

(19)



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

(11) 1002687

(12) C OCTROOI²⁰

(21) Aanvraag om octrooi: 1002687

(51) Int.Cl.⁶
C07D281/10

(22) Ingediend: 22.03.96

(41) Ingeschreven:
23.09.97

(47) Dagtekening:
23.09.97

(45) Uitgegeven:
03.11.97 I.E. 97/11

(73) Octrooihouder(s):
DSM N.V. te Heerlen.

(72) Uitvinder(s):
Marcus Joseph Maria Plaum te Limbricht
Wilhelmus Hubertus Joseph Boesten te Sittard
Eric Cornelis Roos te Maastricht

(74) Gemachtigde:
Drs. W.C.R. Hoogstraten c.s. te 6160 MA
Geleen.

(54) Werkwijze voor de bereiding van een benzothiazepine.

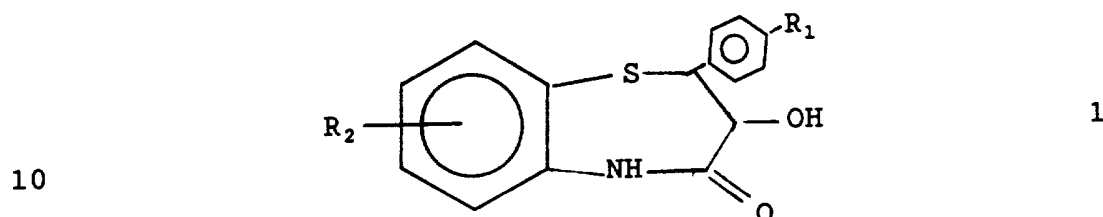
(57) Werkwijze voor de bereiding van een 1,5-benzothiazepinederivaat, of een zout daarvan, met formule 1 waarin R_1 H, een alkylgroep of een alkoxigroep voorstelt, en R_2 H of een halogeen voorstelt, waarin een propaan-zuurderivaat met formule 2 waarin R_1 en R_2 als bovengedefinieerd zijn en R_3 H of een alkylgroep voorstelt, wordt onderworpen aan een intramoleculaire cyclisatiereactie in een niet gehalogeneerd oplosmiddel, in aanwezigheid van een α -gechloreerd carbonzuur. Bij voorkeur is R_2 H en R_1 OCH_3 . Als α -gechloreerd carbonzuur wordt bij voorkeur trichloorazijnzuur toegepast.
Het na cyclisatie verkregen benzothiazepine kan vervolgens worden onderworpen aan een alkylerings en/of een acyleringsreactie, waardoor bekende farmaceutica, in het bijzonder diltiazem, kunnen worden verkregen.

NL C 1002687

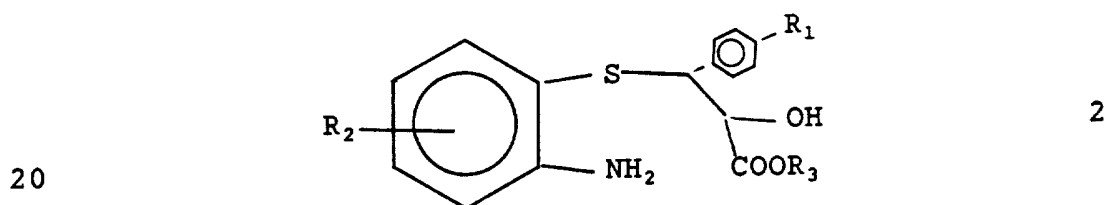
De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

WERKWIJZE VOOR DE BEREIDING VAN EEN BENZOTHIAZEPINE

De uitvinding betreft een werkwijze voor de bereiding van een 1,5-benzothiazepinederivaat, of een
5 zout daarvan, met formule 1



waarin R1 H, een alkylgroep of een alkoxygroep voorstelt, en R2 H of een halogeen voorstelt, waarin
15 een propaanzuurderivaat met formule 2



waarin R1 en R2 als bovengedefiniëerd zijn en R3 H of een alkylgroep voorstelt, wordt onderworpen aan een intramoleculaire cyclisatiereactie in een niet
25 gehalogeneerd oplosmiddel, in aanwezigheid van een carbonzuur.

Een dergelijke werkwijze is bekend uit Chem. Pharm. Bull. 19, 2028-2037 (1970), waarin o.a. azijnzuur wordt genoemd als katalysator bij de
30 cyclisatie van dergelijke propaanzuurderivaten.

