



Patent dodatkowy
do patentu: _____

Zgłoszono: 12. XII. 1963 (P 113 896)

Pierwszeństwo: 27. XI. 1963 Wielka Brytania

Opublikowano: 12. VI. 1967

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 **C 91**

UKD

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych indanu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych indanu o wzorzec 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub aralkilowy, R^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenylový lub aralkilowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, przy czym R^1 i R^2 równocześnie nie mogą oznaczać rodnika metylowego lub atomu wodoru i rodnika metylowego, lub rodnika metylowego i benzylowego, a pierścień homocykliczny może ewentualnie zawierać jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, na przykład chlor lub brom, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, na przykład metylowy, etylowy, metoksylowy lub etoksylowy oraz wytwarzania estrów i soli tych związków. Sposób ten nie dotyczy zatem otrzymywania 1-(4-indanyloksy)-3(N-benzyl-N-metyloamino)-propanolu-2 i jego soli.

Te nowe pochodne indanu wykazują blokujące działanie β -adrenergiczne, a więc mają zastosowanie do leczenia i zapobiegania chorobie naczyń wieńcowych.

Sposób według wynalazku obejmuje również wytwarzanie wszelkich stereoizomerów tych związków homocyklicznych oraz ich mieszanin.

Jako korzystny podstawnik dla R^1 , gdy R^1 oznacza rodnik alkilowy, można wymienić na przykład rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład metylowy lub izopropylowy. Jako

2

korzystny podstawnik dla R^1 , gdy R^1 oznacza rodnik aralkilowy, można wymienić na przykład rodnik aralkilowy o nie więcej niż 15 atomach węgla, na przykład benzylowy.

5 Jako korzystny podstawnik dla R^2 , gdy R^2 oznacza rodnik alkilowy można wymienić na przykład rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylový, s-butylový, n-heksylowy n-oktylový lub 2-etyloheksylowy. Gdy R^2 oznacza podstawiony rodnik alkilowy, wówczas korzystne jest wprowadzenie na przykład rodnika alkilowego o nie więcej niż 10 atomach węgla podstawionego jednym lub kilkoma grupami hydroksylowymi lub alkoksylowymi, w szczególności rodnikami alkoksylowymi o nie więcej niż 5 atomach węgla jak na przykład rodnikiem n-propoksylowym.

15 Jeżeli R^2 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik aralkilowy, korzystne jest wprowadzenie na przykład rodnika aralkilowego o nie więcej niż 15 atomach węgla, ewentualnie podstawionego na przykład jednym lub kilkoma atomami chlorowca jak na przykład jednym lub kilkoma atomami chloru.

20 A zatem, gdy R^2 oznacza podstawiony rodnik alkilowy albo nie podstawiony lub podstawiony rodnik aralkilowy, korzystnym podstawnikiem dla R^2 jest rodnik 2-hydroksy-1,1-dwumetyloetylový, 2-n-propoksyletylový, benzylowy, 1-metylo-3-fenylpropylowy, 1,1-dwumetylo-3-fenylpropylowy

lub 3-p-chlorofenylo-1,1-dwumetylopropylowy. Jeżeli R^2 oznacza rodnik cykloalkilowy, korzystnym podstawnikiem może być na przykład rodnik cykloalkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. cykloheksylowy. Wreszcie jeżeli R^2 oznacza rodnik alkenylowy to korzystne jest wprowadzenie na przykład rodnika alkenylowego o nie więcej niż 10 atomach węgla, na przykład alilowego.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można ewentualnie przeprowadzać w O-estry pochodne kwasu o wzorze R^3-COOH , w którym R^3 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy lub arylowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony. Korzystnym rodnikiem alkilowym lub alkenylowym jest rodnik o nie więcej niż 20 atomach węgla jak metylowy, n-pentadecylowy, n-heptadecylowy lub 8-n-heptadecenylowy albo jeżeli rodnikiem jest rodnik arylowy to korzystnym jest rodnik o nie więcej niż 10 atomach węgla, np. fenylowy. Estry te można następnie ewentualnie przeprowadzać w sole.

