

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 85 05 24 (P. 253584)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 86 12 02

Opis patentowy opublikowano: 89 06 30

Int. Cl.⁴ C07D 499/68
C07D 499/76

Twórcy wynalazku: Ivanka Assenova Atanassova, Marieta Avramova Haimova,
Vesselina Borissova Tschavdarova, Anton Ivanov Nakov,
Nedeltscho Genev Petkov, Ruska Strateva Avaramova

Uprawniony z patentu: TPO „Pharmachim,
Sofia (Bułgaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych penicyliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych penicyliny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, R_2 oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego, n oznacza liczbę zero lub 1, a R oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których A oznacza atom tlenu lub niższą grupę N -alkilową, R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksykarbonylową lub rodnik fenyłowy, a R_4 , R_5 i R_6 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe rodniki alkilowe, atomy chlorowców lub niższe grupy alkoksylowe, lub też R oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_4 , R_5 i R_6 mają wyżej podane znaczenie.

Z opisu bułgarskiego nr 34 532 znane są ampicylinowe pochodne, w których grupa aminowa jest acylowana kwasami izokumarynokarboksylowymi-3, a z japońskiego opisu patentowego nr 7 873 593 znane są analogiczne pochodne, w których grupa aminowa jest zacylowana kwasami 1-/2H/-ftalazynokarboksylowymi-4. Związki te są aktywne przeciw *Ps. aeruginosa*.

Związki wytwarzane zgodnie z wynalazkiem są nowymi pochodnymi acyloaminowymi penicyliny i stanowią antybiotyki działające silnie mikrobójczo na mikroorganizmy gram-dodatnie i gram-ujemne. Próby prowadzone *in vitro* wykazały, że związki te działają silnie na mikroorganizmy chorobotwórcze, takie jak *Staph. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa* i *P. vulgaris*.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że w penamach o wzorze 5, w którym R_1 i n mają wyżej podane znaczenie, X oznacza atom wodoru lub grupę trójalkilosililową, a Y oznacza atom metalu, grupę amonową lub grupę trójalkilosililową, acyluje się grupę aminową, działając związkiem o wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę -O-CO-Alk albo atom chlorowca.

Związki o wzorze 6 wytwarza się z 4-metylo-3-karboksyzokumaryny lub z 7,8-dwumetoksy-3-karboksyzokumaryny albo z 4-metoksykarbonylo-3-karboksyzokumaryny, metodą opisaną w publikacji S. Spassov, I. Atanassova i M. Haimova, Org. Magn. Resonance, 1983, albo z 4-karboksyzokumaryny, sposobem podanym w publikacji V.H. Belgaonkar i R. N. Usgaonkar, Chem. Ind. (Londyn), 1976, str. 954, albo z 2-metylo-4-karboksy-1-/2H/-izochinolinonu, sposo-

bem podanym w publikacji V. H. Belgaonkar i R. N. Usgaonkar, Tetrahedron Letters, 1975 (44) str. 3849, albo też z 2-metylo-4-karboksy-1-/2H/-ftalazynonu, metodą podaną w publikacji A. N. Kost, S. Foldeak i K. Grabljuskas, Khim. Farm. Zhurnal, 1/3/, 43/1967/.

Zgodnie z wynalazkiem, grupę aminową w związkach o wzorze 5 acyluje się metodami znanymi, stosowanymi w chemii antybiotyków β -laktamowych (G. A. Weinberg, L. N. Petruljanis i E. Ja. Lukevitz, Khim. geterozitelitchnih soedinenij, 1982, nr 2, str. 147). Reakcję związku o wzorze 5 ze związkiem o wzorze 6 prowadzi się w środowisku niewodnym lub w środowisku wodoorganicznym, w obecności słabej zasady organicznej lub nieorganicznej, stosowanej jako środek wiążący chlorowódor. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze od -20°C do 20°C . Jako organiczny składnik środowiska wodoorganicznego stosuje się takie rozpuszczalniki jak np. aceton, tetrahydrofuran, dioksan, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid lub sulfotlenek dwumetylu. Jako środowisko niewodne korzystnie stosuje się nie mieszające się z wodą rozpuszczalniki organiczne, takie jak chlorowane węglowodory, np. chloroform lub chlorek metylenu. Jako środki wiążące chlorowódor korzystnie stosuje się takie słabe zasady nieorganiczne lub organiczne, jak np. wodorowęglan sodowy, N,N-dwumetyloanilina trójetiloamina i pirydyna.