Een nadeel van de bekende werkwijze is echter dat de opbrengst erg laag is, zelfs bij relatief lange reaktietijden.

De uitvinding beoogt een werkwijze te
35 verschaffen waarmee de cyclisatie van genoemde propaanzuurderivaten in korte tijd en met hoge opbrengst mogelijk is.

Dit wordt volgens de uitvinding bereikt door als carbonzuur een α -gechloreerd carbonzuur toe te passen.

Voorbeelden van geschikte α -gechloreerde carbonzuren zijn zuren met de algemene formule $R-C(Cl)_n-COOH$ waarbij R Cl, een alkyl- of een arylgroep voorstelt en n 1 of 2 kan zijn, het aantal C-atomen dat R bevat is niet kritisch en ligt in de praktijk bij voorkeur tussen 0 en 20, in het bijzonder tussen 0 en 3. Bij voorkeur is n gelijk aan 2. De beste resultaten werden verkregen met trichloorazijnzuur.

De hoeveelheid toe te passen α -gechloreerd carbonzuur ligt meestal tussen 0,1 en 100 mol.% α -gechloreerd carbonzuur berekend ten opzichte van de hoeveelheid ingezet propaanzuurderivaat. Wanneer als propaanzuurderivaat het zuur wordt toegepast als uitgangsstof voor de cyclisatiereactie, wordt bij voorkeur 0,1-10 mol.%, in het bijzonder tussen 2 en 6 mol.%, α -gechloreerd carbonzuur toegepast, berekend ten opzichte van de hoeveelheid propaanzuurderivaat; wanneer een ester als propaanzuurderivaat wordt toegepast wordt bij voorkeur 10-80 mol.%, in het bijzonder tussen 20 en 60 mol.%, α -gechloreerd carbonzuur toegepast, berekend ten opzichte van de hoeveelheid propaanzuurderivaat.

Als uitgangsverbindingen komen in aanmerking propaanzuurderivaten volgens formule 1 waarin R_1 H, een alkylgroep of een alkoxygroep voorstelt, in het bijzonder een alkyl- of een alkoxy groep met 1-20 C-atomen bij voorkeur met 1-5 C-atomen; R_2 H of een halogeen in het bijzonder Cl voorstelt en R_3 H of een alkylgroep voorstelt, in het bijzonder een alkylgroep met 1-20 C-atomen bij voorkeur 1-5 C-atomen.

De keuze van het niet gehalogeneerde oplosmiddel dat wordt toegepast in de werkwijze volgens de uitvinding is niet bijzonder kritisch. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn koolwaterstoffen, in

het bijzonder aromatische koolwaterstoffen,
bijvoorbeeld benzeen, xyleen, tolueen, of alifatische
koolwaterstoffen, bijvoorbeeld n-hexaan, n-heptaan, n-
octaan of cyclohexaan; of ethers, bijvoorbeeld
5 propylether. Bij voorkeur wordt xyleen of tolueen
toegepast.

De temperatuur waarbij de cyclisatie volgens
de uitvinding wordt uitgevoerd is eveneens niet
bijzonder kritisch. In de praktijk ligt de temperatuur
10 bij voorkeur tussen 50 en 200 °C, in het bijzonder
tussen 100 en 170 °C.

De als uitgangsstof toe te passen
propaanzuurderivaten kunnen op bekende wijze worden
bereid, bijvoorbeeld door de koppeling van
15 aminothiolenol met het overeenkomstige derivaat van
fenylglycidezuur. Desgewenst kan de koppelingsreactie
tot het propaanzuurderivaat en de daaropvolgende
cyclisatie van het propaanzuurderivaat worden
uitgevoerd zonder tussentijdse isolatie van het
20 propaanzuurderivaat.

Het verkregen 1,5 benzothiazepine kan
vervolgens op bekende wijze, via alkylering en
acylering worden omgezet in bekende farmaceutische
verbindingen, bijvoorbeeld diltiazem. Diltiazem is de
25 algemeen gebruikte benaming van (+)-(2S,3S)-2-(4-
methoxyfenyl)-3-acetyloxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-
2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on en is bekend
uit, bijvoorbeeld, US-A-3.562.257.

De uitvinding wordt nu verder toegelicht aan
30 de hand van de voorbeelden, zonder evenwel daartoe te
worden beperkt.

Voorbeeld I

Cyclisatie van (+)-(2S,3S)-2-hydroxy-3-(4-
35 methoxyfenyl)-3-(2-aminofenylthio)propaanzure methyl
ester met trichloorazijnzuur.