A zatem sposobem według wynalazku wytwarza się na przykład 1-(4-indanyloksy)-3-izopropylamino-propanol-2 oraz 1-(5-indanyloksy)-3-izopropylamino-propanol-2 i ich sole.

Związki homocykliczne wytworzone sposobem według wynalazku można ewentualnie przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami, np. sole z kwasami nieorganicznymi jak chlorowodorki, bromowodorki, fosforany lub siarczany albo sole z kwasami organicznymi jak szczawiany, mleczany winiany, octany, salicylany, cytryniany, benzoesany, naftoesany, o-acetoksybenzoesany, adypiniany, maleiniany lub 1,1-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesany), bądź sole — pochodne kwasowych żywic syntetycznych jak sulfonowane żywice polistyrenowe. Trudno rozpuszczalne sole takie jak 1,1'-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesany) mają tę zaletę, że umożliwiają przedłużenie działania lekarstwa we krwi.

Przedmiotem wynalazku jest więc sposób wytwarzania związków o wzorze 1, polegający na tym, że aminę o wzorze NHR^1R^2 , w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, w szczególności atom chloru, a pierścień homocykliczny może ewentualnie zawierać jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, albo ze związkiem o wzorze 3, w którym pierścień homocykliczny może ewentualnie zawierać również jeden lub kilka podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla.

Reakcję tę prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład etanolu, przy czym można ją przyspieszyć przez zastosowanie ogrzewania.

Według odmiany sposobu według wynalazku, związek o wzorze 4, w którym pierścień homocykliczny może ewentualnie zawierać jeden lub kilka dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alki-

lowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5 lub 6, w których X, R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane.

Reakcję związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5 prowadzi się korzystnie w obecności czynnika wiążącego kwas albo jako substancję wyjściową stosuje się sól metalu alkalicznego, na przykład sól sodową lub potasową, związku o wzorze 4.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku, wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a R^2 oznacza rodnik o wzorze $-CHR^4R^5$, w którym R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a R^5 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy, alkenylowy lub aralkilowy, albo w którym R^4 i R^5 są połączone z sąsiednim atomem węgla tworząc cykloalkil, na drodze reakcji aminopochodnej o wzorze 7, w którym pierścień homocykliczny może ewentualnie zawierać jeden lub kilka dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, lub jej soli ze związkiem o wzorze R^4-CO-R^5 , w którym R^4 i R^5 mają znaczenie wyżej podane, prowadzonej w warunkach redukcyjnych.

Warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności wodoru i katalizatora uwodornienia, na przykład platyny, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład w etanolu i/albo w przypadku, gdy w stosowanym jako substancja wyjściowa związku karbonylowym, R^4 oznacza rodnik alkilowy, w nadmiarze tego związku. Warunki takie zachowuje się również przez prowadzenie reakcji w obecności borowodoru metalu alkalicznego, na przykład borowodoru sodowego w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. w wodnym roztworze metanolu i/albo w nadmiarze związku karbonylowego stosowanego jako substancja wyjściowa. W przypadku, gdy R^5 oznacza rodnik alkenylowy i o ile pożądanie jest, aby rodnik ten nie uległ redukcji do odpowiedniego alkilu, trzeba zastosować określone warunki redukcyjne, na przykład takie, które stwarza obecność borowodoru sodowego.

Wspomniane aminopochodne można wytwarzać in situ, na przykład przez redukcję odpowiedniego α -dwuazoketonu, α -azydoketonu, α -hydroksyiminoketonu, α -nitroketonu, α -nitroalkoholu, cyjanohydryny lub cyjanku acylu.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, na drodze hydrogenolizy związku o wzorze 8, w którym R^2 ma naczienie wyżej podane, pierścień homocykliczny może ewentualnie zawierać jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, a R^6 oznacza rodnik dający się zhydrogenolizować, taki jak na przykład benzyl. Hydrogenolizę prowadzi się drogą katalicznego uwodorniania, na przykład w obecności palladu osadzonego na węglu, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika, np. w etanolu.

