

metylamino/-etylową, 2-/metylotio/-etylową, 2-/metylosulfinylo/-etylową, 2-/metylosulfonylo/-etylową, p-chlorofenylową lub 2-/p-chlorofenoksy/-etylową, albo też R^2 i R^3 razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą grupę o wzorze 2, 3 lub 5, albo grupę o wzorze 6, w którym R^4 oznacza grupę $-\text{COCH}_3$ lub grupę $-\text{COOC}_2\text{H}_5$.

W związkach o wzorze 1 grupa o wzorze $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ korzystnie stanowi grupę $-\text{CONH}_2$ lub grupę $-\text{CONH-alkil}$, w której rodnik alkilowy zawiera 1–4 atomów węgla, a zwłaszcza grupę $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$ lub $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$. Oba symbole R^5 i R^6 korzystnie oznaczają atomy wodoru. Najkorzystniejsze właściwości mają związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę 2,4-dwuchlorofenylową albo 2,4-dwufluorofenylową, grupa o wzorze $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ stanowi grupę $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH-CH}_3$ lub $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, a R^5 i R^6 oznaczają atomy wodoru.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wyżej opisanym wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że nowy związek o wzorze 7, w którym R^1 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, albo zdolną do reakcji acylowania pochodną funkcyjną tego kwasu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie.

Jeżeli związek o wzorze 7 stosuje się w postaci wolnego kwasu, to reakcję zwykle prowadzi się w obecności środka odwadniającego, np. dwucykloheksylokarbodwuimidu. Korzystnie jednak związki o wzorze 7 stosuje się w postaci zdolnych do reakcji pochodnych funkcyjnych, takich jak np. chlorek albo bromek kwasu, mieszaný bezwodnik o wzorze 8, w którym R^1 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, albo też w postaci estru ($\text{C}_2\text{--C}_4$)alkilowego, sukcyimidowego, ftaloimidowego lub benzotriazolilowego-1. Pochodne te wytwarza się zwykłymi metodami z kwasu o wzorze 7. Na przykład, chloroki lub bromki wytwarza się działając chlonkiem lub bromkiem tionylu, na kwas o wzorze 7, a mieszane bezwodniki wytwarza się działając chlonkiem ($\text{C}_2\text{--C}_3$)alkanoilowym. Estry ($\text{C}_1\text{--C}_4$)alkilowe wytwarza się przez zwykłą estryfikację, a estry sukcyinoimidowe, ftaloimidowe i benzotriazolilowe wytwarza się działając N-hydroksyimidem kwasu bursztynowego, N-hydroksyimidem kwasu ftalowego lub 1-hydroksybenzotriazolem w obecności środka odwadniającego, takiego jak dwucykloheksylokarbodwuimid.

Związki o wzorze 7 korzystnie zwłaszcza stosuje się w postaci ich estrów o wzorze 9, w którym R^1 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie. Proces prowadzi się korzystnie w ten sposób, że roztwór dwucykloheksylokarbodwuimidu, np. w bezwodnym dioksanie, dodaje się do roztworu kwasu o wzorze 7 i N-hydroksyimidu kwasu bursztynowego w bezwodnym dioksanie, miesza się w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej i przesącza. Otrzymany roztwór związku o wzorze 9 poddaje się następnie reakcji z aminą o wzorze $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$ w temperaturze pokojowej, w ciągu kilku godzin, w środowisku np. bezwodnego dioksanu i otrzymany produkt wyosobnia się i oczyszcza znanymi metodami.

Jeżeli jako produkt wyjściowy stosuje się wolny kwas o wzorze 7, to reakcję trzeba zazwyczaj prowadzić w obecności środka odwadniającego, np. dwucykloheksylokarbodwuimidu.

