

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 232 B

(21) A bejelentés száma: 5103/89
(22) A bejelentés napja: 1989.09.28.
(30) Elsőbbségi adatok:
88/03429 1988.09.28. SE

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 401/04

C 07 D 403/04

C 07 D 213/74

C 07 D 239/42

C 07 D 413/14

C 07 D 401/14

C 07 D 403/14

A 61 K 31/495

(40) A közzététel napja: 1990.05.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.06.28. SZKV 91/06

(72) Feltalálók:

Olsson, Knut Gunnar, Malmö (SE)
Abramo, Aina Lisbeth, Bjärred (SE)
Lundstedt, Erik Torbjörn, Löddeköpinge (SE)
Nordvi, Curt, Malmö (SE)

(73) Szabadalmaz:

Pharmacia AB., Uppsala (SE)

(54) Eljárás új piridil- és pirimidinil-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a pszichotropikus hatású

(I) általános képletű vegyületek – a képletben

R₁ jelentése halogénatom vagy hidrogénatom

R₂ jelentése halogénatom,

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy metilén-csoport,

R₃ és R₄ jelentése azonos, és jelentésük hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 2 vagy 3,

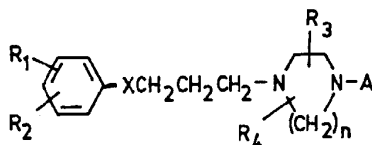
A jelentése (a) képletű pirimidinilcsoport vagy (b) vagy (c) általános képletű piridilcsoport – a képletekben

R₆ és R₇ jelentése azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom, vagy halogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport, hidroxilcsoport, nitro-, trifluor-metil-csoport, –CONHR₉ vagy –CO–B általános képletű csoport, a képletekben

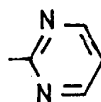
R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

B jelentése (d) vagy (e) képletű csoport, m értéke 1, 2 vagy 3 –

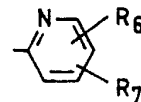
valamint gyógyszerilag elfogadható sóik előállítására.



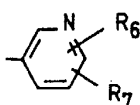
I. ábra



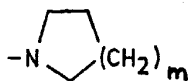
a) ábra



b) ábra



c) ábra



d) ábra



e) ábra

A leírás terjedelme: 6 oldal (ezen belül 14 ábra)

HU 203232 B

A találmány tárgya eljárás új piridil- és pirimidinil-származékok előállítására.

Fennáll az igény a mentális rendellenességek kezelésére alkalmas hatásos gyógyászati készítmények kidolgozására, amelyek sokkal hatásosabbak és kevesebb mellékhatást mutatnak fel, mint a gyógyászati gyakorlatban jelenleg alkalmazott készítmények. A jelenlegi gyakorlatban használt antipszichotikus készítmények számos extrapiramidális mozgási rendellenességet (például akut disztóniás reakciót és késői mozgászavart hoznak létre) és alig hoznak létre javulást a skizofrénia negatív szimptomáiban (például korlátozott vagy tompult érzelmi reakció). Az antidepressziós készítmények legnagyobb hátránya, hogy a betegek 30–40%-ánál nem csökkentik a depressziót. Az anxiolitikus készítmények alkalmazása gyógyszerfüggőséget hozhat létre.

Különböző piridil- és pirimidinil-piper-azin-származékok ismertek a gyógyászatban, amelyek a központi idegrendszerre hatnak. Ezek közül említünk meg néhányat. Az azaperon [(VIII) képletű vegyület] neuroleptikus hatású hatóanyag, a butirofenon-származékok közé tartozik és nyugtató hatású sertéseknél. A buspiron [(IX) képletű vegyület] anxiolitikus hatású vegyület. A vegyület anxiolitikus hatását valószínűleg az 5HT-receptorokon keresztül fejti ki.

A találmányunk szerinti piridil- és pirimidinil-piperazin-származékok, amelyek a piperazingyűrű 4-es helyzetében fenil-butil-fenil-tio-, vagy fenoxi-propil-csoporttal vannak helyettesítve, nemvárt módon az ismert vegyületekhez viszonyítva jobb farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A találmányunk tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű új vegyületek, valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására.