Estry związków o wzorze 1 wytwarza się na drodze acylowania odpowiedniej pochodnej.

Odpowiednimi czynnikami acylującymi są na przykład halogenki lub bezwodniki kwasu o wzorze R^3-COOH , w którym R^3 ma znaczenie wyżej podane, na przykład bezwodnik octowy, chlorek acetylu lub chlorek benzoilu. Acylowanie prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, którym w przypadku zastosowania bezwodnika kwasowego może być kwas, którego pochodną jest ten bezwodnik.

Jak wspomniano wyżej, związki homocykliczne wytworzone sposobem według wynalazku mogą być stosowane do leczenia lub zapobiegania chorobom naczyń wieńcowych.

Związki o wzorze 1 albo jego sole lub estry można stosować jako składniki farmaceutycznych kompozycji. Kompozycje te mogą występować w postaci tabletek, kapsułek, wodnych lub olejowych roztworów wodnych lub olejowych zawiesin, emulsji, sterylnych wodnych lub olejowych roztworów lub zawiesin do wstrzykiwania albo proszków zdolnych do dyspersji.

Odpowiednie tabletki formuje się przez połączenie aktywnego składnika(-ów) ze znanymi farmaceutycznymi dodatkami np. z takimi obojętnymi rozcieńczalnikami jak węglan wapnia, fosforan wapnia lub laktoza, czynnikami rozdrabniającymi jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, czynnikami wiążącymi jak skrobia, żelatyna lub kleik z gumy arabskiej, czy czynnikami wygładzającymi jak stearynian magnezowy, kwas stearynowy lub talk. Tabletki takie można ewentualnie otoczyć powłoką w celu opóźnienia rozpadu w żołądku, a tym samym przedłużenia okresu aktywności leku.

Wodne zawiesiny, emulsje, olejowe roztwory i zawiesiny zawierają zwykle czynnik słodzący jak gliceryna, dekstroza lub sacharoza i czynnik aromatyzujący jak wanilina lub ekstrakt pomarańczowy w celu poprawienia smaku produktu. Wodne zawiesiny mogą również zawierać czynniki zawieszające lub zagęszczające jak sól sodową karboksymetylocelulozy, czynniki zwilżające jak produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu i konserwujące jak p-hydroksybenzoetan metylowy lub propylowy.

Emulsje mogą natomiast zawierać aktywny składnik(i) rozpuszczony w oleju pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego np. w oleju arachidowym lub tranie dorszowym, oraz czynniki słodzące i aromatyzujące, którymi są korzystnie olejki eteryczne. Emulsje te mogą również zawierać takie czynniki emulgujące i dyspergujące jak lecytyna sojowa, guma arabska, tragakant lub kazeina oraz środki konserwujące takie jak np. p-hydroksybenzoetan metylowy lub propylowy i antyutleniacze np. galusan propylowy.

Olejowe roztwory podobnie zawierają aktywny składnik(i) rozpuszczony w oleju pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego i mogą ewentualnie zawierać czynniki aromatyzujące w celu poprawienia smaku i ułatwienia przyjmowania doustnego. Roztwory takie umieszcza się korzystnie w mię-

kich kapsułkach żelatynowych. Jeżeli zawierają one czynniki słodzące, na przykład cukier lodowaty, to faza olejowa może zawierać czynnik zawieszający np. wosk pszczeły, w celu utrzymania redispersyjnych właściwości zawiesiny.

Kompozycje do przyjmowania doustnego w postaci kapsułek żelatynowych mogą zawierać jedynie aktywny składnik(i) lub też taki składnik(i) w połączeniu z rozcieńczalnikami obojętnymi, na przykład z laktozą lub sorbitem.