Estry ($\text{C}_1\text{--C}_4$)alkilowe kwasów o wzorze 7, to jest związki o wzorze 12, w którym R^1 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, można też wytwarzać drogą procesu, którego przebieg przedstawia schemat 1 gdzie substratami są związki o wzorze 10 i o wzorze 11. Zwykle pewna ilość produktu o wzorze 12 ulega w warunkach reakcji procesowi cyklizacji i otrzymuje się in situ lakton o wzorze 13, w którym R^1 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie. Ester o wzorze 12 i lakton o wzorze 13 można rozdzielać chromatograficznie.

Estry benzotriazolilowe-1 o wzorze 14, w którym R^1 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w sposób analogiczny do wyżej opisanego. Mianowicie, dwucykloheksylokarbodwuimid, 1-hydroksybenzotriazol i kwas o wzorze 7 miesza się w ciągu krótkiego okresu czasu w temperaturze pokojowej, np. w środowisku bezwodnego dioksanu. Po zakończeniu reakcji, otrzymany związek o wzorze 14 miesza się z aminą o wzorze $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$ w pokojowej temperaturze, po czym produkt będący związkiem o wzorze 1 wyosobnia się i oczyszcza znanymi metodami.

Kwasy o wyżej opisanym wzorze 7 wytwarza się z odpowiadających im nitryli o wzorze 16, w którym R^1 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 16, w którym R^5 i R^6 oznaczają atomy wodoru, a R^1 ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się na drodze reakcji, której przebieg przedstawia schemat 2. W procesie tym jako źródło jonów cyjankowych stosuje się cyjanki metali alkalicznych, zwłaszcza sodu lub potasu. Zwykle związek o wzorze 15, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, ogrzewa się z cyjankiem w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, np. dwumetyloformamidu, do temperatury nie wyższej niż 100°C , korzystnie $65\text{--}70^\circ\text{C}$, utrzymując w tej temperaturze w ciągu około 6 godzin. Korzystnie cyjanek wkrapla się do roztworu oksiranu o wzorze 15 w ciągu około 30 minut. Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę chłodzi się wlewa do wody i otrzymany produkt wyosobnia znanymi sposobami.

Związki wyjściowe o wzorze 15 są znane, np. ze zgłoszenia do patentu europejskiego nr 44 605, albo można je wytwarzać zwykłymi sposobami, których przebieg przedstawiają schematy 4 i 3.

Zgodnie ze schematem 3, mieszaninę produktów wyjściowych (triazol i związek o wzorze 17) w środowisku acetonitrylu i z dodatkiem węglańu potasowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 20 godzin, po czym otrzymany związek o wzorze 18 poddaje się reakcji z jodkiem trójmetylosulfoksoniowym i wodorkiem sodowym.

Zgodnie ze schematem 4, w pierwszej fazie produkt wyjściowy poddaje się reakcji z n-butylolem w temperaturze -78°C , a następnie z $\text{CH}_3\text{CON-}(\text{CH}_3)_2$ w temperaturze 0°C i otrzymany produkt bromuje się działając bromem (48% roztwór wod-

ny HBr) w temperaturze 100°C w ciągu 30 minut. Otrzymany produkt poddaje się reakcji z 1,2,4-triazolem i węglanem potasowym w ciągu 2 dni w temperaturze 0°C, po czym na otrzymany produkt działa się jodkiem trójmetylosulfoksoniowym, CH₃CCl₃, 20% roztworem wodnym NaOH i cetrimidem w temperaturze 60°C w ciągu 2 godzin, otrzymując związek o wzorze 15b.