Az (I) általános képletben

R₁ jelentése halogénatom vagy hidrogénatom

R₂ jelentése halogénatom,

X jelentése oxigénatom, kénatom vagy metilén-csoport,

R₃ és R₄ jelentése azonos, és jelentésük hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 2 vagy 3,

A jelentése (a) képletű pirimidinilcsoport vagy (b) vagy (c) általános képletű piridilcsoport – a képletekben

R₆ és R₇ jelentése azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom, vagy halogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport, hidroxilcsoport, nitro-, trifluor-metil-csoport, –CONHR₉ vagy –CO–B általános képletű csoport, a képletekben

R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

B jelentése (d) vagy (e) képletű csoport, m értéke 1, 2 vagy 3.

A „halogénatom” fluor-, klór- vagy brómatomot jelent.

Előnyösek azok a vegyületek, amelyeknek képletében R₁ jelentése hidrogénatom és R₂ jelentése halogénatom, előnyösen fluoratom.

R₃ és R₄ jelentésében előnyös a hidrogénatom, vagy metilcsoport, különösen a hidrogénatom.

R₆ jelentésében előnyösen a hidrogénatom, az 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, nitro-, trifluor-metil-csoport, a halogénatom, a hidroxilcsoport.

R₇ előnyösen hidrogénatomot, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, nitrocsoportot, halogénatomot, vagy hidroxilcsoportot jelent.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyeknek képletében A jelentése 2-es helyzetben kapcsolódó piridilcsoport, különösen azok, amelyek a 3-as helyzetben 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkilcsoportot vagy hidrogénatomot tartalmaznak.

Az (I) általános képletű vegyületek bázikusak és így gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóikká alakíthatók savakkal, így ecetsavval, propánsavval, glikolsavval, tejsavval, malonsavval, oxálsavval, borostyánkőssavval, fumársavval, borkőssavval, citromsavval és pamoosavval.

A sók lúggal való kezeléssel szabad bázissá alakíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sói értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, ezek révén a vegyületek alkalmasak a mentális rendellenességek, így a pszichózis, a depresszió és a szorongás kezelésére. Az állatoknál fellépő stressz is kezelhető.

A találmány szerinti vegyületek pszichotropikus tulajdonságúak. Így például affinitást mutatnak az agyban az 5-HT₂ és a D₂ kötési oldalak vonatkozásában. Viselkedési vizsgálati modellen a vegyületek limbikus hatásprofilut mutatnak, azaz potenciális hatást mutatnak a felderítő viselkedésben, például a lépcsővizsgálatban.

A kombinált 5-HT₂/D₂ affinitással rendelkeznek például a klozapin, antipszichotikus hatású kis extrapiramidális mellékhatás mellett. Az 5-HT₂ oldal vonatkozásában hatásos vegyületek hatásosak a depresszió megbetegedéssel, valamint a szorongással szemben.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag hatásos mennyiségét adagolhatjuk embereknek vagy állatoknak gyógyászati célból megfelelő adagolási módon a szokásos formákban, így orálisan oldatok formájában, emulziókként, szuszpenziókként, pirulákként, tablettákként és kapszulákként gyógyászatiilag elfogadható hordozókkal együtt, valamint parenterálisan steril oldatokként. Parenterális adagolás esetén a hatóanyag mellett steril, parenterálisan elfogadható folyadékot, például vizet vagy parenterálisan elfogadható olajat, például arachidon-olajat alkalmazunk.

Bár a találmány szerinti vegyületeknek nagyon kis mennyisége hatásos, ha kis mennyiséget alkalmazunk vagy pedig viszonylag kis testtömegű egyedeknek adjuk be a hatóanyagot, az adagolási egység általában két mg-tól terjedő mennyiséget, előnyösen 10, 25 vagy 50 mg mennyiséget vagy ennél nagyobb mennyiséget tartalmaz a kezelendő beteg állapotától, korától és testtömegétől, valamint a gyógyszerrel szemben kifejtett válaszával függően.

Az adagolási egység lehet 0,1–100 mg, előnyösen 10–50 mg. A napi adagolási mennyiség előnyösen 10 mg-tól 200 mg mennyiségig terjed. A pontos egyedi mennyiséget és a napi adagolási mennyiséget természetesen a szokásos módon az orvos vagy az állatorvos határozza meg.