Jeżeli proces acylowania prowadzi się w środowisku niewodnym, to kwas 6-aminopenicylanowy i jego pochodne α -aminowe wprowadza się do reakcji w postaci pochodnych N,O-bistrójkilosililowych tych związków. Sililowanie prowadzi się w środowisku niewodnych rozpuszczalników i jako środek sililujący stosuje się trójkilochlorosilany, sześciometylodwusilazan, N,O-bistrójmetylosililoacetamid lub N,N-bistrójmetylosililozarbamid, albo sześciometylosilazan razem z trójmetylochlorosilanem.

Produkty wytworzone sposobem według wynalazku wyosobnia się w zależności od ich właściwości. Sole z metalami wyosobnia się z mieszaniny poreakcyjnej po wyekstrahowaniu antybiotyku z organicznego rozpuszczalnika za pomocą roztworu wodorowęglanu sodowego i następnie liofilizację lub wytrącanie w organicznym rozpuszczalniku odpowiednim środkiem, takim jak np. octan sodowy lub sól sodowa kwasu dwuetylokapronowego.

W tabeli 1 podano aktywność związków wytworzonych sposobem według wynalazku. Niektóre z tych związków wykazują szeroki zakres działania antybiotycznego, co uwidoczniła tabela 2. W obu tych tabelach niniejsze stężenie hamujące wzrost podano w mg/ml.

Tabela 1

Badany związek	Ps. aeruginosa 2	P. vulgaris 10	Staph. aureus 31	P. mirabilis 171	E. coli II-0125
wzór 16	<12,5	>100	<12,5	<12,5	<12,5
wzór 17	100	>100	<3,1	6,25	25
wzór 18	100	>100	100	100	25
wzór 19	100	>100	100	>100	100
wzór 20	50	>100	12,5	12,5	2,5
wzór 8	>100	>100	<12,5	>100	>100
wzór 9	>100	>100	<12,5	>100	>100
wzór 10	>100	>100	12,5	>100	50
wzór 14	6,25	>100	<3,1	<3,1	<3,1
wzór 15	<12,5	>100	<12,5	<12,5	<12,5
wzór 11	>100	<6,25	>100	>100	>100
wzór 7	>100	<6,25	>100	>100	>100
wzór 12	>100	<6,25	>100	>100	>100
wzór 13	>100	<6,25	>100	>100	>100

Tabela 2

	Ps. aeruginosa						Vi pneumonia		Enterobacter		E. coli		P. mirabilis		
	38	632	634	635	665	671	597	576	640	626	669	667	660	661	662
wzór 14	6,25		6,25			25									
wzór 15		6,25	6,25	25	25		12,5	12,5	3,1	12,5	12,5	12,5	50	50	12,5
wzór 16	12,5		12,5	25	25				6,25	6,25	25	50	>50	50	12,5

Wynalazek zilustrowano poniżej w przykładach, przy czym wytworzone związki charakteryzuje się przez podanie ich widma w podczerwieni, widma $^1\text{H-NMR}$ lub na podstawie analizy elementarnej, a w niektórych przypadkach przez podanie widma masowego. Wydajność procesów podano w procentach wydajności teoretycznej.

Przykład I. Sól sodowa kwasu 6-/4'-metyloizokumaryno-3'-karbonamido/-2,2-dwumetylo-penamokarboksyłowego-3 o wzorze 7.

216 mg (1 mmol) kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,23 ml (1,1 mmola) sześciometylodwusilozanu w 15,0 ml chlorku metylenu utrzymuje się w stanie wrzenia aż do uzyskania roztworu, który chłodzi się do temperatury -5°C , dodaje 0,14 ml (1 mmol) trójtioaminy i następnie dodaje się porcjami stały chlorek kwasowy, wytworzony z 204 mg (1 mmol) kwasu 4-metyloizokumaryno-karboksyłowego-3 i 3 ml chlorku tionylu. Następnie przerywa się chłodzenie, miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C . Do pozostałości dodaje się 10,0 ml octanu etylu, chłodzi mieszaninę do temperatury -5°C , dodaje 2,0 ml wody i zakwasza roztwór stężonym kwasem solnym do wartości $\text{pH} = 2$. Po rozdzieleniu warstw suszy się warstwę organiczną (Na_2SO_4), dodaje się do niej równoważną ilość nasyconego roztworu alkoholowego octanu sodowego, odsącza wydzieloną sól sodową o wzorze 7 i przemywa ją acetonem. Otrzymuje się 290 mg (68% wydajności teoretycznej) produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze $178-181^\circ\text{C}$.

