

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 974435 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 974435

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D213/64

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 06.06.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.12.1997

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 05.12.1997

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 06.06.1995 PCT/IB1995/000437
Internationell ansökan - International
application

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Chen, Yuhpyng L., Waterford, CT 06385, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Ruggeri, Sally Gut, Waterford, CT 06385, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä 2,4-diklooripyridiinin muuttamiseksi 2-aryylioksi-4-klooripyridiineiksi

Förfarande för ändring av 2,4-diklorpyridiner till 2-aryloxi-4-klorpyridiner

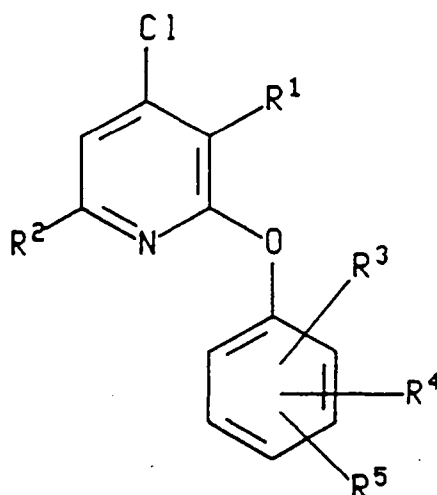
Menetelmä 2,4-diklooripyridiinien muuttamiseksi 2-aryylioksi-4-klooripyridiineiksi

Keksinnön tausta

Tämä keksintö koskee menetelmää 2,4-diklooripyridiinien muuttamiseksi 2-aryylioksi-4-klooripyridiineiksi. Tätä menetelmää voidaan käyttää 3,6-di(C₁₋₄)alkyyli-4-kloori-2-(2,4,6-trisubstituoitu fenoksi)pyridiinien valmistamiseksi, jotka ovat välituotteita sellaisten farmaseuttisesti aktiivisten 2-fenoksi-4-klooripyridiinijohdannaisien synteesissä, jotka osoittavat aktiivisuutta kortikotropiinia vapauttavan tekijän (CRF) antagonisteina ja ovat käyttökelpoisia useiden neurologisten sairauksien hoidossa. Tällaiset farmaseuttisesti aktiiviset yhdisteet, menetelmät niiden valmistamiseksi ja neurologiset sairaudet, joiden hoidossa ne ovat käyttökelpoisia, on kuvattu vireillä olevassa US-patenttihakemuksessa 08/255 514, joka on jätetty kesäkuun 8. päivänä 1994. Tämä patenttihakemus liitetään tähän viittauksena kokonaisuudessaan.

Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö koskee menetelmää yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



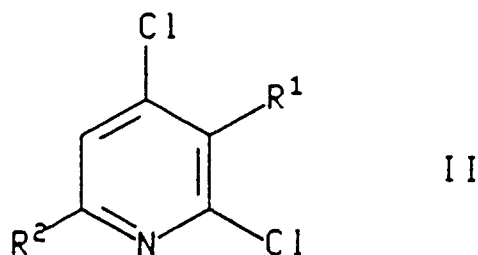
jossa

R¹ on (C₁₋₄)alkyyli;

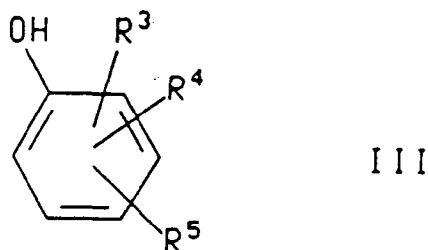
R^2 on metyyli tai etyyli; ja

R^3 , R^4 ja R^5 on valittu toisistaan riippumatta (C_{1-4})-alkyylistä ja (C_{1-4})alkoksista;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jolloin menetelmässä saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on kaava