Az (I) általános képletű vegyületeket ismert módon állíthatjuk elő.

1. eljárás

Egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 és Y jelentése a megadott és Y jelentése a megfelelő lehasadó csoport, így halogénatom, alkil- vagy arilszulfonátcsoport – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben R_3 , R_4 . A és n jelentése az előzőekben megadott – reagáltatunk.

A reakciót a szokásos N-alkilezési eljárások szerint folytatjuk le.

2. eljárás

Egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X jelentése és n értéke a megadott – egy (V), (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel – a képletekben R_5 , R_6 és R_7 jelentése a megadott és Z jelentése lehasadó csoport, például halogénatom – reagáltatunk.

Példák

A következő példákban a találmányunkat szemléltetjük bármilyen korlátozás nélkül. A példákban a különösen előnyös vegyületeket mutatjuk be. A vegyületeket a:b számkódokkal jelöljük, itt a jelentése a példa száma, amely szerint a kérdéses vegyület előállítható és b jelentése a vegyületnek a sorszáma a megfelelő példában. Így például az 1:2 azt jelenti, hogy az 1. példa szerint előállított 2. vegyület.

A vegyületek szerkezetét NMR-spektrummal, tömegspektrummal és elemvizsgálattal igazoltuk. Az olvadáspontok korrigálatlanok.

1. példa

4-[4-(p-fluor-fenil)-butil]-1-(2-piridil)-piperazin-fumarát
6,0 g (0,0323 mól) 4-(p-fluor-fenil)-butil-kloridot, 5,3 g (0,0323 mól) 2-piridil-1-piperazint, 5,2 g nátrium-karbonátot és 0,1 g kálium-jodidot 25 ml xilollal melegítünk 150 °C hőmérsékleten (az olajfürdő hőmérséklete) 20 órán át.

Amikor a reakcióelegy mintegy 100 °C hőmérsékletre lehűlt, 50 ml toluolt adunk hozzá és a reakcióelegyet szűrjük. A szűrlethez 25 ml dietil-étert adunk. A szerves oldatot 3 × 25 ml vízzel, majd egyszer 25 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk.

Az oldószer lepárlása után a nyers bázist kapjuk, amelyet ciklohexánból kristályosítunk. A szabad bázis olvadáspontja 57–58 °C.

A szabad bázist feloldjuk etanol-dietil-éter elegyében, és feleslegben alkalmazott mennyiségű etanolos fumsavval előállítjuk a fumarátsót.

Etanolból való átkristályosítás után 4,8 g cím szerinti vegyületet (1:1) kapunk, op.: 160–161 °C.

2. példa

4-[4-(p-fluor-fenil)-butil]-1-[2-(3-karbamoil-piridil)]-piperazin-dihidroklorid
5,9 g (0,025 mól) 1-[4-(p-fluor-fenil)-butil]-piperazint, 3,9 g (0,025 mól) 2-klór-nikotinsav-amidot és 3,1 g nátrium-karbonátot 20 ml toluollal visszafolyatás közben forralunk 20 órán át.

Lehülés után szilárd elegyet kapunk, amelyet etil-acetátban és vízben oldunk. A toluol/etil-acetátos fázist elválasztjuk és vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáttal szárítjuk.

Az oldószer lepárlása után 5,5 g nyers bázist kapunk, amelyet toluolból átkristályosítunk. A szabad bázis olvadáspontja 135–136 °C.

5 g szabad bázist feloldunk etanolban és feleslegben alkalmazott etanolos sósav-oldattal kicsapjuk a dihidrokloridsót. Átkristályosítás után 3,0 g cím szerinti vegyületet (2:1) kapunk, op.: 210–213 °C.

A leírt eljárást alkalmazva állítjuk elő megfelelő kinulási vegyületekből a következő vegyületeket (izolálással és flash-kromatográfiával való tisztítással szabad bázisként vagy a megfelelő sóként).