Widmo IR /nujol, cm^{-1} /: 1600 / COO^- /, 1650 /CO, amid/, 1730 /CO, lakton/, z przegięciem przy 1780 /CO, β -laktam/, 3400 /NH/.

Przykłady II-VII. Stosując 216 mg kwasu aminopenicylanowego i postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I wytwarza się związki podane w tabeli 3. Związki te topnieją z objawami rozkładu. Dotyczy to również związków podanych w tabeli 4.

Tabela 3

Numer przy- kładu	Związek	Wydajność %	Temperatura topnienia $^\circ\text{C}$	Widmo IR (nujol, cm^{-1})
1	2	3	4	5
II	Sól sodowa kwasu 6-/7',8'-dwumetoksyizokumaryno-3'-karbanamido/-2,2-dwumetylo-penamokarboksyłowego-3 o wzorze 8	64	212-214	1560/ COO^- /, 1690 /CO, amid/, 1770 — szerokie /CO, lakton, CO, β -laktam/, 3300 /NH/
III	Sól sodowa kwasu 6-/4'-metoksykarbonylo-3'-karbonamido/-2,2-dwumetylo-penamokarboksyłowego-3 o wzorze 9	61	176-178	1580/ COO^- /, 1650 /CO, amid/, 1700 /CO, ester/, 1760 szerokie z przegięciem/, 1780 /CO, lakton, CO, β -laktam/, 3400 /NH/
IV	Sól sodowa kwasu 6/izokumaryno-4-karbonamido/-2,2-dwumetylo-penamokarboksyłowego-3 o wzorze 10	59	195-199	1590/ COO^- /, 1660 /CO, amid/, 1720 /CO, lakton/, 1780 /CO, β -laktam/, 3400 /NH/
V	Sól sodowa kwasu 6-/3'-metyloizokumaryno-4-karbonamido/-2,2-dwumetylo-penamokarboksyłowego-3 o wzorze 11	65	220-222	1580/ COO^- /, 1660-szerokie /CO, amid/, 175-szerokie /CO, lakton, CO, β -laktam/, 3400 /NH/
VI	Sól sodowa kwasu 6-[2'-metylo-1'/2H/-izochinolono-4'-karbonamido]-2,2'-dwumetylo-penamokarboksyłowego-3 o wzorze 12	61	218-220	1600/ COO^- /, 1660 /CO, amid/, 1780 /CO, β -laktam/, 3400 /NH/
VII	Sól sodowa kwasu 6-[2'-metylo-1'/2H/-ftalazynono-4'-karbonamido]-2,2'-dwumetylo-penamokarboksyłowego-3 o wzorze 13	64	205-210	1600/ COO^- /, 1640 i 1660 /CO, amid/, 1780 /CO, β -laktam/, 3400 /NH/

Przykłady VIII-XVII. Stosując 349 mg (1 mmol) ampicyliny i postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I wytwarza się związki podane w tabeli 4.