jossa R^1 ja R^2 ovat kuten edellä on määriteltty, yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R^3 , R^4 ja R^5 ovat kuten edellä on määriteltty, emäksen läsnä ollessa, joka kykenee poistamaan protonin kaavan III mukaisesta yhdisteestä, mahdollisesti metalliorgaanisen halidin tai oksidin ja sopivan liuottimen läsnä ollessa, ja sitten mahdollisesti muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste tällaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Tätä reaktiota varten sopiviin emäksiin sisältyvät natriumhydridi, kaliumhydridi, kaliumkarbonaatti, cesiumkarbonaatti, ammoniumhydroksidi, n-butyylilitium ja litium-, natrium- tai kalium(C_{1-4})alkoksidi. Esimerkkejä sopivista metalliorgaanisista halideista ja oksideista ovat kupari(I)bromidi, -jodidi tai -kloridi, kupari(II)oksidi, kupari(I)oksidi, kuparimetalli ja trialkyylitinakloridi. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat tetrahydrofuraani

(THF), dimetyylisulfoksidi (DMSO), asetonitriili, metyleenikloridi (CH_2Cl_2), 1-metyyli-2-pyrrolidinoni, pyridiini, kinoliini, N,N-dialkyyliasetamidi, 2,4,6-trimetyylipyridiini, N,N-dialkyyliasetamidi, N,N-dialkyyliformamidi (esim. N,N-dimetyyliformamidi), heksametyylifosforamidi ja tolueeni. Reaktiolämpötila voi olla alueella noin 0 - 180 °C ja edullisesti se on noin huoneenlämpötilasta noin 150 °C:seen.

Tämän keksinnön edullinen suoritusmuoto koskee edellä esitettyä menetelmää, jossa muodostuva kaavan I mukainen yhdiste on yhdiste, jossa kaikki radikaalit R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat metyyliiryhmiä, liuotin on pyridiini, metalliorganinen halidi tai oksidi on kupari(I)jodidi ja emäs on kalium-t-butoksidi.

Tämän keksinnön toinen suoritusmuoto koskee edellä kuvattua kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiota kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin liuotin on valittu dimetyylisulfoksidista (DMSO), pyridiinistä, 2,4,6-trimetyylipyridiinistä, kinoliinista ja edellä mainittujen liuotinten seoksista, emäs on valittu kaliumhydridistä, natriumhydridistä, natriummetoksidista, kalium-t-butoksidista ja natrium-t-butoksidista ja metalliorganinen halidi tai oksidi on valittu kupari(I)bromidista, kupari(I)kloridista ja kupari(I)jodidista.

Tämän keksinnön muut suoritusmuodot koskevat edellä kuvattua kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiota kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin:

(a) liuotin on pyridiini, DMSO tai pyridiinin ja DMSO:n seos; tai

(b) emäs on natriumhydridi tai kalium-t-butoksidi; tai

(c) metalliorganinen halidi tai oksidi on kupari(I)jodidi, kupari(I)bromidi tai kupari(I)kloridi;

(d) liuotin on pyridiini, R^1 ja R^2 kaavan II mukaisessa yhdisteessä ovat molemmat metyyliiryhmiä ja R^3 , R^4 ja

R⁵ kaavan III mukaisessa yhdisteessä ovat kaikki metyyli-ryhmiä;

(e) liuotin on pyridiini, R¹ - R⁵ kaavoissa II ja III ovat kaikki metyyli-ryhmiä ja ja emäs on kalium-t-butoksidi tai

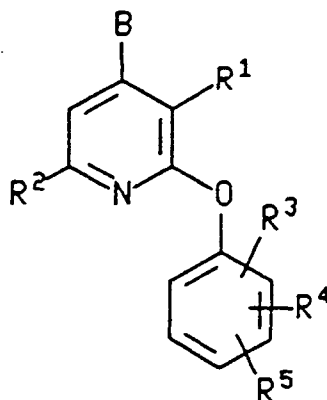
(f) liuotin on pyridiini, R¹ - R⁵ kaavoissa II ja III ovat kaikki metyyli-ryhmiä ja metalliorgaaninen halidi tai oksidi on kupari(I)jodidi, kupari(I)bromidi tai kupari(I)kloridi.