- 2:2 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-(6-klór-2-piridil)-piperazin-hidroklorid, op.: 185–186 °C
2:3 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-(2-pirimidinil)-piperazin-hidroklorid-hemihidrát, op.: 208–210 °C
30 2:4 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-(2-piridil)-piperazin-dihidroklorid, op.: 233–235 °C
2:5 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-(3-karbamoil-2-piridil)-piperazin-dihidroklorid, op.: 240–242 °C
35 2:6 4-[4-(p-fluor-fenil)-butil]-1-(2-pirimidinil)-piperazin-hidroklorid, op.: 197–198 °C
2:7 4-[4-(p-fluor-fenil)-butil]-1-(2-piridil)-piperazin-fumarát, op.: 160–161 °C
2:8 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-(3-nitro-2-piridil)-piperazin-hidroklorid, op.: 182–183 °C
40 2:9 4-[4-(p-fluor-fenil)-butil]-1-(6-klór-2-piridil)-piperazin-hidroklorid, op.: 150–151 °C
2:10 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-(6-metoxi-2-piridil)-piperazin-fumarát, op.: 185–186 °C
45 2:11 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-(3-karbamoil-2-piridil)-(1,4-diazacikloheptán)-oxalát, op.: 148–150 °C (bázis op.: 140–141 °C).
2:12 4-[4-(p-fluor-fenil)-butil]-1-(3-etoxi-2-piridil)-piperazin-dihidroklorid-hemiizopropanol-hemihidrát, op.: 168–169 °C
50 2:13 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-(3-karbamoil-2-piridil)-2,5-transz-dimetil-piperazin-1,5-fumarát, op.: 172–173 °C (bázis op.: 115–116 °C)
2:14 4-[4-(p-fluor-fenil)-butil]-1-(6-metil-2-piridil)-piperazin-fumarát, op.: 172–173 °C
55 2:15 4-[3-(3,4-difluor-fenoxi)-propil]-1-(6-metil-2-piridil)-piperazin-dihidroklorid, 230 °C (bomlás)
2:16 4-[3-(3,4-difluor-fenoxi)-propil]-1-[3-(N-metil-karbamoil)-2-piridil]-piperazin-1,5-hidroklorid, op.: 211–213 °C
60

- 2:17 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-[3-hidroxi-2-piridil]-piperazin-dihidroklorid, op.: 240 °C (bázis op.: 105 °C)
- 2:18 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-[3-(trifluor-metil)-6-klór-2-piridil]-piperazin-hidroklorid, op.: 190 °C
- 2:19 4-[3-(p-fluor-fenil-tio)-propil]-1-(3-karbamil-2-piridil)-piperazin-dihidroklorid, op.: 205 °C
- 2:20 4-[3-(p-fluor-fenil-tio)-propil]-1-(2-piridil)-piperazin-dihidroklorid, op.: 150 °C
- 2:21 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-(3-morfolino-karbonil-2-piridil)-piperazin, op.: 230–232 °C
- 2:22 4-[4-(p-fluor-fenil)-butil]-1-[3-(piperidino-karbonil)-2-piridil]-piperazin, op.: 160–162 °C.

3. példa

Az 5-HT₂-receptorokkal szembeni affinitás

A kötési vizsgálatot lényegében Leysen és munkatársai által Mol-Pharmacol. 21, 301–14, 1982 irodalmi helyen leírt eljárás szerint végeztük ³H-ketán-szerint ligandumként alkalmazva.

1. táblázat

Vegyület	K _i (nM)
2:9	7
2:10	11
2:19	7

Az 1. táblázatban felsorolt vegyületek hatását csak találmányunk illusztrálása céljából mutattuk be, ezek nem jelentenek korlátozást találmányunk szempontjából.

4. példa

A találmányunk szerinti gyógyászati készítmények előállítását a következő példákban mutatjuk be.

Kapszula készítmény	Kapszulánként, mg
Hatóanyag, só formájában	10
Laktóz	250
Keményítő	120
Magnázium-sztearát	5
Összesen	385

Nagyobb mennyiségű hatóanyag alkalmazása esetén a laktóz mennyiségét csökkentjük.