Sterylnie wodne zawiesiny do iniekcji zawierają czynnik zawieszający lub zagęszczający, np. sól sodową karboksymetylocelulozy i czynnik zwilżający lub dyspergujący jak kondensat tlenu fenolopolietyleny, np. produkt kondensacji oktylokrezolu z około 8–10 objętościami molowymi tlenu etylenu. Sterylnie olejowe roztwory iniekcyjne wytwarza się z nietoksycznego, odpowiedniego do wstrzykiwania oleju, na przykład z oleju arachidowego lub oleinianu etylowego, przy czym mogą one zawierać czynniki żelujące, takie jak stearynian glinowy, w celu przedłużenia okresu absorpcji w organizmie. Zarówno wodne jak i olejowe preparaty iniekcyjne mogą zawierać środki konserwujące takie jak p-hydroksybenzoetan metylowy lub n-propylowy albo chlorobutanol.

Poniższe przykłady, w których części oznaczają części wagowe, objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 2 części 1-chloro-3-(4-indanyloksy)-propanolu-2 i 8 części izopropylaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i po przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 80–100°C) otrzymuje się 1-izopropylamino-3-(4-indanyloksy)-propanol-2, o temperaturze topnienia 105°C. Zasadę tę rozpuszcza się w 3 częściach metanolu, dodaje 0,3 części stężonego kwasu solnego po czym odparowuje się roztwór do stanu suchego. Po przekrystalizowaniu osadu z octanu etylowego otrzymuje się chlorowodorek 1-(4-indanyloksy)-3-izopropylamino-propanolu-2 o temperaturze topnienia 153°C.

Przykład II. 2 części 1-chloro-3-(5-indanyloksy)-propanolu-2 i 8 części izopropylaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i po przekrystalizowaniu osadu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 60–80°C) otrzymuje się 1-(5-indanyloksy)-3-izopropylamino-propanol-2 o temperaturze topnienia 83°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 1-chloro-3-(5-indanyloksy)-propanol-2 wytwarza się w sposób następujący: 5 części hydroksyindanu, ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze 100°C z 18 częściami epichlorohydryny i 0,1 części piperidyny, po czym oddestylowuje się nadmiar epichlorohydryny i po frakcyjnym przedestylowaniu pozostałości olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 1-chloro-3-(5-indanyloksy)-propanol-2 o temperaturze wrzenia 128°C przy ciśnieniu 0,3 mm.

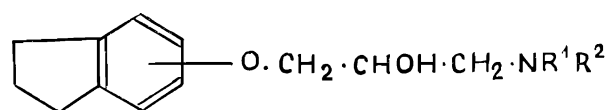
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych indanu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub aralkilowy, R^2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, alkenyloowy lub aralkilowy, z których każdy może być ewentualnie podstawiony, przy czym R^1 i R^2 równocześnie nie mogą oznaczać rodnika metylowego lub atomu wodoru i rodnika metylowego, albo rodnika metylowego i benzylowego, a pierścień homocykliczny może ewentualnie zawierać jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, np. chlor lub brom, grupy hydroksylowe rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, np. metylowy, etylowy, metoksylowy lub etoksylowy, **znamienny tym**, że aminę o wzorze NHR^1R^2 , w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, a pierścień homocykliczny ewentualnie zawiera jeden lub więcej dodatkowych podstawników, takich jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla albo ze związkiem o wzorze 3, w którym pierścień homocykliczny ewentualnie zawiera jeden lub więcej dodatkowych podstawników, takich jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w ester.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na aminę działa się związkiem o wzorze 2, w którym X oznacza atom chloru lub bromu.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład etanolu.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję przyspiesza się przez ogrzewanie.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze 4, w którym pierścień homocykliczny ewentualnie zawiera jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5 lub 6, w których R^1 i R^2 i X mają znaczenie wyżej podane.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5 albo poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4 w obecności czynnika wiążącego kwas, albo z solą metalu alkalicznego związku o wzorze 4.
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a R^2 oznacza rodnik o wzorze $-CHR^4R^5$, w którym R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a R^5 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy, alkenylowy, aralkilowy