10 Tämän keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteina valmistettaessa 2-fenoksi-pyridiinijohdannaisia, jotka ovat kortikotropiinia vapauttavan tekijän (CRF) antagonisteja ja käyttökelpoisia hoidettaessa sairauksia, joiden hoito voidaan toteuttaa tai sitä voidaan helpottaa CRF-antagonisteilla. Esimerkkejä tällaisista sairauksista ovat sairaudet, jotka on valittu tulehdussairauksista, kuten nivelreumasta ja nivelrikosta, kivusta, astmasta, psoriasiksesta ja allergioista; yleistyneestä ahdistuneisuushäiriöstä; paniikista, fobioista, pakko-oireisesta häiriöstä; vammaanjälkeisestä stressihäiriöstä; stressin aiheuttamista unihäiriöistä; kipuaistimuksesta, kuten fibromyalgiasta; mielialahäiriöistä, kuten masennuksesta, mukaan luettuna vaikea masennus, yhden jakson masennus, toistuva masennus, hyväksikäytön jälkeinen masennus lapsella ja synnytyksen jälkeinen masennus; dystemiasta; bipolaarisista sairauksista; syklotymiasta; uupumusoireyhtymästä; stressin aiheuttamasta päänsärystä; syövästä; ärtyvän suolen oireyhtymästä; Crohnin taudista; spastisesta paksusuolesta; ihmisen immuunikatovirusinfektioista (HIV-infektioista), hermoston rappeumataudeista, kuten Alzheimerin taudista, Parkinsonin taudista ja Huntingtonin taudista; gastrointestinaalisista taudeista; syömishäiriöistä, kuten anoreksiasta ja bulimia nervosasta; verenvuotoon liittyvästä stressistä; kemiallisista riippuvuuksista

(esim. alkoholi-, kokaiini-, heroiini-, bentsodiatsepiini-riippuvuudesta tai muista lääkeriippuvuuksista); lääkkeen ja alkoholin vieroitusoireista; stressin aiheuttamista psykoottisista jaksoista; normaalin kilpirauhastoiminnan sairausoireyhtymästä; antidiureettisen hormonin (ADH) epäasianmukaisen erityksen oireyhtymästä; lihavuudesta, hedelmättömyydestä; päävammoista; selkäytimen vammasta; iskeemisestä hermovauriosta (esim. aivojen iskemiasta, kuten aivojen hippokampuksen iskemiasta); eksitotoksisesta hermovauriosta; epilepsiasta; aivohalvauksesta; immuunisairauksista, mukaan luettuna stressin aiheuttamat immuunisairaudet (esim. sian stressioireyhtymä, nautaeläimen kuljetukseen liittyvä kuume, hevosen kohtauksittainen lihaskäpälä ja vankeuden aiheuttamat häiriöt kanoilla, suunnanmuutosstressi lampailta ja ihmisen ja eläimen vuorovaikutukseen liittyvä stressi koirilla); lihaskouristuksista; virtsan pidätyskyvyttömyydestä; Alzheimerin tyyppisestä vanhuuden dementiasta; moni-infarktidementiasta; amyotrofisesta lateraaliskleroosista; ja hypoglykemiasta nisäkkäillä, mukaan luettuna ihmiset.

Farmaseuttisesti aktiiviset CRF-antagonistit, joita voidaan valmistaa käyttäen tämän keksinnön menetelmillä tuotettuja kaavan I mukaisia välituotteita, on kuvattu seuraavassa.



Näissä yhdisteissä B on $-NR^6R^7$, $-NHCHR^6R^7$, $-OCHR^6R^7$ tai $-SCHR^6R^7$;

$R^1 - R^5$ ovat kuten edellä on määritelty;

R^6 on C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla R^8 , jotka on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, joka koostuu hydroksista, fluorista, kloorista, bromista, jodista, CF_3 :sta ja C_{1-4} -alkoksista, ja mainittu C_{1-6} -alkyyli ja mainitun C_{1-4} -alkoksiosuuden (C_{1-4})alkyyliosuus voi sisältää mahdollisesti yhden hiili-hiili-kaksoissidoksen tai -kolmoissidoksen; ja