Nitryle o wzorze 16, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a R⁵ i R⁶ oznaczają atomy wodoru lub rodniki metylowe, wytwarza się zgodnie z reakcją, której przebieg przedstawia schemat 5. W pierwszej fazie procesu jako mocną zasadę korzystnie stosuje się n-butylohit, stosując roztwór nitrylu w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w bezwodnym tetrahydrofuranie. Następnie, do otrzymanego roztworu ochłodzonego do temperatury około -70°C wkrapla się roztwór n-butylohitu w heksanie, miesza w ciągu około 1 godziny w temperaturze -70°C, a następnie wkrapla roztwór ketonu o wzorze 19 w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w bezwodnym tetrahydrofuranie i miesza w temperaturze -70°C w ciągu 1 godziny, po czym dodaje roztwór lodowatego kwasu octowego w małej ilości tetrahydrofuranu i pozostawia mieszaninę do ogrzania się do temperatury 0°C. Otrzymany produkt o wzorze 16 wyosobnia się i oczyszcza znanymi metodami. Jeżeli w otrzymanym związku jeden z podstawników R⁵ i R⁶ oznacza atom wodoru, a drugi oznacza rodnik metylowy, to związek taki występuje w postaci mieszaniny 2 diastereoizomerów. Stereoizomery te rozdziela się np. chromatograficznie (patrz przykład XXIX A).

Związki wyjściowe o wzorze 19 są związkami znanymi lub można je wytwarzać zwykłymi metodami.

Nitryle o wzorze 16 przeprowadza się w odpowiedzi na kwasu na drodze hydrolizy, np. działając kwasem siarkowym w środowisku wodnym.

Związki o wzorze 1 mają jedno lub większą liczbę centrów chiralności i wynalazek obejmuje wytwarzanie tych związków w postaci mieszanin, jak i rozdzielonych na poszczególne diastereoizomery.

Związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się zwykłymi sposobami w sole addycyjne z kwasami, np. z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, szczawiowym lub metanosulfonowym.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają skutecznie przeciw różnym grzybom powodującym schorzenia roślin, w tym również przeciw różnym odmianom rdzy i pleśni, toteż może być stosowany przy zwalczaniu tych szkodników lub w celu zabezpieczenia roślin przed zaatakowaniem przez te grzyby. Badania przeprowadzone in vitro wykazały, że związki te działają skutecznie np. przeciw takim mikroorganizmom jak *Cochliobolus carbonum*, *Pyricularia oryzae*, *Clomella cingulata*, *Penicillium digitatum*, *Botrytis cinerea* oraz *Rhizoctonia solani*.

Jak wspomniano na wstępie, związki o wzorze 1, jak również ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, mogą być również stosowane do zwalczania zakażeń grzybami u ludzi i

innych ssaków. Badania wykazały, że związki te, podawane ludziom, zwalczają zakażenia miejscowe takimi organizmami jak *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* i *Epidermophyton*, zakażenia błon śluzowych powodowane przez *Candida albicans* (np. pleśniawka pochwy). Związki te mogą też być skutecznie stosowane do zwalczania układowych zakażeń, powodowanych np. przez *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* i *Blastomyces*.

Ocenę zdolności związków o wzorze 1 do zwalczania zakażeń grzybami prowadzono określając minimalne stężenie hamujące tych związków, przy którym określony mikroorganizm przestaje się rozwijać. Badania prowadzono na płytkach agarowych, zawierających badany związek w określonym stężeniu i zakażonych np. *Candida albicans*, po czym każdą z płytek poddawano hodowli w temperaturze 37°C w ciągu 48 godzin. Następnie badano płytki, w celu stwierdzenia, czy mikroorganizm rozwinął się czy też jego wzrost został zahamowany. W ten sposób ustalano wartość wspomnianego wyżej minimalnego stężenia hamującego. Podobne badania prowadzono z *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* i *Torulopsis glabrata*.

Ocenę związków o wzorze 1 in vivo prowadzono podając różne dawki tych związków dootrzewnowo, dożylnie lub doustnie myszom, które zakażono szczepem *Candida albicans*. Obserwacje prowadzono w ciągu 48 godzin, porównując liczbę tych myszy, które utrzymały się przy życiu z odpowiednią liczbą myszy z próby kontrolnej, w której myszy zakażono, lecz nie podano im badanego związku. Na tej podstawie określono dawkę związku, która zabezpiecza w 50% (PD₅₀) myszy przed zabójczym działaniem mikroorganizmu.

