bejelentő helyett a Meghatalmazott

 a megadott



## Javított szabadalmi igénypontok

1.) Eljárás I általános képletű spiro [(4-ciklohexanon)-[3H]indol]-2'[1'H]-on származékok

- mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése egymástól függetlenül hidrogén,  $C_{1-4}$  alkil,  $C_{1-4}$  alkoxi,  $C_{1-4}$  alkiltio,  $C_{1-4}$  polifluoralkil,  $C_{1-4}$  polifluoralkoxi,  $C_{3-7}$  cikloalkiloxi,  $C_{1-4}$  alkiltio,

$C_{3-7}$  cikloalkiltio, fenoxi, benziloxi, vagy nitrocsoport-előállítására azzal jellemezve, hogy

valamely II általános képletű indolinon-2 származékot - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott- 2-tetrahidropiranyl, 1-dietoxi-metilén vagy  $C_{1-4}$  alkoxikarboniletil védőcsoport bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatjuk, a kapott III általános képletű vegyületre - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott és A jelentése 2-tetrahidropiranyl, 1-dietoxi-metilén vagy  $C_{1-4}$  alkoxikarboniletil védőcsoport- akrilsav( $C_{1-4}$ )észtert addicionálunk, a kapott IV általános képletű vegyületet- mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott,  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport és A jelentése védőcsoport - ciklizáljuk, a kapott V általános képletű keto-észter - mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport és A jelentése védőcsoport -  $-COOR^3$  csoportját és A védőcsoportját eltávolítjuk., adott esetben a IV és/vagy V és/vagy VI általános képletű vegyületek kiperarálása nélkül.



- 2.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy védőcsoport bevitelére alkalmas vegyületként 2,3 dihidropiránt, trietil-ortoformiátot vagy akrilsav(C<sub>1-4</sub>)észtert alkalmazunk.
- 3.) Az 1 és 2 igénypontok szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a II általános képletű vegyület - mely képletben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése az 1. igénypontban megadott - és az A védőcsoport bevitelére alkalmas vegyület reakcióját katalizátor jelenlétében végezzük, - ahol A jelentése az 1. igénypontban megadott.
- 4.) Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a II, illetve III általános képletű vegyületek - mely képletekben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és A jelentése az 1. igénypontban megadott - akrilsav(C<sub>1-4</sub>)észterrel való reakcióját katalizátor jelenlétében végezzük.
- 5.) A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy katalizátorként savas katalizátort, előnyösen p-toluolszulfonsavat vagy lúgos katalizátort, előnyösen alkáli-alkoholátot alkalmazunk.
- 6.) A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy katalizátorként lúgos katalizátort, előnyösen alkáli-alkoholátot alkalmazunk.
- 7.) III általános képletű vegyületek - mely képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és A jelentése az 1. igénypontban megadott.

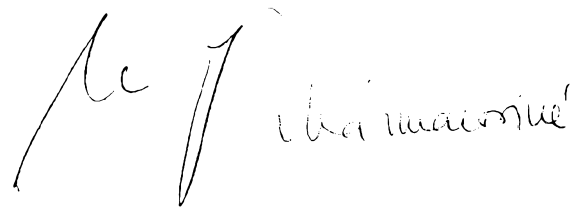


8.) IV általános képletű vegyületek - mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és A jelentése az 1. igénypontban megadott.

9.) V általános képletű vegyületek - mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és A jelentése az 1. igénypontban megadott.

10.) VI általános képletű vegyületek – mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a 1. igénypontban megadott.

A Bejelentő helyett a Meghatalmazott

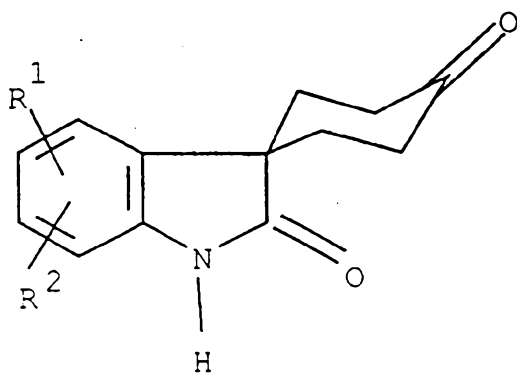


Ac J. ...

