



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 25/02

Zgłoszono: 09.VI.1964 (P 104 815)

Pierwszeństwo: 19.VI.1963 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 **c 163/06**

Opublikowano: 10.V.1967



Twórca wynalazku: John Fried

Właściciel patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

**Sposób wytwarzania estradieno-4,9-diolów-3 β , 17 podstawionych
w pozycji 17 α chlorowcowanym nienasyconym węglowodorowym
łańcuchem bocznym**

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania estradieno-4,9-diolów-3 β , 17 podstawionych w pozycji 17 α chlorowcowanym nienasyconym węglowodorowym łańcuchem bocznym o 2—3 atomach węgla oraz ich mono- i dwustrów i 3, 5 (10), 9 (11)-trienowych analogów tych dwustrów. Mają one zastosowanie jako aktywne środki progestacyjne w stosowaniu doustnym i pozajelitowym.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są przedstawione za pomocą wzorów 1 i 2, w których Y oznacza chlorowcowany nienasycony węglowodorowy łańcuch boczny o 2—3 atomach węgla, np. trójfluorowinył, trójfluoropropynył, 3',3',3'-trójfluoropropenyl lub chlorowcoetylnyl, taki jak chloro- lub bromoetylnyl, R oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy, na przykład acyl niższego kwasu karboksylowego, taki jak benzoil, acetyl, propionyl, butyryl, kaproil itp., a R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy, ewentualnie taki sam jak R. Należy zwrócić uwagę, że 3, 5 (10), 9 (11)-trieny są acylowanymi enolami odpowiednich 3-ketodienów-4,9.

Korzystnymi wyjściowymi związkami stosowanymi w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku są związki o wzorze 3, w którym Y oznacza jak wyżej.

Związki te wytwarza się z 3-metoksy-estradien-2,5(10)-onu-17 o wzorze 4 lub pochodnej tego związku mającej w położeniu 3 inną grupę alkoksylową.

2

W wyniku reakcji 3-alkoksyestradien-2,5(10)-onu-17 z chlorowcoetynem tworzy się odpowiedni związek 17 α -chlorowcoetynowy o wzorze 5, w którym Z oznacza rodnik chlorowcoetynowy.

W wyniku reakcji związku o wzorze 4 z bromkiem trójfluorowinyłomagnezowym otrzymuje się pochodną 17 α -trójfluorowinyłową o wzorze 6.

Podstawnik trójfluoropropynyłowy wprowadza się w pozycję 17 α 3-alkoksyestradienu-2,5(10)-onu-17 drogą reakcji z trójfluoropropynem, na który uprzednio podziałano bromkiem etylomagnezowym, otrzymując pochodną 17 α -trójfluoropropynyłową o wzorze 7.

3-alkoksyestradien-2,5(10)-ole-17 β podstawione w pozycji 17 α nienasyconymi chlorowcowanymi węglowodorowymi łańcuchami bocznymi przekształca się następnie w 17 β -hydroksyestren-5(10)-ony-3, także podstawione w pozycji 17 α przy pomocy reakcji ze słabym kwasem alkanokarboksyłowym takim jak kwas octowy. Żądany produkt uzyskuje się na przykład, pozostawiając na okres kilku godzin w temperaturze pokojowej mieszaninę sterydu z kwasem octowym lodowatym w wodnym roztworze etanolu i dioksanie.

Wytworzoną w ten sposób pochodną 17 α -trójfluoropropynyłową przeprowadza się drogą redukcji w pochodną 17 α -(3',3',3'-trójfluoropropenylową). W reakcji tej stosuje się katalizator z metalu szlachetnego, taki jak katalizator Lindlara (dezaktywowany ołowiem pallad osadzony na

węglanie wapnia), przy podwyższonym ciśnieniu.

Drogą powyższych reakcji otrzymuje się 17 β -hydroksyestren-5(10)-ony-3 podstawione chlorowcowanym węglowodorowym łańcuchem bocznym o 2—3 atomach węgla w pozycji 17 α o wzorze 8, w którym Y oznacza jak wyżej. Związki te przekształca się w związki wyjściowe o wzorze 3 drogą reakcji z około jednym równoważnikiem bromu w roztworze pirydynowym lub z C₆H₅NBr₂·HBr.