Tabela 4

Numer przy- kładu	Związek	Wadajność %	Temperatura topnienia °C	Widmo IR (nujol, cm ⁻¹)
1	2	3	4	5
VIII	Sól sodowa kwasu 6-[N-/4'-metyloizokumaryno-3'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 14	58	134-138	1600/CO ⁻ /, 1660/CO, amid/, 1730/CO, lakton/, 1780 β-laktam/, 3300/NH/, aktywność mierzona jodometrycznie 1023, 96/mg /96,1% wartości teoretycznej/
IX	Sól sodowa kwasu 6-[N-/7', 8'-dwumetoksyizokumaryno-3'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 15	60	228-230	1570/COO ⁻ /, 1680/CO, amid/, 1780/ szerokie, CO, lakton i CO, β-laktam/, 3400/NH/, aktywność mierzona jodometrycznie 860,72/mg /87,5% wartości teoretycznej/
X	Sól sodowa kwasu 6-[N-/4'-metoksykarbonyloizokumaryno-3'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 16	58	196-200	1580/CO ⁻ /, 1680/ szerokie, CO, amid/, 1750-szerokie z przecięciem przy 1780/CO, ester, lakton i β-laktam/, 3340/NH/, aktywność mierzona jodometrycznie 905,24/mg /91,7% wartości teoretycznej/
XI	Sól sodowa kwasu 6-[N-/izokumaryno-4'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 17	60	220-224	1600/COO ⁻ /, 1660/CO, amid/, 1780/CO, β-laktam/, 3300 /NH/
XII	Sól sodowa kwasu 6-[N-3'-metyloizokumaryno-4'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 18	58	186-190	1590/COO ⁻ /, 1670/CO, amid/, 1750-szerokie z przecięciem przy 1780/CO, lakton, CO, β-laktam/, 3400 /NH/
XIII	Sól sodowa kwasu 6-[N-/2'-metylo-1' /2H/-izochinolinono-4'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 19	61	235-240	1590/COO ⁻ /, 1660/CO, amid/, 1770/CO, β-laktam/, 3400 /NH/
XIV	Sól sodowa kwasu 6-[N-/2'-metylo-1' /2H/-ftalazynono-4'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 20	58	218-222	1590/COO ⁻ /, 1680-szerokie /CO, amid/, 1780/CO, β-laktam/, 3400/NH/
XV	Sól sodowa kwasu 6-[N-/2',4'-dwumetylo-1' /2H/-izochinolinono-3'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 21	72	254-248	1600 /COO ⁻ /, 1650/CO, amid, 1780/CO, β-laktam/, 3400 /NH/, aktywność mierzona jodometrycznie 1009, 12/mg /91,5% wartości teoretycznej/
XVI	Sól sodowa kwasu 6-[N-/4'-fenyloizokumaryno-3'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 22	68	210-212	1650/CO, amid/, 1710/CO, lakton/, 1780/CO, β-laktam/, 3300 /NH/, aktywność mierzona jodometrycznie 985,55/mg /92,9% wartości teoretycznej/
XVII	Sól sodowa kwasu 6-[N-2'-metylo-4'-fenylo-1' /2H/-izochinolinono-3'-karbonylo/-2R-2-aminofenyloacetamido]-2,2-dwumetylo-penamokarboksylowego-3 o wzorze 23	65	215-217	1660/CO, amid/, 1780/CO, β-laktam/, 3300/NH/, aktywność mierzona jodometrycznie 938,83/mg /96,4% wartości teoretycznej/

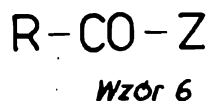
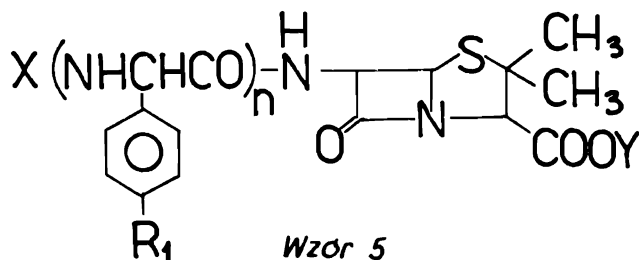
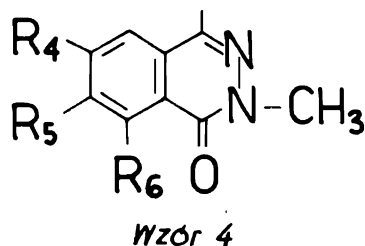
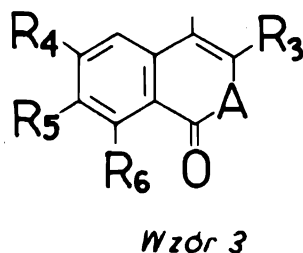
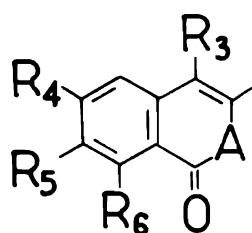
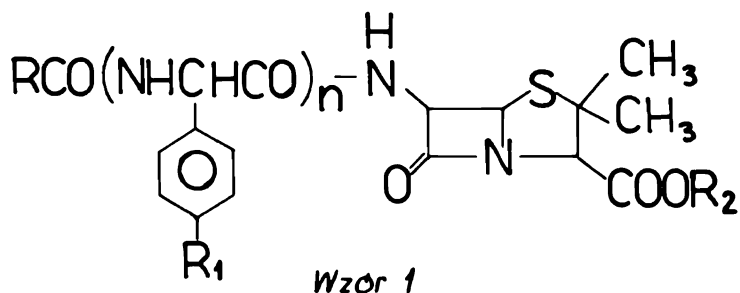
Przykłady XVII–XXV. Postępując w sposób opisany w przykładzie XV i stosując jako produkt wyjściowy ampicylinę w ilości 349 mg, wytwarza się związki podane w tabeli 5. W tabeli podano wydajności procesów w procentach wartości teoretycznych, a w rubryce analizy elementarnej wartości obliczone z wzorów są w wierszach górnych, zaś wartości znalezione — w wierszach dolnych.