W medycynie ludzkiej związki o wzorze 1 podaje się wraz z nośnikiem, dobranym w zależności od sposobu podawania. Podawane środki mogą mieć postać np. tabletek, kapsulek, roztworów, zawiesin i wyjałowionych roztworów. korzystnie wodnych, do podawania pozajelitowego.

Dzienna dawka związku o wzorze 1 dla ludzi przy podawaniu doustnym lub pozajelitowym wynosi 0,1–5 mg na 1 kg ciężaru ciała, przy czym dawkę tę dzieli się na kilka mniejszych dawek. Związki te można też stosować w postaci czopków, kremów, maści i proszków do posypywania. Na przykład, można je stosować w postaci kremu zawierającego związek o wzorze 1 oraz wodną emulsję poliglikolu etylenowego, albo w postaci maści, zawierającej 1–10% wagowych związku o wzorze 1 w białej, miękkiej parafinie, ewentualnie z dodatkiem utrwalaczy i środków konserwujących.

Przykład I. Jednowodzian 2-/2,4-dwuchlorofenyl-1-/morfolinokarbonyl-3-/1H-1,2,4-triazolilo-

1-/propanolu-2
Proces prowadzi się zgodnie ze schematem 6. Roztwór 110 mg (0,5 milimola) N,N'-dwucykloheksylokarboduimidu (w skrócie „DCCD”) dodaje się do roztworu 150 mg (0,5 milimola) 1-karboksy-2-/2,4-dwuchlorofenyl-3-/1H-1,2,4-triazolilo-1-/pro-

panolu-2 oraz 60 mg (0,5 milimola) N-hydroksyimi-
du kwasu bursztynowego (w skrócie „NHS”) w
10 ml bezwodnego dioksanu i miesza w pokojowej
temperaturze w ciągu 2 godzin, po czym odsąca
się wytworzony osad, przemywa go 10 ml bezwod-
nego dioksanu i przesącza zaraz z popłuczynami do-
daje do roztworu 300 mg (3,4 milimola) morfoliny
w 2 ml bezwodnego dioksanu. Otrzymany roztwór
pozostawia się na okres 18 godzin w temperaturze
pokojowej, po czym rozcieńcza się 100 ml octanu
etylu, płucze 3 razy nasyconym roztworem wod-
nym chlorku sodowego, suszy nad $MgSO_4$ i odpa-
rowuje, utrzymując 300 mg oleistej pozostałości.
Produkt ten chromatografuje się na 10 g żelu
krzemionkowym (Kieselgel 60H), eluując chlorkiem
metylenu zawierającym 2% objętościowe izopro-
panolu i 0,2% objętościowe NH_4OH o gęstości 0,880.
Po odparowaniu odpowiednich frakcji otrzymuje się

110 mg (57% wydajności teoretycznej) związku ty-
tułowego, w postaci produktu bezbarwnego, top-
niejącego w temperaturze 92–93°C.

Analiza. Wzór $C_{16}H_{18}N_4Cl_2O_3 \cdot H_2O$.

	%C	%H	%N
znaleziono:	47,8	4,7	13,9
obliczono:	47,8	5,0	13,9

Przykłady II–XXVII. W sposób analogiczny
do opisanego w przykładzie I, stosując taki sam
kwas o wzorze 20, DCCD, NHS i odpowiednią
aminę, otrzymuje się związki o wzorze 21, w któ-
rym R ma niżej podane znaczenie. W poniższym
zestawieniu podano również właściwości fizyczne
produktów oraz wyniki analizy elementarnej, przy-
czym te ostatnie w wierszach górnych są warto-
ściami znalezionymi, a w dolnych — obliczonymi
z wzorów