Przy wytwarzaniu związków sposobem według wynalazku stosuje się dwie zasadnicze reakcje — acylowanie i redukcję przy czym kolejność tych reakcji decyduje o strukturze końcowego produktu. Związek 17 α -chloroetynyloestradien-4,9-diol-3 β , 17 wytwarza się drogą bezpośredniej redukcji odpowiedniego związku posiadającego w pozycji 3 grupę ketonową. Wykorzystując łatwą estryfikację grupy hydroksylowej w położeniu 3, produkt ten można przeprowadzić w pochodną 3-acyloksylową.

W wyniku bezpośredniego acylowania 17 α -chloroetynylo-17-hydroksyestradien-4,9-onu-3 otrzymuje się mieszaninę 17-acyloksy-17 α -chloroetynyloestradien-4,9-onu-3 i 3,17-dwuacetoksy-17 α -chloroetynyloestratrienu-3,5(10),9(11). Mieszaninę tę można rozdzielić chromatograficznie.

Redukcji dokonuje się przy pomocy stereospecyficznego czynnika redukującego, takiego jak wodorek lito-trój-III-rzęd.butoksyglinowy w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego. Na przykład 17 α -trójfluorowinyloestradien-4,9-diol-3 β , 17 wytwarza się pozostawiając na około 1 godzinę w temperaturze pokojowej mieszaninę odpowiedniego związku posiadającego w położeniu 3 grupę ketonową i czynnika redukującego w czterowodorofuranie. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się korzystnie początkowo w temperaturze około 0°C w ciągu około 15 minut, a następnie w temperaturze pokojowej w ciągu około 1 godziny; nie jest to jednak konieczne.

Przez dobór odpowiedniej kolejności reakcji wytwarza się bądź 3 β bądź 17 β -monoestry, bądź niesymetryczne dwuestry 4,9-dienów.

W celu wytworzenia dwuestrów korzystnie jest najpierw acylować związek z grupą ketonową w położeniu 3, następnie zredukować go i wreszcie acylować produkt reakcji. Kolejność ta daje wyższą wydajność czystszy produkt niż wydajność odwrotna. 3 β -monoester wytwarza się drogą estryfikacji zredukowanego produktu, czyli 3 β , 17 β -diolu.

Należy zwrócić uwagę, że estry enolowe, czyli 3 β , 17 β -dwaacyloksytrienu-3,5(10),9(11) są dwu-estrami symetrycznymi.

Estry wytwarza się drogą reakcji wybranego substratu z czynnikiem acylującym, na przykład bezwodnikiem kwasu alkanokarboksylowego lub halogenkiem acylu w obecności trzeciorzędowej aminy, np. pirydyny. Estryfikacja grupy hydroksylowej w pozycji 3 β jest łatwiejsza niż w pozycji 17 β . Na ogół, acylowania w pozycji 3 dokonuje się po prostu przez pozostawienie reagentów na kilka godzin w temperaturze pokojowej lub ogrzewanie ich w łaźni parowej w ciągu 10—30 minut. Estryfikacji w pozycji 17 β najlepiej doko-

nywać, pozostawiając mieszaninę reakcyjną w łaźni parowej w ciągu co najmniej 5 godzin.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są środkami progestacyjnymi mającymi zastosowanie w leczeniu różnych dolegliwości ludzkich, wymagających terapii hormonami progestacyjnymi. Środki te stosuje się bądź same, bądź w połączeniu z nośnikiem farmaceutycznym, którego dobór zależy od właściwości aktywnego związku i wymogów farmaceutycznych. Wielkość dawek tych środków jest zwykle zbliżona do wielkości dawek innych środków progestacyjnych, takich jak noretisteron w postaci tabletek, proszków, kapsulek, eliksirów lub syropów, które są szczególnie odpowiednie przy stosowaniu doustnym. Przy stosowaniu pozajelitowym stosuje się ciekłe rozcieńczalniki w warunkach sterylnych.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykłady I—VI podają korzystny sposób wytwarzania związków wyjściowych.