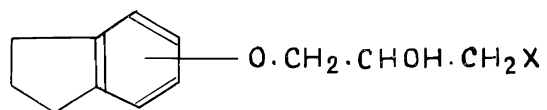
- albo w którym R^4 i R^5 są połączone z sąsiednim atomem węgla tworząc cykloalkil, aminopochodną o wzorze 7, w którym pierścień homocykliczny może ewentualnie zawierać jeden lub kilka dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla lub jej sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R^4-CO-R^5 , w którym R^4 i R^5 mają znaczenie wyżej podane, zachowując przy tym warunki redukcyjne.
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności wodoru i katalizatora uwodorniania, na przykład platyny, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika na przykład w etanolu i/albo, w przypadku, gdy w stosowanym jako substancja wyjściowa związku karbonylowym R^4 oznacza rodnik alkilowy w nadmiarze tego związku.
 9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że warunki redukcyjne zachowuje się przez prowadzenie reakcji w obecności borowodoru metalu alkalicznego np. borowodoru sodowego w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika np. w wodnym roztworze metanolu i/albo w nadmiarze związku karbonylowego stosowanego jako substancja wyjściowa.
 10. Sposób według zastrz. 7—9, **znamienny tym**, że jako aminopochodną o wzorze 7 stosuje się związek otrzymany in situ, na przykład przez redukcję odpowiedniego α -dwuazoketonu, α -azydoketonu, α -hydroksyiminoketonu, α -nitroketonu, α -nitroalkoholu, cyjanohydryny lub cyjanku acylu.
 11. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, poddaje się hydrogenolizie związek o wzorze 8, w którym R^2 ma znaczenie jak w zastrz. 1, pierścień homocykliczny zawiera ewentualnie jeden lub więcej dodatkowych podstawników takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe lub alkoksylowe o nie więcej niż 5 atomach węgla, a R^6 oznacza rodnik dający się hydrogenolizować.
 12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że hydrogenolizie poddaje się związek o wzorze 8, w którym R^6 oznacza rodnik benzylowy.
 13. Sposób według zastrz. 11 i 12, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się na drodze katalitycznego uwodornienia np. w obecności paladu osadzonego na węglu.
 14. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład w etanolu.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 przeprowadza się w ester na drodze acylowania kwasowym halogenkiem lub bezwodnikiem kwasu o wzorze R^3-COOH , w którym R^3 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy lub aryłowy, w których każdy może być ewentualnie podstawiony np. bezwodnikiem octowym, chlorkiem acetylu lub chlorkiem benzoilu.

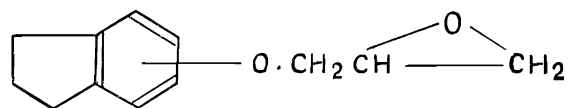
16. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że estyfikację prowadzi się w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.
5. 17. Sposób według zastrz. 15—16, **znamienny tym**, że jako rozcieńczalnik lub rozpuszczalnik stosuje się kwas, którego pochodną jest bezwodnik stosowany jako czynnik acylujący.



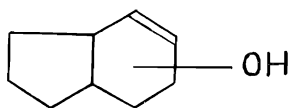
WZÓR 1



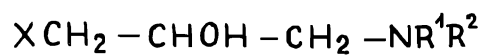
WZÓR 2



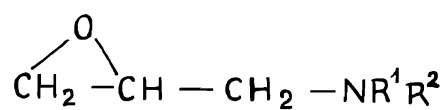
WZÓR 3



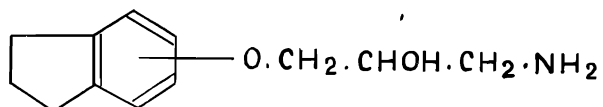
WZÓR 4



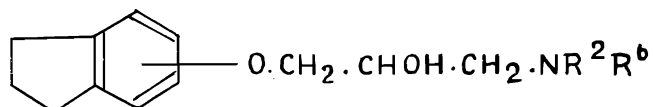
WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8