Numer przykładu	R	Temperatura topnienia °C	Wyniki analizy		
			%C	%H	%N
1	2	3	4		
II	—CONHCH ₃	151—153	jak produkt z przykładu V		
III	—CONHCH/CH ₃ /2	105—107	50,7	5,2	15,3
			50,6	5,1	15,7
IV	—CON/CH ₃ /2	125—126,5	48,95	4,65	16,3
			49,1	4,7	16,4
V	wzór 22	szkliwo 64—65	52,15	3,95	12,5
			52,05	3,9	12,8
VI	wzór 23	szkliwo 63—65	jako trójwodzian		
			45,3	4,4	14,4
VII	wzór 24	szkliwo 58—60	jako półwodzian		
			49,2	5,1	15,0
VIII	wzór 25	szkliwo 40—41	49,1	5,2	15,1
			52,4	5,05	15,0
IX	—CON/C ₂ H ₅ /2	szkliwo 60—62	52,2	4,9	15,2
			51,9	5,5	15,0
X	—CONHC ₂ H ₅	129—130	51,8	5,4	15,1
			49,0	4,8	15,8
XI	—CONH/1-adamantyl/	91—92	49,0	4,7	16,3
			58,7	6,1	12,0
XII	wzór 26	szkliwo 48—50	58,8	5,8	12,5
			jako półwodzian		
XIII	—CONHCH ₂ CF ₃	szkliwo 60—62	52,3	4,2	16,5
			52,1	4,3	16,8
XIV	—CONH/CH ₂ /CH ₃	114—116	42,6	3,5	13,6
			42,3	3,3	14,1
XV	wzór 27	122—123	54,2	6,1	14,1
			54,1	6,1	14,0
XVI	wzór 28	142—143	50,6	4,5	15,6
			50,7	4,5	15,8
XVII	—CONH ₂ /2CH ₃	169—170	52,9	4,2	12,2
			52,9	4,2	12,3
			jako chlorowodorek		
			45,7	4,8	14,0
			45,8	4,9	14,2

1	2	3	4
XVIII	$-\text{CONHCH}_2\text{CONH}_2$	188—191	jako półwodzian chlorowodorku
			40,6 4,05 16,9
			40,2 4,1 16,8
XIX	$-\text{CONHCH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	szkliwo	jako półwodzian szczawianu
			45,4 4,3 12,0
			45,4 4,1 12,4
XX	$-\text{CONHCH}_2\text{C}/\text{CH}_3/3$	135—137	53,2 5,9 14,7
			53,0 5,8 14,5
XXI	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	143—145	46,1 4,4 15,3
			46,2 4,6 15,4
XXII	wzór 29	144—145	58,2 5,1 12,8
			58,2 5,1 12,9
XXIII	$-\text{CONH}/\text{CH}_2/2\text{N}/\text{CH}_3/2$	107—110	jako dwuwodzian dwuchlorowodorku
			38,8 5,2 13,6
			38,8 5,1 14,2
XXIV	wzór 30	102—105	zawiera 1 mol cykloheksanu
			56,5 5,4 10,9
			56,5 5,3 11,0
XXV	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	154—156	42,6 4,5 13,3
			42,8 4,5 13,2
XXVI	wzór 31	137—139	51,0 4,0 11,9
			51,1 4,1 11,9
XXVII	$-\text{CON}/\text{CH}_3/2\text{CH}[\text{CH}_3]_2/$	131—132	51,7 5,3 15,2
			51,8 5,4 15,1

Przykład XXVIII.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, stosując jako produkt wyjściowy 1-karboksy-2-/2,4-dwufenylfenylo/-3-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-propanol-2 oraz DCCD, NHS i metyloaminę, wytwarza się związek o wzorze 32. Produkt topnieje w temperaturze 129—131°C.

Analiza:	Wzór $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$		
	%C	%H	%N
znaleziono:	52,8	4,9	19,3
obliczono:	52,7	4,8	18,9.

Przykład XXIX.

A. 3-cyjano-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1H-1,2,4-triazolilo-1/-butanol-2 (2-diastereoizomery).

Proces prowadzi się zgodnie ze schematem 7. Do roztworu 1,21 g nitrilu kwasu propionowego w 50 ml bezwodnego tetrahydrofuranu ochłodzonego do temperatury -72°C dodaje się powoli 14,2 ml 1,55 molarnego roztworu n-butylo-litu w n-heksanie, utrzymując mieszaninę w temperaturze nie wyższej niż -45°C .