Przykład I. 17 α -chloroetynylo-3-metoksyestradien-2,5(10)-ol-17.

Do 6 ml 1,4 N roztworu metylolitu (wytworzonego przez wprowadzenie litu do jodku metylu w suchym roztworze eterowym w atmosferze azotu w temperaturze około 10°C) w 50 ml eteru wysuszonego nad sodem, wprowadza się w ciągu 0,5 godziny w temperaturze 0°C roztwór 3,4 g (2,64 ml) cis-1,2-dwuchloroetyleny w 10 ml eteru wysuszonego nad sodem. Mieszaninę reakcyjną miesza się w atmosferze azotu w ciągu dalszych dwóch godzin i w ciągu 20 minut dodaje się 100 mg 3-metoksyestradien-2,5(10)-onu-17 w 10 ml eteru wysuszonego nad sodem. Całość miesza się w ciągu około 15 godzin, wlewa do wody lodowatej, odsacza, a osad ekstrahuje się eterem. Ekstrakty eterowe wymywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsacza i usuwa rozpuszczalnik. Po chromatografowaniu osadu na zasadowym tlenku glinowym przez działanie eterem naftowym i eluowanie mieszaninami eteru naftowego z eterem, otrzymuje się 17 α -chloroetynylo-3-metoksyestradien-2,5(10)-ol-17.

W podobny sposób wytwarza się odpowiedni związek 17 α -bromoetynylowy, stosując ten sam materiał wyjściowy lecz 1,2-dwubromoetylen zamiast 1,2-dwuchloroetyleny.

Przykład II. 17 α -trójfluorowinylo-3-metoksyestradien-2,5(10)-ol-17.

Roztwór 1 g 3-metoksyestradien-2,5(10)-onu-17 w 10 ml benzenu zawierającego równą ilość eteru wytwarza się przez wprowadzenie sterydu do 15 ml benzenu, oddestylowanie 5 ml rozpuszczalnika, ochłodzenie i dodanie eteru. Do mieszaniny tej dodaje się 10 ml roztworu czterowodorofuranowego zawierającego 0,1 ml bromku trójfluorowinylo-magnezowego i miesza się całość w ciągu około 16 godzin w temperaturze 20°—30°C, po czym rozcieńcza się mieszaninę wodą i ekstrahuje eterem. Połączone ekstrakty wymywa się wodą aż do uzyskania słabo zasadowych płuczek, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsacza i usuwa rozpuszczalnik. Po chromatografowaniu osadu na zasadowym tlenku glinowym przez dzia-

łanie eterem naftowym i eluowanie mieszaninami eteru naftowego z eterem, otrzymuje się 17 α -trójfluorowinylo-3-metoksyestradien-2,5(10)-ol-17.

Przykład III. 17 α -trójfluoropropynylo-3-metoksyestradien-2,5(10)-ol-17.

Do okrągłodennej kolby trójszyjnej wyposażonej w skraplacz lodowy, wkraplacz i mieszkadło magnetyczne, wprowadza się 210 mg magnezu, po czym przepuszcza się azot i suszy powietrzem. Do magnezu dodaje się 5 ml suchego eteru po czym w ciągu 15 minut wkrapla się podczas mieszania 1 ml bromku etylu w 5 ml eteru. Kiedy cała ilość magnezu przereagowuje, wdestylowuje się 5 ml trójfluoropropynu (wytworzonego drogą reakcji kwasu propiolowego z czterofluorkiem siarki) i skrapla się całość w ciągu 1 godziny w skraplaczu.