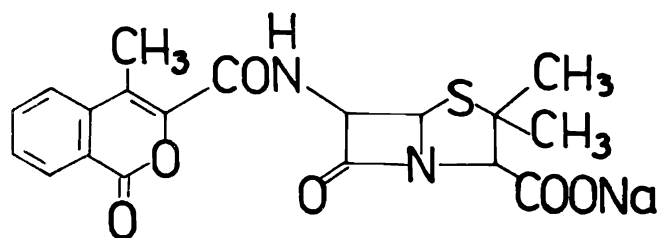
Tabela 5

Numer przykładu	Związek	Wydajność %	Temperatura topnienia °C	Widmo IR cm^{-1}	Analiza elementarna
1	2	3	4	5	6
XVIII	Ester metylowy kwasu 6-[N-/4'-metyloizokumaryno-3'-karbonylo/-2R-2-amino-fenylacetamido]-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 o wzorze 24	60	118–120	/chloroform/ 1660/CO, amid/ 1730-szeroki /CO, lakton i CO, ester/, 1790/CO, β -laktam/ 3400/NH/	$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ /549,52/ %N %S 7,65 5,82 7,21 6,11
XIX	Ester metylo kwasu 6-[N-/7',8'-dwumetoksyizokumaryno-3'-karbonylo/-2R-2-aminofenylacetamido]-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 o wzorze 25	63	130–132	/chloroform/ 1680/CO, amid/ 1740-szeroki /CO, ester, CO, lakton/, 1800 /CO, β -laktam/ 3440/NH/	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ /595,30/ %N %S 7,06 5,38 6,94 6,14
XX	Ester metylowy kwasu 6-[N-/4'-metoksykarbonyloizokumaryno-3'-karbonylo/-2R-2-aminofenylacetamido]-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 o wzorze 26	62	143–145	/nujol/ 1680/CO, amid/ 1730-szeroki /CO, ester i lakton/, 1790/CO, β -laktam/, 3400/NH	$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ /593, 10/ %N %S 7,08 5,39 7,20 5,54
XXI	Ester metylowy kwasu 6-[N-/izokumaryno-4'-karbonylo/-2R-2-aminofenylacetamido]-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 o wzorze 27	63	103–105	/chloroform/ 1680/CO, amid/ 1740-szerokie/CO, lakton i CO ester/ 1800/CO, laktam/ 3400/NH/	$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ /553,51/ %N %S 7,59 5,48 7,29 5,63
XXII	Ester metylowy kwasu 6-[N-3'-metyloizokumaryno-4'-karbonylo/-2R-2-aminofenylacetamido]-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 o wzorze 28	60	104–108	/chloroform/ 1680/CO, amid/ 1740-szerokie /CO, lakton i CO ester/, 1790/CO, β -laktam/ 3400 /NH/	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ /549,52/ %N %S 7,65 5,82 7,26 5,54
XXIII	Ester metylowy kwasu 6-[N-/2'-metylo-1'/2H/-izochinolinono-4'-karbonylo/-2R-2-aminofenylacetamido]-2R-2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 o wzorze 29	57	140–143	/nujol/ 1660/CO, amid/ 1740/CO, ester/ 1790/CO, β -laktam/, 3300/NH/	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ /548,54/ %N %S 10,21 5,84 9,87 6,13
XXIV	Ester metylowy kwasu 6-[N-/2'-metylo-1'/2H/-ftalazynono-4'-karbonylo/-2R-2-aminofenylacetamido]-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 o wzorze 30	62	118–120	/chloroform/ 1670-szerokie/CO, amid/, 1740/CO, ester/, 1810/CO, β -laktam/, 3400 /NH/	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ /549,53/ Widmo masowe M/E: 549/M ⁺ /
XXV	Ester metylowy kwasu 6-[N-/2',4'-dwumetylo-1'/2H/-izochinolinono-3'-karbonylo/-2R-2-aminofenylacetamido]-2,2-dwumetyloopenamokarboksylowego-3 o wzorze 31	75	139–141	/nujol 1650-szerokie/CO, amid/, 1730/CO, ester/, 1790/CO, β -laktam/, 3300 /NH/	$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ /562,56/ %N %S 9,96 5,69 9,81 6,15