Aan een oplossing van 3,3 gram (+)-(2S,3S)-2-

hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)-3-(2aminofenylthio)-
propaanzuur methylester in 30 ml o-xyleen werd onder
stikstof atmosfeer bij 90°C, 820 mg trichloorazijnzuur
toegevoegd. Vervolgens werd de oplossing doorverwarmd
5 tot refluxtemperatuur. De gevormde methanol werd d.m.v.
een azeotropische destillatie verwijderd. Na één uur
werd gekoeld tot 15°C en bij deze temperatuur werd nog
één uur nageroerd. Het gevormde neerslag werd
afgefiltreerd en achtereenvolgens gewassen met o-xyleen
10 en ijswater. Na drogen was de opbrengst aan (+)-
(2S,3S)-2-(4-methoxyfenyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1,5-
benzothiazepin-4(5H)-on 2,4g (81%).
zuiverheid: > 98% (¹H-NMR)
smeltpunt = 203 °C $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ\text{C}$ (c=0,4; MeOH).

15

Voorbeeld II

Cyclisatie van (+)-(2S,3S)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)-3-(2-aminofenylthio)propaanzure methyl ester met trichloorazijnzuur.

20 Aan een oplossing van 3,3 gram (+)-(2S,3S)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)-3-(2-aminofenylthio)-propaanzuur methylester in 30 ml o-xyleen werd onder stikstof atmosfeer bij 90°C, 320 mg trichloorazijnzuur toegevoegd. Vervolgens werd de oplossing doorverwarmd
25 tot refluxtemperatuur. De gevormde methanol werd d.m.v. een azeotropische destillatie verwijderd. Na één uur werd een tweede portie van 320 mg trichloorazijnzuur toegevoegd. Na een totale reaktietijd van 2 uur werd gekoeld tot 15° en bij deze temperatuur werd nog één
30 uur nageroerd. Het gevormde neerslag werd afgefiltreerd en achtereenvolgens gewassen met o-xyleen en ijswater. Na drogen was de opbrengst aan (+)-(2S,3S)-2-(4-methoxyfenyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on 2,5g (84%).
35 zuiverheid: > 98% (¹H-NMR)

Voorbeeld III

Cyclisatie van (+)-(2S,3S)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)-3-(2-aminofenylthio)propaanzuur methyl ester met 2,2-dichlooroctadecaanzuur.

- 5 Aan een oplossing van 3,3 gram (+)-(2S,3S)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)-3-(2-aminofenylthio)propaanzuur methylester in 30 ml o-xyleen werd onder stikstof atmosfeer bij 90°C, 177 mg 2,2-dichlooroctadecaanzuur toegevoegd. Vervolgens werd de oplossing doorverwarmd tot refluxtemperatuur. De gevormde methanol werd d.m.v. een azeotropische destillatie verwijderd. Na één uur werd een tweede portie van 177 mg 2,2-dichlooroctadecaanzuur toegevoegd. Een derde portie van 707 mg 2,2-dichlooroctadecaanzuur werd na nog één uur toegevoegd. Na een totale reaktietijd van 3 uur werd de oplossing gekoeld tot 15° en bij deze temperatuur werd nog één uur nageroerd. Het gevormde neerslag werd afgefiltreerd en achtereenvolgens gewassen met o-xyleen en ijswater. Na drogen was de opbrengst aan (+)-(2S,3S)-2-(4-methoxyfenyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on 2,2g (73%).
- 20 zuiverheid: > 98% (¹H-NMR)

Voorbeeld IV

- 25 Cyclisatie van (+)-(2S,3S)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)-3-(2-aminofenylthio)propaanzuur met trichloorazijnzuur.

- Aan een oplossing van 1,36 gram (+)-(2S,3S)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)-3-(2-amino-fenylthio)-propaanzuur in 20 ml o-xyleen werd onder stikstof atmosfeer bij 110 °C, 34 mg trichloorazijnzuur toegevoegd. Vervolgens werd de oplossing doorverwarmd tot refluxtemperatuur. Het gevormde water werd d.m.v. een azeotropische destillatie verwijderd. Na twee uur werd gekoeld tot 15°C en bij deze temperatuur werd nog één uur nageroerd. Het gevormde neerslag werd afgefiltreerd en achtereenvolgens gewassen met o-xyleen
- 35

en ijswater.

Na drogen was de opbrengst aan (+)-(2S,3S)-2-(4-methoxyfenyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on 1,01g (81%).