Następnie pozostawia się mieszaninę do ocieplenia do temperatury pokojowej odestylowując nadmiar gazowego trójfluoropropynu, po czym dodaje się roztwór 500 mg 3-metoksyestradien-2,5(10)-onu-17, wysuszonego drogą azeotropowej destylacji z benzenu, w 5 ml benzenu i 5 ml suchego eteru. Całość miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej po czym dodaje się wodę i ekstrahuje mieszaninę eterem. Ekstrakty organiczne wymywa się następnie wodą aż do uzyskania słabo zasadowych płuczek, suszy nad siarczanem sodowym i stęży w próżni. Po chromatografowaniu osadu na 20 g zasadowego tlenku glinowego przez podziałanie eterem naftowym i eluowanie mieszaniną 8 części eteru naftowego z 2 częściami eteru, otrzymuje się 17 α -trójfluoropropynylo-3-metoksyestradien-2,5(10)-ol-17.

Przykład IV. 17 α -trójfluoropropynylo-17-hydroksyestren-5(10)-on-3.

Do 410 g związku wytworzonego w przykładzie III w 4,1 ml dioksanu i 18,45 ml absolutnego etanolu dodaje się 8,2 ml kwasu octowego lodowatego w 4,1 ml wody i pozostawia się tę mieszaninę, mieszając ją, w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin. Następnie wlewa się ją do roztworu kwaśnego węgla sodowego z lodem i ekstrahuje benzenem.

Ekstrakt wymywa się wodą aż do uzyskania słabo zasadowych płuczek, suszy nad siarczanem sodowym i stęży w próżni. Otrzymane 344 mg surowego produktu chromatografuje się na 13 g obojętnego (wymytego octanem etylowym) tlenku glinowego przez podziałanie mieszaniną 1 części benzenu z 1 częścią eteru naftowego i eluowanie mieszaninami 8 części eteru naftowego z 2 częściami eteru i 7 częściami eteru naftowego z 3 częściami eteru. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru naftowego z eterem otrzymuje się 167 mg 17 α -trójfluoropropynylo-17-hydroksyestren-5(10)-onu-3 o temperaturze topnienia 137–140°C.

W podobny sposób wytwarza się 17 α -chloroetynylo-17-hydroksyestren-5(10)-on-3; 17 α -bromoetynylo-17-hydroksyestren-5(10)-on-3 i 17 α -trójfluorowinylo-17-hydroksyestren-5(10)-on-3.

Przykład V. 17 α -(3',3',3'-trójfluoropropenylo)-17-hydroksyestren-5(10)-on-3.

Na roztwór 100 mg produktu z przykładu IV i 100 mg katalizatora Lindlara w 10 ml octanu

etylowego działa się wodorem pod ciśnieniem około 2,8 KG/cm² do momentu zaabsorbowania 1 równoważnika molowego wodoru. Po odsączeniu mieszaniny, stężeniu jej i chromatografowaniu surowego produktu otrzymuje się 17 α -(3',3',3'-trójfluoropropenylo)-17-hydroksyestren-5(10)-on-3.

Przykład VI. 17 α -chloroetynylo-17-hydroksyestradien-4,9-on-3.

Do 100 mg 17 α -chloroetynylo-17-hydroksyestren-5(10)-onu-3 w 5 ml pirydyny dodaje się 1 równoważnik bromu. Mieszaninę tę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, wlewa do wody lodowatej i ekstrahuje eterem. Po wymyciu ekstraktu wodą, wysuszeniu go nad siarczanem sodowym i stężeniu w próżni otrzymuje się 17 α -chloroetynylo-17-hydroksyestradien-4,9-on-3.

W podobny sposób wytwarza się 17 α -bromoetynylo-17-hydroksyestradien-4,9-on-3; 17 α -trójfluorowinylo-17-hydroksyestradien-4,9-on-3; 17 α -trójfluoropropynylo-17-hydroksyestradien-4,9-on-3; 17 α -(3',3',3'-trójfluoropropenylo)-17-hydroksyestradien-4,9-on-3.

Przykład VII. 3 β ,17-dwuacetoksy-17 α -chloroetynyloestradien-3,5(10),9(11).