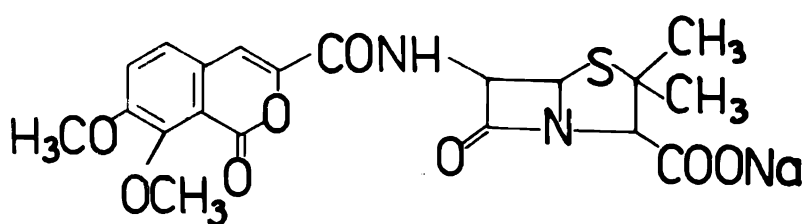
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych penicyliny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, R_2 oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego, n oznacza liczbę zero lub 1, a R oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w którym A oznacza atom tlenu lub niższą grupę N-alkilową, R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową lub rodnik fenyłowy, a R_4 , R_5 i R_6 są jednakowe albo różne i oznaczają atomy wodoru, niższe rodniki alkilowe, atomy chlorowców lub niższe grupy alkoksylowe, lub też R oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_4 , R_5 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 5, w którym R_1 i n mają wyżej podane znaczenie, X oznacza atom wodoru lub grupę trójalkilosililową, a Y oznacza atom metalu, grupę amonową lub grupę trójalkilosililową, acyluje się grupę aminową za pomocą związku o wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę $-O-CO-$ alkilową albo atom chlorowca.