Miesza się w ciągu 30 minut, po czym nadal mieszając dodaje się w ciągu 20 minut, w temperaturze -70°C roztwór 2,56 g 2-/1H-1,2,4-triazolilo-/-2',4'-dwuchloroacetofenonu w 50 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i miesza w tej temperaturze w ciągu 1 godziny. Następnie do mieszaniny ogrzanej do temperatury -10°C dodaje się roztwór 10 ml lodowatego kwasu octowego w 15 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i miesza w ciągu 30 minut, pozostawia mieszaninę do ogrzania się do temperatury pokojowej, po czym alkalinizuje do wartości pH przez dodawanie stałego wodorowę-

glanu sodowego i ekstrahuje 3 porcjami po 75 ml octanu etylu. Połączone wyciągi płucze się trzykrotnie wodą, suszy nad MgSO_4 , odparowuje i do pozostałości dodaje się 30 ml eteru, otrzymując krystaliczny osad o barwie białej w roztworze o barwie żółtej. Osad ten odsąca się, rozpuszcza w małej objętości chlorku metylenu i podaje na kolumnę do chromatografii o wysokości 11 cm i średnicy 2 cm, wypełnioną żelalem krzemionkowym „Kieselgel 60” firmy Merck o średnicy ziaren 0,062—0,035 mm. Eluuje się eterem zawierającym 5% objętościowych acetonu, pod ciśnieniem 69 hPa. Jako pierwszy eluuje się diastereoizomer topniejący w temperaturze 178—180°C. Otrzymuje się 0,79 tego izomeru.

Analiza:	Wzór $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$		
	%C	%H	%N
znaleziono:	50,0	3,8	17,9
obliczono:	50,2	3,9	18,0.

Następnie eluuje się 0,244 g drugiego diastereoizomeru o temperaturze topnienia 202—205°C.

Analiza.	Wzór jak wyżej.		
	%C	%H	%N
znaleziono:	50,4	3,9	17,6
obliczono:	50,2	3,9	18,0.

B. Półwodzian 3-karbamilo-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-butanolu-2 oraz 3-karboksy-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-butanol-2 (schemat 8).
700 mg 3-cyjano-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1-/1H-1,2,4-

-triazolilo-1/-butanolu-2 (diastereoizomer 1 z ustępu A) miesza się z wodnym roztworem kwasu siarkowego o stężeniu 40% objętościowych i utrzymuje w temperaturze 90–95°C w ciągu 5,5 godzin, po czym miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 19 godzin, a następnie alkalizuje wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego do wartości pH 8,0 i ekstrahuje 3 porcjami po 50 ml octanu etylu. Połączone wyciągi płucze się wodą, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje, otrzymując 105 mg związku o wzorze 33. Po roztarciu z eterem produkt ten topnieje w temperaturze 215–217°C.

Analiza.	Wzór $C_{15}H_{14}Cl_2N_4O_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$.		
	%C	%H	%N
znaleziono:	46,8	4,5	15,5
obliczono:	46,2	4,5	15,6.

Fazę wodną otrzymaną po wyżej opisanej ekstrakcji octanem etylu zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym do wartości pH 2,0 i ekstrahuje 3 porcjami po 50 ml octanu etylu. Połączone wyciągi płucze się wodą, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje, otrzymując żądany kwas. Po roztarciu z eterem otrzymuje się 485 mg czystego produktu o temperaturze topnienia 236–238°C.

Analiza.	Wzór $C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_3$.		
	%C	%H	%N
znaleziono:	47,0	3,9	12,4
obliczono:	47,3	4,0	12,7.