W 10 ml mieszaniny pirydyny z bezwodnikiem octowym (w stosunku 3:2) rozpuszcza się 300 mg 17 α -chloroetynylo-17-hydroksyestradien-4,9-onu-3 i ogrzewa się całość w łaźni parowej w atmosferze azotu w ciągu 7 godzin. Następnie wlewa się mieszaninę do wody lodowatej i ekstrahuje eterem, po czym oddziela się warstwę eterową i jeszcze kilkakrotnie ekstrahuje się warstwę wodną eterem. Połączone roztwory eterowe wymywa się wodą, rozcieńczonym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego i ponownie wodą. Warstwę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odsącza, a rozpuszczalnik usuwa się. Następnie rozpuszcza się osad w benzenie, chromatografuje na wymytym kwasem tlenku glinowym i eluuje mieszaninami eteru naftowego z eterem. Wraz z pierwszymi frakcjami wyosobnia się bardziej heteropolarny dwuocetan anolowy, natomiast mniej heteropolarny 17-acetoksy-17 α -chloroetynyloestradien-4,9-on-3 wyosobnia się później.

W ten sposób wytwarza się enolowy dwueter produktów wytworzonych w przykładzie VI, mianowicie 3 β ,17-dwuacetoksy-17 α -chloroetynyloestradien-3,5(10),9(11).

Postępując jak wyżej w temperaturze 80°–100°C w ciągu 5–10 godzin wytwarza się szereg dwu-estrów, na przykład dwupropioniany, dwubutyra-ny, dwukaproilany i dwubenzoesany. Prowadzenie reakcji w atmosferze azotu, choć niekoniecznie, wpływa na zmniejszenie ilości reakcji ubocznych.

Przykład VIII. 17-acetoksy-17 α -chloroetynyloestradien-4,9-ol-3 β .

Do 500 mg wodoru lito-trój-III-rzęd.butoksyglinowego w 5 ml czterowodorofuranu w temperaturze 0°C dodaje się roztwór 165 mg 17-acetoksy-17 α -chloroetynyloestradien-4,9-onu-3 w 1,5 ml suchego czterowodorofuranu, po czym zamyka się mieszaninę i utrzymuje w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C. Następnie pozostawia się ją do

ocieplenia do temperatury pokojowej i utrzymuje się w tej temperaturze przez 1 godzinę, po czym dodaje się 25 ml eteru i ochładza mieszaninę w lodzie. Mieszaninę tę wlewa się do wody mieszając ją szybko, a następnie odsącza się, rozdziela warstwy i roztwór eterowy wymywa się wodą aż do uzyskania obojętnych płuczek. Po wysuszeniu warstwy organicznej nad bezwodnym siarczanem magnezowym, odsączeniu i usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się żądany 17-acetoksy-17 α -chloroetynyloestradien-4,9-ol-3 β .

Inne 17 β -acyloksy-3 β -hydroksyestradieny-4,9 podstawione w pozycji 17 α chlorowcowanym węglowodorowym łańcuchem bocznym wytwarza się podobnie z odpowiednich związków posiadających w pozycji 3 grupę ketonową, wytworzonych jak w przykładzie VI przez zmieszanie reagentów w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w temperaturze 0°—30°C i pozostawienie mieszaniny na okres 1—5 godzin. Na przykład, 17 α -chloroetynyloestradieno-4,9-diol-3 β ,17 wytwarza się z 17 α -chloroetynylo-17-hydroksyestradien-4,9-onu-3, podobnie jak z odpowiednich związków wyjściowych wytwarza się 17 α -bromoetynyloestradieno-4,9-diol-3 β ,17; 17 α -trójfluorowinyloestradieno-4,9-diol-3 β ,17; 17 α -trójfluoropropynyloestradieno-4,9-diol-3 β ,17; 17 α -(3',3',3'-trójfluoropropenylo)-estradieno-4,9-diol-3 β ,17.

Przykład IX. 3 β -acetoksy-17 α -chloroetynyloestradien-4,9-ol-17.