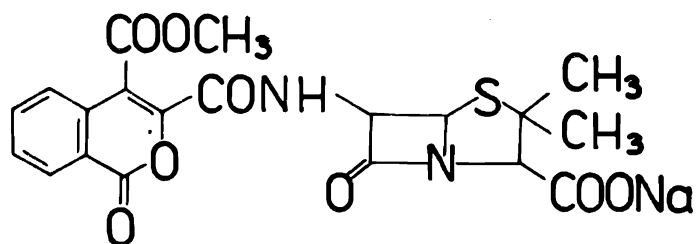




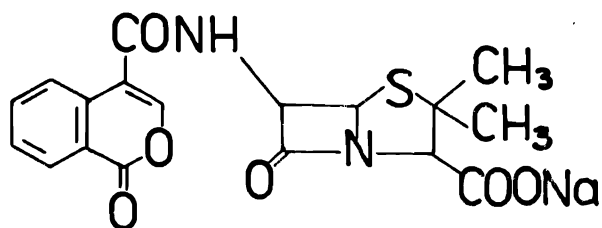
Wzór 7



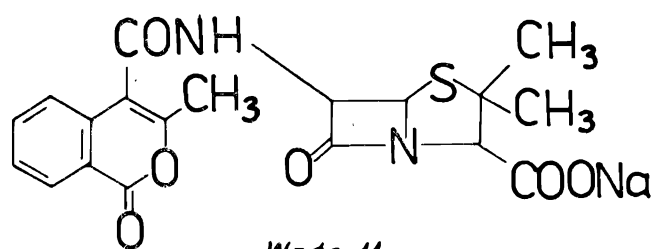
Wzór 8



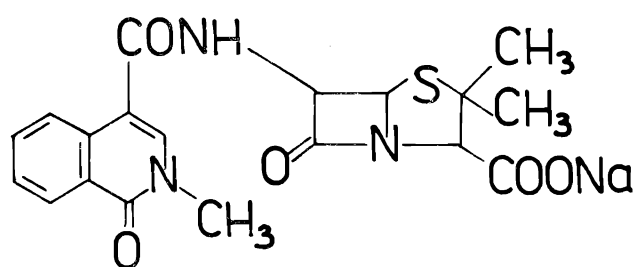
Wzór 9



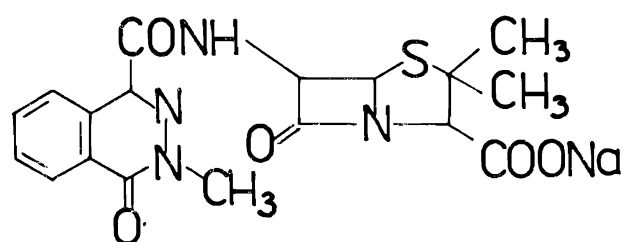
Wzór 10



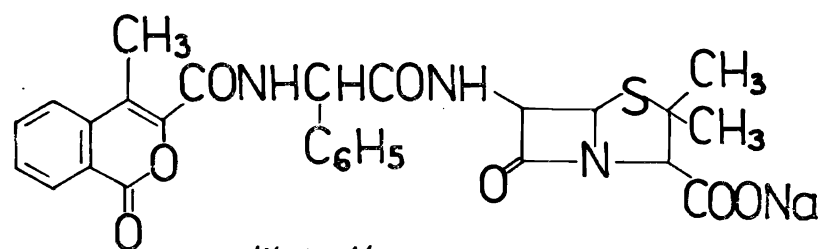
Wzór 11



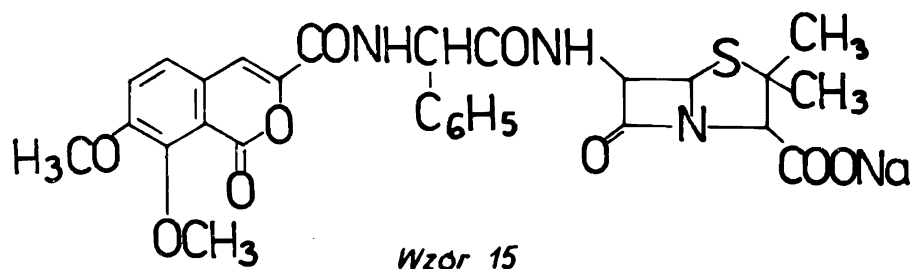
Wzór 12



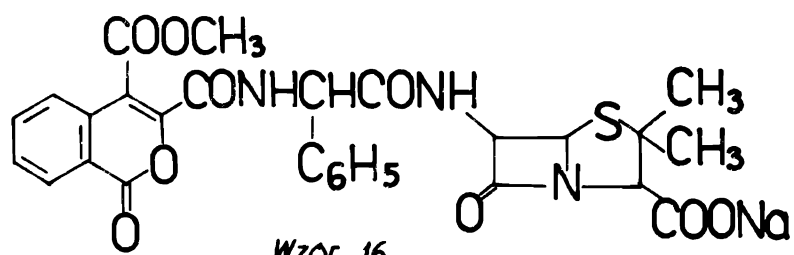
Wzór 13



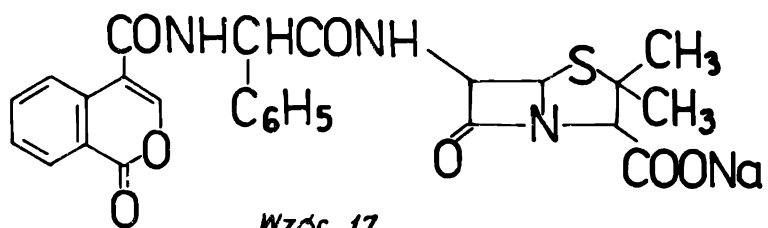
Wzór 14



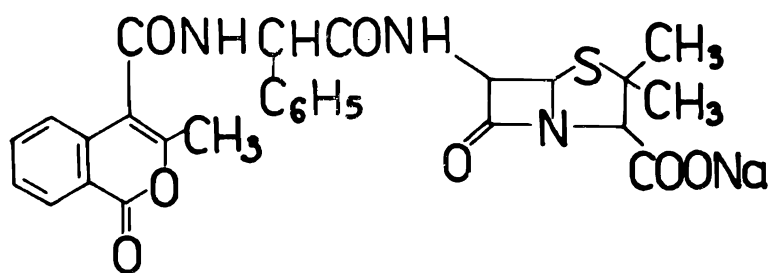