R^7 on C_{1-12} -alkyyli, aryyli tai $-(C_{1-4}$ -alkyleeni)aryyli, jolloin mainittu aryyli on fenyyli, naftyyli, tienyyli, bentsotienyyli, pyridyyli, kinolyyli, pyratsinyyli, pyrimidyyli, imidatsolyyli, furanyyli, bentsofuranyyli, bentsotiatsolyyli, isotiatsolyyli, bentsisotiatsolyyli, bentsisoksatsolyyli, bentsimidatsolyyli, indolyyli tai bentsoksatsolyyli; 3 - 8-jäseninen sykloalkyyli tai $-(C_{1-6}$ -alkyleeni)sykloalkyyli, jolloin mainitun vähintään 4 renkaan jäsentä käsittävän sykloalkyylin ja mainitun vähintään 4 renkaan jäsentä käsittävän $-(C_{1-6}$ -alkyleeni)sykloalkyylin sykloalkyyliosuuden yksi tai kaksi renkaan hiiliatomia voi olla mahdollisesti korvattu happi- tai rikkiatomilla tai $N-R^9$ -ryhmällä, jossa R^9 on vety tai C_{1-4} -alkyyli; ja kukin edellä mainituista R^7 -ryhmistä voi olla mahdollisesti substituoitu 1 - 3 substituentilla, jotka on valittu toisistaan riippumatta kloorista, fluorista ja C_{1-4} -alkyylistä, tai yhdellä substituentilla, joka on valittu bromista, jodista, C_{1-6} -alkoksista, $-O-CO-(C_{1-6}$ -alkyyli)ryhmästä, $-O-CO-N-(C_{1-4}$ -alkyyli)(C_{1-2} -alkyyli)ryhmästä, $-S(C_{1-6}$ -alkyyli)ryhmästä, CN -ryhmästä, NO_2 -ryhmästä, $-SO-(C_{1-4}$ -alkyyli)ryhmästä ja $-SO_2-(C_{1-4}$ -alkyyli)ryhmästä, ja mainittu C_{1-12} -alkyyli ja mainitun $-(C_{1-4}$ -alkyleeni)aryylin C_{1-4} -alkyleeniosuus voi sisältää mahdollisesti yhden hiili-hiili-kaksoissidoksen tai -kolmoissidoksen;

tai $-NR^6R^7$ voi muodostaa tyydyttyneen 5 - 8-jäsenen karbosyklisen renkaan, joka voi sisältää mahdollisesti

1 tai 2 hiili-hiili-kaksoissidosta ja jossa 1 tai 2 renkaan hiiliatomeista voi olla mahdollisesti korvattu happi- tai rikkiatomilla.

Edellä esitetyt farmaseuttisesti aktiiviset yhdisteet on kuvattu vireillä olevassa US-patenttihakemuksessa 08/255 514, joka on jätetty kesäkuun 8. päivänä 1994, ja liitetään tähän viittauksena kokonaisuudessaan. Menetelmät tällaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen (jäljempänä niitä kutsutaan yhteisesti "aktiivisiksi aineiksi") valmistamiseksi on esitetty myös tuossa patenttihakemuksessa.

Aktiiviset aineet voidaan antaa potilaalle yksin tai yhdistelmässä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa joko yhdessä tai monessa annoksessa. Sopiviin farmaseuttisiin kantajiin sisältyvät inertit kiinteät laimennusaineet tai täyteaineet, steriilit vesiliuokset ja erilaiset orgaaniset liuottimet. Farmaseuttiset koostumukset, jotka on muodostettu yhdistämällä kaavan I mukaiset yhdisteet ja farmaseuttisesti hyväksyttävät kantaja-aineet, voidaan antaa potilaalle helposti erilaisissa annostusmuodoissa, kuten tabletteina, jauheina, pastilleina, siirappeina, ruiskeena annettavina liuoksina ja vastaavina. Nämä farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää haluttaessa muita ainesosia, kuten makuaineita, sideaineita, täyteaineita ja vastaavia. Näin ollen suun kautta otettavaksi tabletteja, jotka sisältävät erilaisia täyteaineita, kuten natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja kalsiumfosfaattia, voidaan käyttää erilaisten hajotusaineiden, kuten tärkkelyksen, metyyliiselluloosan, algiinihapon ja tiettyjen kompleksisten silikaattien ohella yhdessä sideaineiden, kuten polyvinylipyrrolidonin, sakkaroosin, gelatiinin ja arabikumin, kanssa. Lisäksi voiteluaineet, kuten magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki, ovat usein hyödyllisiä tabletointitarkoituksia varten. Samantyyppisiä kiinteitä koostumuksia voidaan myös käyttää