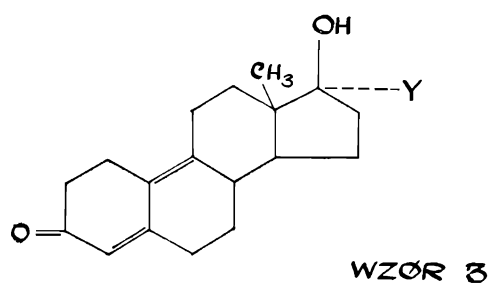
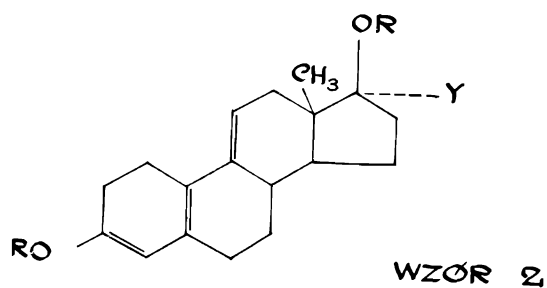
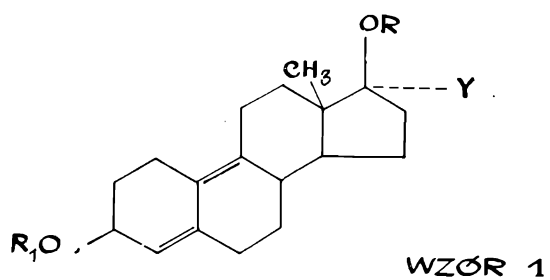
W 3,6 ml suchej pirydyny rozpuszcza się 180 mg 17 α -chloroetynyloestradieno-4,9-diolu-3 β ,17 i do mieszaniny tej dodaje się 2,7 ml bezwodnika octowego. Roztwór ten ogrzewa się w atmosferze azotu w łaźni parowej w ciągu 10 minut i ochładza w kąpeli lodowej. Następnie odparowuje się roztwór w temperaturze pokojowej w próżni, a pozostałą żywicę rozpuszcza się w 1 ml etanolu zawierającego kilka kropel pirydyny. Roztwór ten ponownie odparowuje się, osad rozpuszcza się w 1 ml etanolu i roztwór rozcieńcza się 25 ml eteru. Eterowy roztwór wymywa się rozcieńczonym wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego, a następnie wodą, aż do uzyskania obojętnych płuczek. Po wysuszeniu warstwy organicznej nad bezwodnym siarczanem magnezowym, odsączeniu i odparowaniu w próżni w temperaturze 60°C, otrzymuje się żądany 3 β -acetoksy-17 α -chloroetynyloestradien-4,9-ol-17.

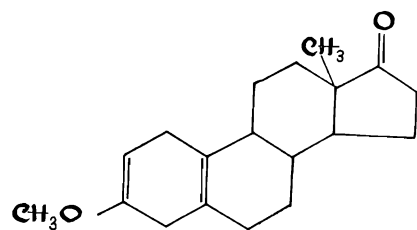
W ten sam sposób wytwarza się inne 3 β -estry 3 β ,17-dioli wytworzonych jak w przykładzie VIII, takich jak propioniany, butyryny, benzoesany, fenylloctany i kaproilany.

5 W tenże sposób wytwarza się symetryczne i niesymetryczne dwuestry związków 17 β -acyloksylo-
wytwarzonych jak w przykładzie VIII, takie
jak: 3 β ,17-dwuacetoksy-17 α -chloroetynyloestradien-
-4,9; 3 β ,17-dwuacetoksy-17 α -bromoetynyloestradien-
-4,9; 3 β ,17-dwuacetoksy-17 α -trójfluorowinyloestra-
10 dien-4,9; 3 β ,17-dwuacetoksy-17 α -trójfluoropropyny-
loestradien-4,9; 3 β ,17-dwuacetoksy-17 α -(3',3',3'-
trójfluoropropenylo)-estradien-4,9; 3 β -acetoksy-17-
butoksy-17 α -chloroetynyloestradien-4,9; 3 β -aceto-
15 ksy-17-butoksy-17 α -bromoetynyloestradien-4,9; 3 β -
acetoksy-17-butoksy-17 α -trójfluorowinyloestra-
dien-4,9; 3 β -acetoksy-17-butoksy-17 α -trójfluoropro-
pynyloestradien-4,9; 3 β -acetoksy-17-butoksy-17 α -
-(3',3',3'-trójfluoropropenylo)-estradien-4,9; 3 β -ace-
20 toksy-17-kaproiloksy-17 α -chloroetynyloestradien-
-4,9; 3 β -acetoksy-17-kaproiloksy-17 α -bromoetyny-
loestradien-4,9; 3 β -acetoksy-17-kaproiloksy-17 α -
trójfluorowinyloestradien-4,9; 3 β -acetoksy-17-ka-
proiloksy-17 α -trójfluoropropynyloestradien-4,9; 3 β -
25 acetoksy-17-kaproiloksy-17 α -(3',3',3'-trójfluoropro-
penylo)-estradien-4,9.