Wzór 15



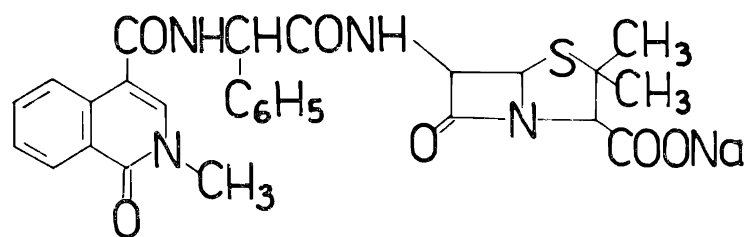
Wzór 16



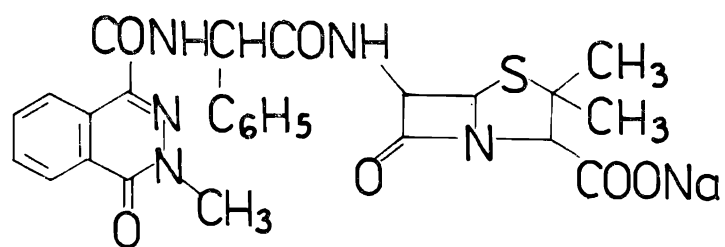
Wzór 17



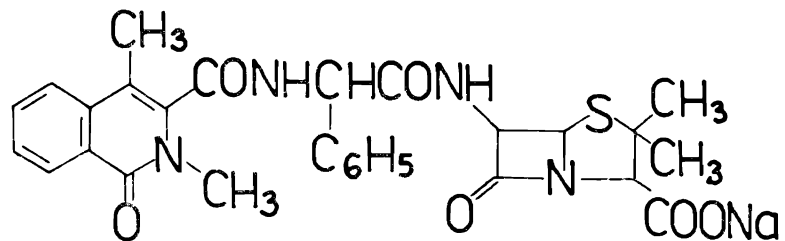
Wzór 18



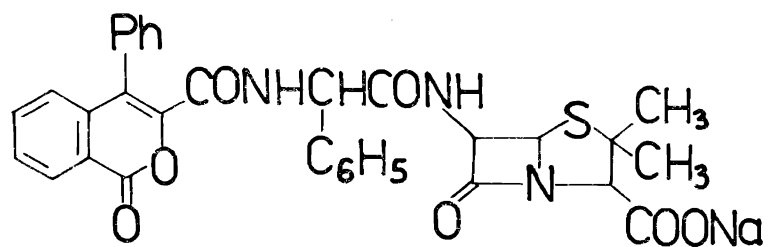
Wzór 19



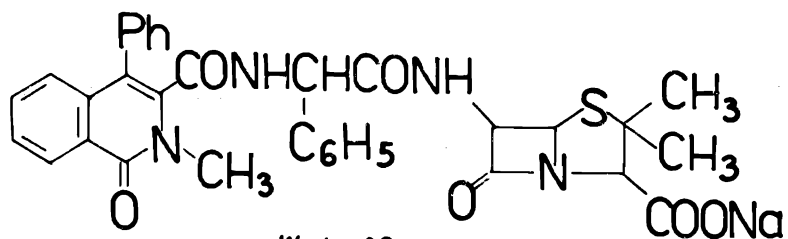
Wzór 20



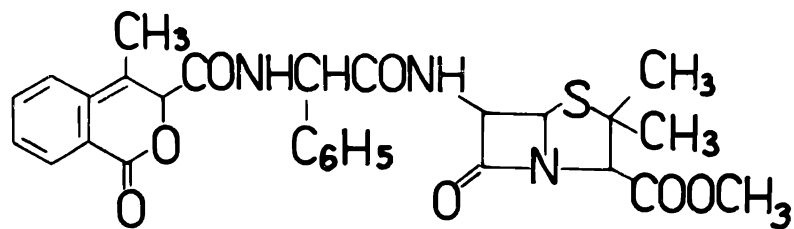
Wzór 21



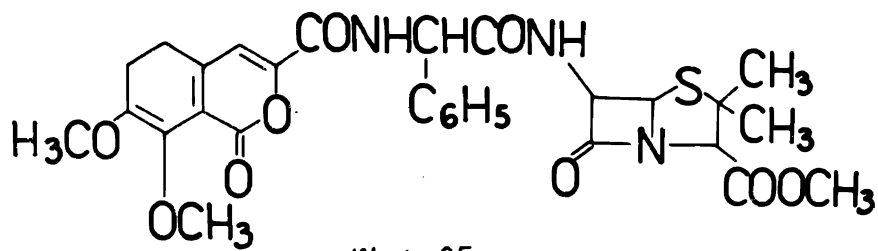
Wzór 22



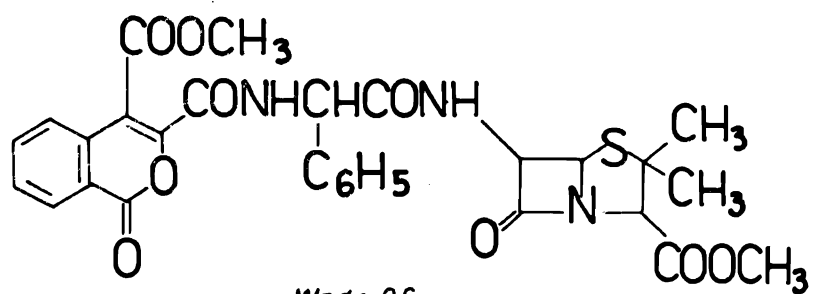
Wzór 23



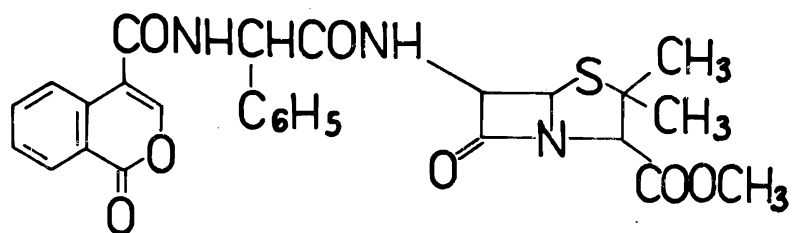
Wzór 24



Wzór 25



Wzór 26



Wzór 27