täyteaineina pehmeä- ja kovagelatiinikapseleissa. Tätä tarkoitusta varten edullisiin aineisiin sisältyvät laktoosi eli maitosokeri ja suurimolekyyllipainoiset polyeteeniglykolit. Haluttaessa vesipitoisia suspensioita tai eliksiirejä suun kautta otettavaksi oleellinen aktiivinen aine voidaan yhdistää erilaisten makeutus- ja makuaineiden, väriaineen tai värien ja haluttaessa emulgointi- tai suspendoimisaineiden kanssa yhdessä laimennusaineiden, kuten veden, etanolin, propeeniglykolin, glyseriinin ja niiden yhdistelmien kanssa.

Ruuansulatuskanavan ulkopuolista käyttöä varten voidaan käyttää liuoksia, jotka sisältävät aktiivisen aineen seesami- tai maapähkinäöljyässä, vesipitoisessa propeeniglykolissa tai steriilissä vesiliuoksessa. Tällaiset vesipitoiset liuokset pitäisi tarvittaessa puskuroida sopivasti ja nestemäinen laimennusaine ensin muuttaa isotoniseksi riittävällä suolaliuoksella tai glukosilla. Nämä nimenomaiset vesiliuokset ovat erityisen sopivia annettavaksi laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti, ihonalaisesti ja vatsakalvonsisäisesti. Käytettävät steriilit vesipitoiset väliaineet ovat kaikki helposti saatavissa alan ammattimiesten tunteman standarditekniikan avulla.

Aktiivisten aineiden tehokas annostus riippuu aiotusta lääkkeen antotavasta ja erilaisista tekijöistä, kuten potilaan iästä, painosta ja tilasta, kuten lääkärielle on yleisesti tunnettua. Annostus riippuu nimenomaisesta hoidettavasta sairaudesta. Päivittäinen annostus stressin aiheuttamien sairauksien, tulehdussairauksien, Alzheimerin taudin, gastrointestinaalisten tautien, anoreksia nervosan, verenvuotoon liittyvän stressin ja lääkkeen ja alkoholin vieroitusoireiden hoitamiseksi on yleensä noin 0,1 - 50 mg/hoidettavan potilaan paino-kg.

Seuraava kokeellinen esimerkki kuvaa tämän keksinnön uutta menetelmää rajoittamatta sen piiriä.