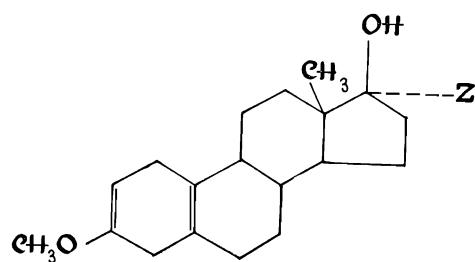
Zastrzeżenie patentowe

30 Sposób wytwarzania estradieno-4,9-diolów-3 β ,17
podstawionych w pozycji 17 α chlorowcowanym
nienasyconym węglowodorowym łańcuchem bocznym,
ich mono- i dwuistrów oraz 3,5(10), 9(11)-
35 trienowych analogów tych dwuistrów o wzorach
1 i 2, w którym Y oznacza chlorowcowany nie-
nasycony węglowodorowy łańcuch boczny o 2—3
atomach węgla, R — oznacza atom wodoru lub
rodnik acylowy o 1—8 atomach węgla, a R₁ ozna-
40 cza atom wodoru lub rodnik acylowy ewentualnie
taki sam jak R, znamienny tym, że związek
o wzorze 3, w którym Y ma znaczenie podane
powyżej, acyluje się przeprowadzając związek ten
w pochodną 3-acyloksylową, którą następnie redu-
45 kuje się stereospecyficznym czynnikiem redu-
kującym takim jak wodorek litu-trój-III-rzęd.
butoksyglinowy, albo odpowiedni związek posia-
dający w pozycji 3 grupę ketonową redukuje się,
po czym produkt redukcji acyluje.

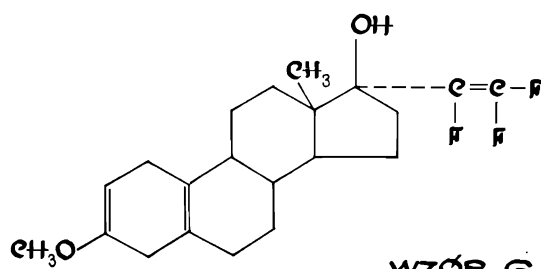




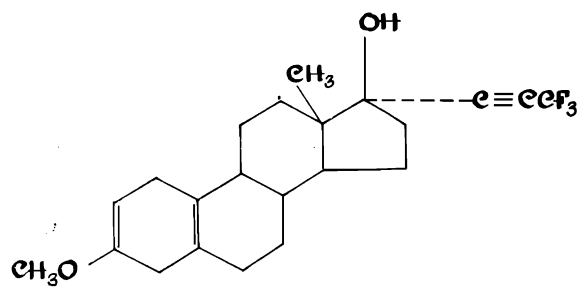
WZÓR 4



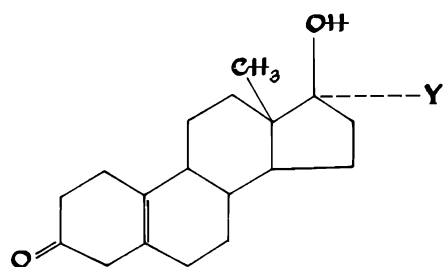
WZÓR 5



WZÓR 6



WZOR 7



WZOR 8