Tabletta készítmény	Tablettánként, mg
Hatóanyag, só formájában	10
Burgonyakeményítő	90
Kolloid-szilícium-dioxid	10
Talkum	20
Magnézium-sztearát	2
5%-os vizes zselatin-oldat	25
Összesen	157

Az injekciós célra szolgáló parenterális oldatokat előállíthatjuk a hatóanyagunk a vízoldható, gyógyá-

szatilag elfogadható sójából, előnyösen mintegy 0,5 – mintegy 5 tömeg% koncentrációban. Ezek az oldatok tartalmazhatnak stabilizálószeret és/vagy pufferanyagot is és ismert módon ampullákba tölthetők.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben
- R₁ jelentése halogénatom vagy hidrogénatom
- R₂ jelentése halogénatom,
- X jelentése oxigénatom, kénatom vagy metilén-csoport,
- R₃ és R₄ jelentése azonos, és jelentésük hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- n értéke 2 vagy 3,
- A jelentése (a) képletű pirimidinilcsoport vagy (b) vagy (c) általános képletű piridilcsoport – a képletekben
- R₆ és R₇ jelentése azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom, vagy halogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxicsoport, hidroxilcsoport, nitro-, trifluor-metil-csoport, –CONHR₉ vagy –CO–B általános képletű csoport, a képletekben
- R₉ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- B jelentése (d) vagy (e) képletű csoport, m értéke 1, 2 vagy 3 –
- valamint gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
 - egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben
 - X, R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben megadott és
 - Y jelentése lehasadó csoport – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben R₃, R₄, n és A jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy
 - egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben
- X, R₁, R₂, R₃, R₄ jelentése és n értéke a tárgyi körben megadott – egy (V), (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel – a képletben R₆ és R₇ jelentése a tárgyi körben megadott és
- Z jelentése lehasadó csoport – reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sójává alakítjuk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése halogénatom, előnyösen fluoratom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
- Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében n értéke 2, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
- Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I)

általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport, előnyösen hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

5. Az 1., 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése (b) általános képletű csoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport, R_6 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil, 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy nitrocsoport és

R_7 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy nitrocsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

7. Az 1–6. igénypont bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében X jelentése oxigénatom vagy metilén-csoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében

R_6 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport és

R_7 jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport, hidrogénatom, hidroxil- vagy nitrocsoport, és az R_7 szubsztituens a gyűrű 3-as helyzetéhez kapcsolódik,

5 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében X jelentése oxigénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási

10 vegyületeket alkalmazunk.

10. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

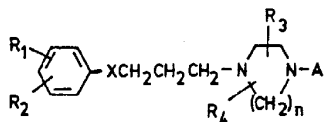
15 R_6 jelentése hidrogénatom és R_7 jelentése hidrogénatom, nitro-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkil- vagy hidroxicsoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

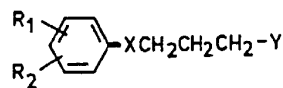
20 11. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében A jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport,

25 R_7 jelentése hidroxilcsoport, hidrogénatom, metil- vagy metoxicsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

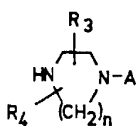
30



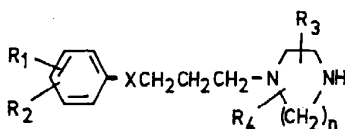
I. ábra



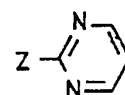
II. ábra



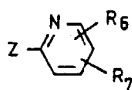
III. ábra



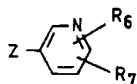
IV. ábra



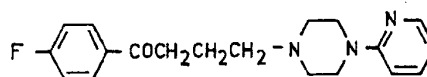
V. ábra



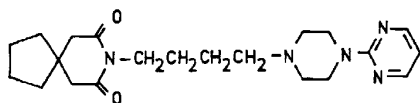
VI. ábra



VII. ábra



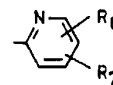
VIII. ábra



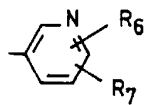
IX. ábra



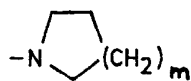
a) ábra



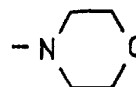
b) ábra



c) ábra



d) ábra



e) ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
ARCANUM Bt. - BUDAPEST