Esimerkki 1

4-kloori-3,6-dimetyyli-2-(2,4,6-trimetyylifenoksi)-pyridiini

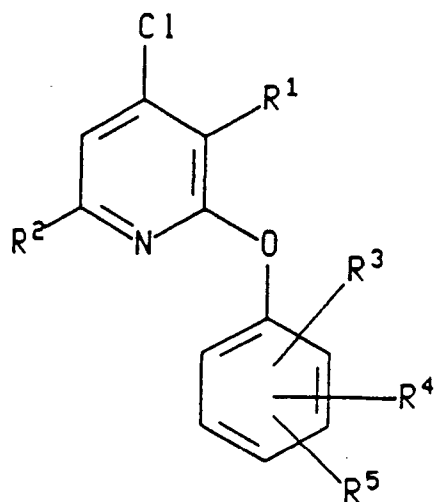
Kahden litran pulloon, joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella, palautusjäähdyttimellä ja typen sisääntuloputkella, pantiin 250 ml pyridiiniä. Pullo jäähdytettiin jäähauteessa ja siihen lisättiin 42,5 g (0,312 mmol) 2,4,6-trimetyylifenolia ja 35,1 g (0,313 mol) kalium-t-butoksidia. Pullo lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja siihen lisättiin 50,0 g (0,284 mol) 2,4-dikloori-3,6-dimetyylipyridiiniä ja 13,5 g (0,071 mol) kupari(I)jodidia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä kahden tunnin ajan ja sitten se jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan. Reaktioseos laimennettiin 500 ml:lla heksaaneja, sitten se sekoitettiin 1 000 ml:n kanssa kyllästettyä ammoniumkloridia (NH_4Cl). Seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen sitä sekoitettiin yön yli. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin 3 x 125 ml:lla 1 M ammoniumhydroksidia (NH_4OH), 2 x 250 ml:lla 3 N natriumhydroksidia (NaOH), 1 x 250 ml:lla 1 N suolahappoa (HCl) ja 1 x 250 ml:lla vettä. Seos kuivattiin natriumsulfaattilla (Na_2SO_4), minkä jälkeen kiinteät aineet poistettiin suodattamalla ja pestiin heksaanilla. Suodos väkevöitiin tyhjössä ruskeaksi öljyksi. Jäännös sekoitettiin 250 ml:aan metanolia ja seosta sekoitettiin yön yli. Saatu liete suodatettiin tyhjössä. Kellertävät kiinteät aineet pestiin metanolilla, sitten ne kuivattiin, jolloin saatiin 31,6 g (40,4 %) otsikon yhdistettä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,88 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm.

Suodos väkevöitiin tyhjössä öljyksi ja jäännös sekoitettiin 50 ml:aan metanolia. Seosta sekoitettiin yön yli, minkä jälkeen saatu öljy jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan ja suodatettiin tyhjössä. Kiinteät aineet pestiin mimimimäärällä metanolia ja kuivattiin, jolloin saatiin vielä 16,1 g (20,5 %) ainetta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



I

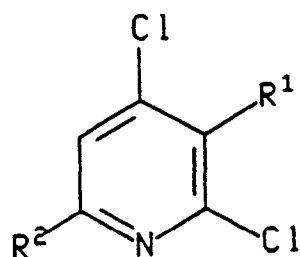
jossa

R¹ on (C₁₋₄)alkyyli;

R² on metyyli tai etyyli; ja

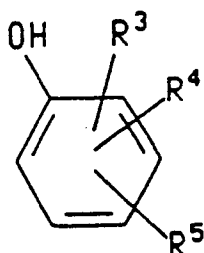
R³, R⁴ ja R⁵ on valittu toisistaan riippumatta (C₁₋₄)alkyylistä ja (C₁₋₄)alkoksista;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että saatetaan reagoimaan yhdiste, jolla on kaava



II

jossa R¹ ja R² ovat kuten edellä on määritelty, yhdisteen kanssa, jolla on kaava



III

jossa R^3 , R^4 ja R^5 ovat kuten edellä on määriteltä, emäksen läsnä ollessa, joka kykenee poistamaan protonin kaavan III mukaisesta yhdisteestä, kupari(I)bromidin, kupari(I)kloridin tai kupari(I)jodidin ja pyridiinin läsnä
5 ollessa, ja sitten mahdollisesti muutetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste tällaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että emäs on valittu natriumhydri-
10 distä, kaliumhydridistä, kaliumkarbonaatista, cesiumkarbonaatista, ammoniumhydroksidista, litium(C_{1-4})alkoksidista, natrium- tai kalium(C_{1-4})alkoksidista ja n-butyylilitiumista.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että se tuottaa yhdisteen, jolla on kaava I, jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 ovat kaikki metyyli-ryhmiä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että emäs on kalium-t-butoksidi.

20 5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että emäs on kalium-t-butoksidi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että emäs on natriumhydridi tai kalium-t-butoksidi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

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:



Allekirjoitus