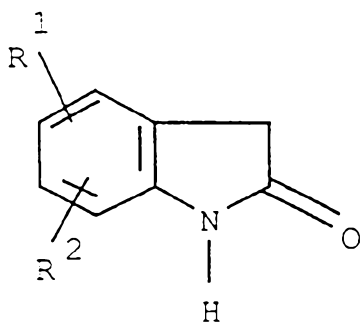


A2

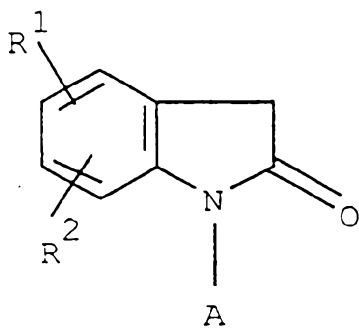
1570/02



*Handwritten text:* *leg. Chemicum*

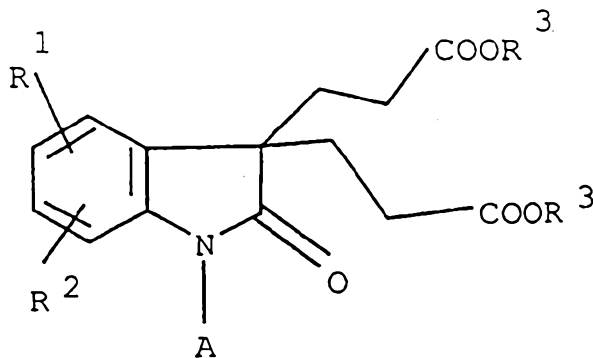


I.

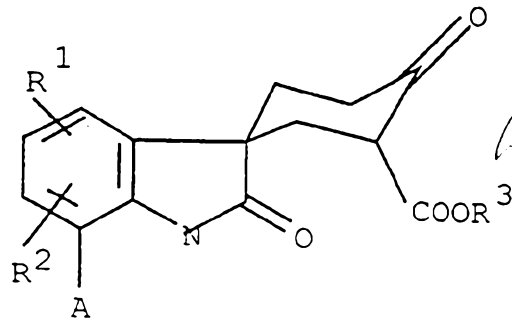


II.

III.

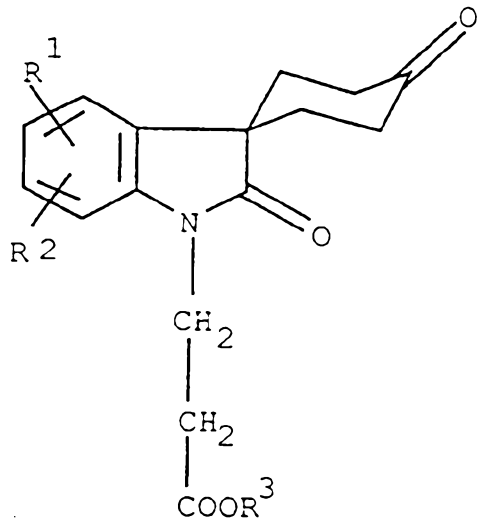


IV.

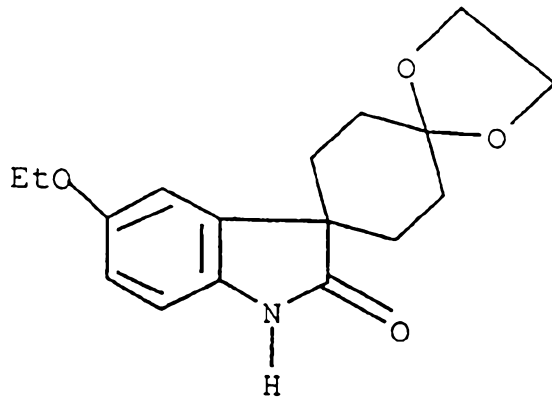


*Handwritten signature*

V.



VI.



VII.