C. 2-/2,4-dwuchlorofenylo/-3-/N-metylokarbamoi-
lo-1/-1H-1,2,4-triazolilo-1/-butanol-2 (schemat 9).
Do 10 ml bezwodnego dioksanu dodaje się 330 mg 3-karboksy-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1/-1H-1,2,4-triazolilo-1/-butanolu-2, po czym 203 mg wodoru 1-hydroksybenzotriazolu i następnie 618 mg dwucykloheksylokarboduimidu i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się 278 mg metyloaminy w postaci 33% (objętościowo) w etanolu i kontynuuje mieszanie w ciągu 20 godzin, po czym odsąca się wydzieleny dwucykloheksylomocznik, przesącz wlewa do 50 ml wody i alkalizuje do wartości pH 8 przez dodawanie stałego wodorowęglanu sodowego. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się 3 porcjami po 50 ml octanu etylu, połączone wyciągi płucze wodą, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w małej objętości chlorku metylenu i chromatografuje na kolumnie krzemionkowej (Kieselgel 60 firmy Merck), eluując 100 ml eteru, po czym 300 ml mieszaniny eteru zawierającej 15% objętościowych etanolu i z odpowiednich frakcji otrzymuje się 29 mg związku o wzorze 34, topniejącego w temperaturze 242–244°C.

Ponieważ odsączony osad dwucykloheksylomocznika zawiera pewną ilość związku o wzorze 34, przeto osad ten rozpuszcza się w małej objętości metanolu, absorbuje w 3 g krzemionki (Kieselgel 60 firmy Merck) i zawieszinę tę wprowadza na kolumnę chromatograficzną, wypełnioną 10 g tejże krzemionki. Eluuje się eterem zawierającym 10% objętościowych etanolu, odpowiednie frakcje od-

parowuje i pozostałość przekrystalizowuje z izopropanolu, otrzymując 81 mg związku o wzorze 34.

Analiza.	Wzór $C_{14}H_{16}Cl_2N_4O_2$.		
	%C	%H	%N
znaleziono:	48,9	4,8	16,2
obliczono:	49,0	4,7	16,3.

Przykład XXX (A). 2-/2,4-dwuchlorofenylo/-3-etoksykarbonylo-3-metylo-1/-1H-1,2,4-triazolilo-1/-butanolu-2 oraz β -propiolaktonu 4-/2,4-dwuchlorofenylo/-3,3-dwumetylo-4-/1H-1,2,4-triazolilo-1-metylowego/ (schemat 10).

2,56 g 2-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-2',4'-dwuchloroacetofenonu w 20 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i 1,475 ml α -bromoizomaślanu etylowego w 10 ml bezwodnego tetrahydrofuranu dodaje się równocześnie, w ciągu 20 minut, do 1,5 g granulowanego cynku, po czym utrzymuje mieszaninę w temperaturze 80°C w ciągu 18 godzin, a następnie chłodzi, wlewa do 125 ml ochłodzonego lodem 0,2 n kwasu siarkowego i ekstrahuje 200 ml eteru. Wyciąg płucze się wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na 120 g krzemionki eluując mieszaniną 80% octanu etylu i 20% heksanu. Początkowe frakcje dają ester o wzorze 35 i po przekrystalizowaniu surowego produktu z octanu etylu z heksanem otrzymuje się 61 mg czystego produktu o temperaturze topnienia 95–96°C.

Analiza.	Wzór $C_{16}H_{19}Cl_2N_2O_2$.		
	%C	%H	%N
znaleziono:	51,7	5,2	11,1
obliczono:	51,6	5,1	11,3.

Po odparowaniu dalszych frakcji otrzymuje się β -laktone o wzorze 36 i przekrystalizowaniu z octanu etylu z heksanem otrzymuje się 240 mg czystego produktu o temperaturze topnienia 177–178°C. Laktone te wykorzystuje się do wytwarzania pochodnych związków o wzorze 1.

Analiza.	Wzór $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O_2$.		
	%C	%H	%N
znaleziono:	51,8	3,9	12,8
obliczono:	51,5	4,0	12,9.