5 zuiverheid: >98% (¹H-NMR).

Voorbeeld V

Synthese van (+)-(2S,3S)-2-(4-methoxyfenyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on uit
10 (2R,3S)-2,3-epoxy-3-(4-methoxyfenyl)propaanzuur methylester.

Een oplossing van 10,4 gram (2R,3S)-2,3-epoxy-3-(4-methoxyfenyl)propaanzuur methylester en 150µl triethylamine werd onder stikstof atmosfeer
15 verwarmd tot 120 °C. Bij deze temperatuur werd 6,9 gram 2-aminothiofenol in 30 minuten toegedruppeld.

Na 1,5 uur roeren bij 120°C werd 2,05 gram trichloorazijnzuur toegevoegd. De gevormde methanol werd d.m.v. een azeotropische destillatie verwijderd.

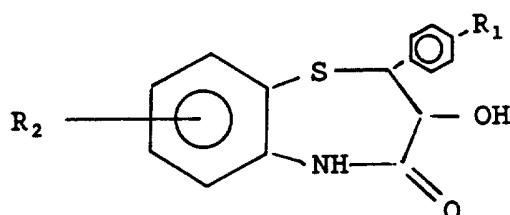
20 Na één uur werd een tweede portie van 2,05 g trichloorazijnzuur toegevoegd. Na een totale reaktietijd van 2 uur werd de oplossing gekoeld tot 15°C en bij deze temperatuur werd nog een uur nageroerd. Het gevormde neerslag werd afgefiltreerd en
25 achtereenvolgens gewassen met o-xyleen en ijswater.

Na drogen was de opbrengst aan (+)-(2S,3S)-2-(4-methoxyfenyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on 10,6 g (71%).

zuiverheid: > 98% (¹H-NMR)

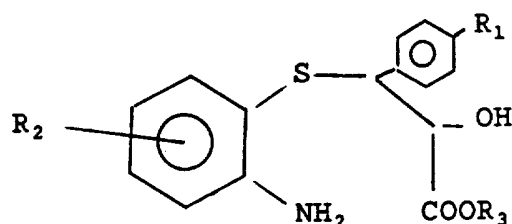
C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van een 1,5-benzothiazepinederivaat, of een zout daarvan, met formule 1



1

waarin R1 H, een alkylgroep of een alkoxygroep voorstelt, en R2 H of een halogeen voorstelt, waarin een propaanzuurderivaat met formule 2



2

2. Werkwijze volgens conclusie 1 waarin de hoeveelheid gehalogeneerd carbonzuur ligt tussen 0,1 en 100 mol.%, berekend ten opzichte van de hoeveelheid propaanzuurderivaat.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, waarin R2 is H en R1 is OCH3.
4. Werkwijze volgens een der conclusies 1-3, waarin een carbonzuur wordt toegepast met op de α -plaats tenminste 2 Cl-substituenten.

5. Werkwijze volgens conclusie 4 waarin als α -gechloreerd carbonzuur trichloorazijnzuur wordt toegepast.
- 5 6. Werkwijze volgens een der conclusies 1-5, waarin R_3 H is.
7. Werkwijze volgens conclusie 6 waarin de hoeveelheid α -gechloreerd carbonzuur ligt tussen 2-6 mol.% berekend ten opzichte van de hoeveelheid propaanzuurderivaat.
- 10 8. Werkwijze volgens een der conclusies 1-5, waarin R_3 een alkylgroep voorstelt.
9. Werkwijze volgens conclusie 8 waarin R_3 een alkylgroep voorstelt met 1-5 C-atomen.
- 15 10. Werkwijze volgens conclusie 8 of 9 waarin de hoeveelheid α -gechloreerd carbonzuur ligt tussen 20 en 60 mol.%, berekend ten opzichte van de hoeveelheid propaanzuurderivaat.
11. Werkwijze volgens een der conclusies 1-10 waarin als oplosmiddel o-xyleen wordt toegepast.
- 20 12. Werkwijze volgens een der conclusies 1-11, waarin het na cyclisatie verkregen benzothiazepine vervolgens wordt onderworpen aan een alkylerings en/of een acyleringsreactie.
13. Werkwijze volgens conclusie 12 waarin diltiazem wordt bereid.
- 25 14. Werkwijze zoals beschreven en toegelicht aan de hand van de voorbeelden.
15. Benzothiazepine verkregen met de werkwijze volgens een der conclusies 1-15.

**SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)
RAPPORT BETREFFENDE
NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE**

IDENTIFIKATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	Kenmerk van de aanvrager of van de gemachtigde 8530NL				
Nederlandse aanvrage nr. 1002687	Indieningsdatum . 22 maart 1996				
	Ingeroepen voorrangsdatum				
Aanvrager (Naam) DSM N.V.					
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type --	Door de instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 27304 NL				
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven) Volgens de internationale classificatie (IPC) Int. Cl. ⁶ : C 07 D 281/10					
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK Onderzochte minimum documentatie <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Classificatiesysteem</th> <th>Classificatiesymbolen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 150px; vertical-align: top; text-align: center;">Int. Cl.⁶</td> <td style="vertical-align: top;">C 07 D</td> </tr> </tbody> </table>		Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen	Int. Cl. ⁶	C 07 D
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen				
Int. Cl. ⁶	C 07 D				
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen 					
III. ☐ GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)					
IV. ☐ GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)					

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1002687

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 6 C07D281/10

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
IPC 6 C07D

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	EP,A,0 378 455 (SYNTHELABO) 18 Juli 1990 zie blz. 2, regels 4-6	15
Y	zie het gehele document, in het bijzonder conclusie 7	1-14

X	EP,A,0 395 323 (TANABE SAIYAKU CO., LTD.) 31 Oktober 1990	15
Y	zie blz. 4, regels 17-37 zie het gehele document	1-14

X	EP,A,0 447 135 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 18 September 1991	15
Y	zie blz. 3, regels 3-20 zie het gehele document	1-14

	-/--	

☒ Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

☒ Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

* Speciale categorieën van aangehaalde documenten

- *A* document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
- *E* eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
- *L* document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publikatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
- *O* document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
- *P* document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

- *T* later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt
- *X* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten
- *Y* document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt
- *&* document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

29 Oktober 1996

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Allard, M

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1002687

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	EP,A,0 395 302 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 31 Oktober 1990 zie blz. 4, regels 37-56	15
Y	zie het gehele document	1-14
Y	--- DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 82-75290E XP002017000 & JP,A,57 122 065 (KUMIAIA CHEM IND KK ET AL.) , 29 Juli 1982 zie samenvatting -----	1-14

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE
Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1002687

Informatie over leden van dezendc octroonfamilie

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
EP-A-378455	18-07-90	FR-A- 2641535	13-07-90
		DE-D- 69008368	01-06-94
		DE-T- 69008368	17-11-94
		ES-T- 2054274	01-08-94
		JP-A- 2229180	11-09-90
		JP-B- 6088990	09-11-94
		US-E- RE34935	09-05-95
		US-A- 5013835	07-05-91
		US-A- 5102998	07-04-92

EP-A-395323	31-10-90	JP-A- 2286672	26-11-90
		JP-B- 7098813	25-10-95
		AU-B- 616351	24-10-91
		AU-A- 5385690	01-11-90
		CA-A- 2015182	28-10-90
		CN-A,B 1046901	14-11-90
		CN-A- 1110684	25-10-95
		FR-A- 2646424	02-11-90
		US-A- 5128469	07-07-92

EP-A-447135	18-09-91	AT-T- 107295	15-07-94
		AU-B- 632218	17-12-92
		AU-A- 7199391	12-09-91
		CA-A- 2037298	09-09-91
		CN-A,B 1054597	18-09-91
		DE-D- 69102462	21-07-94
		DE-T- 69102462	06-10-94
		ES-T- 2057757	16-10-94
		FI-B- 93011	31-10-94
		FR-A- 2659328	13-09-91
		HU-A,B 65340	02-05-94
		JP-A- 4234866	24-08-92
		JP-B- 8005869	24-01-96
		US-A- 5294706	15-03-94

EP-A-395302	31-10-90	JP-A- 2286671	26-11-90
		JP-B- 6099409	07-12-94
		AT-T- 116643	15-01-95
		AU-B- 616352	24-10-91
		AU-A- 5385890	01-11-90

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**
Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1002687

In het rapport genoemd octrooigescrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
EP-A-395302		CA-A- 2015179	28-10-90
		CA-A- 2015182	28-10-90
		CN-A,B 1046902	14-11-90
		DE-D- 69015682	16-02-95
		DE-T- 69015682	11-05-95
		EP-A- 0612737	31-08-94
		ES-T- 2069003	01-05-95
		FI-B- 94245	28-04-95
		FR-A- 2646423	02-11-90
		US-A- 5128469	07-07-92