(B) 3-karbamoilo-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-3-metylo-1/-1H-1,2,4-triazolilo-1/-butanol-2 (schemat 11).
Do 75 mg 2-/2,4-dwuchlorofenylo/-3-etoksykarbonylo-3-metylo-1/-1H-1,2,4-triazolilo-1/-butanolu-2 w 5 ml etanolu dodaje się 12 ml wodnego roztworu amoniaku o gęstości 0,88 i pozostawia mieszaninę na okres 8 dni w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wytrząsa z chlorkiem metylenu i wodą. Roztwór organiczny płucze się wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość chromatografuje się na 30 g krzemionki, eluując mieszaniną chlorku metylenu z metanolem i amoniakiem (93:7:1). Otrzymuje się 34,5 mg związku

o wzorze 37 topniejącego w temperaturze 162—163°C.

Analiza:	Wzór $C_{14}H_{16}Cl_2N_4O_2$		
	%C	%H	%N
znaleziono:	48,8	4,7	15,8
obliczono:	49,0	4,7	16,3.

(C). 3-karbamoilo-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-propanol-2.

Związek ten wytwarza się z odpowiednich produktów wyjściowych postępując w sposób analogiczny do sposobów podanych w ustępach A i B. Otrzymuje się produkt topniejący w temperaturze 144—145°C.

Analiza:	Wzór $C_{12}H_{11}Cl_2N_4O_2$		
	%C	%H	%N
znaleziono:	45,5	3,8	17,5
obliczono:	45,7	3,8	17,8.

Poniżej opisano sposoby wytwarzania produktów wyjściowych, stosowanych w niektórych przykładach.

Przykład XXXI. 1-cyjano-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-3-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-propanol-2. Do ogrzanego do temperatury 60°C roztworu 6,7 g 2-/2,4-dwuchlorofenylo/-2-1H-1,2,4-triazolilo-1-metylo/-oksiranu w 198 ml dwumetyloformamidu wkrapla się w ciągu 25 minut roztwór 2,84 g cyjanku sodowego w 49 ml wody, po czym mieszaninę utrzymuje się nadal w temperaturze 60°C w ciągu 5 godzin, a następnie chłodzi, wlewa do 900 ml wody i ekstrahuje 3 porcjami po 150 ml octanu etylu. Połączone wyciągi płucze się nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje do sucha, otrzymując 6,1 g stałego produktu o barwie bladżółtej. Produkt ten rozciera się z eterem i przekrystalizowuje z eteru z metanolem, otrzymując 4,13 g (56% wydajności teoretycznej) związku podanego w tytule, topniejącego w temperaturze 217—219°C.

Analiza:	Wzór $C_{12}H_{10}Cl_2N_4O$		
	%C	%H	%N
znaleziono:	48,3	3,4	18,4
obliczono:	48,5	3,4	18,8.

Przykład XXXII. Wytwarzanie 1-karboksy-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-3-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-propanolu-2 o wzorze 38 (schemat 13). 4 g (13,9 milimola) 1-cyjano-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-3-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-propanolu-2 rozpuszcza się w 100 ml 40% roztworu wodnego kwasu siarkowego i utrzymuje na łaźni olejowej w temperaturze 100—110°C w ciągu 18 godzin, po czym chłodzi, rozcieńcza 200 ml wody i alkalizuje przez powolne wsypywanie stałego wodorowęglanu sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się następnie 3 porcjami po 100 ml octanu etylu i wodną fazę zakwasza rozcieńczonego kwasem ortofosforowym do wartości pH 3, po czym ekstrahuje się 3 porcjami po 150 ml eteru. Połączone wyciągi eterowe przemywa się raz wodą, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje eter, otrzymując 2,7 g (62% wydajności teoretycznej) związku

podanego w tytule. Produkt ma barwę błądo żółtą i topnieje w temperaturze 158—159°C.

Analiza:	Wzór $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O_3$		
	%C	%H	%N
znaleziono:	46,35	3,5	13,6
obliczono:	45,6	3,5	13,3.

W analogiczny sposób wytwarza się 1-karboksy-2-/2,4-dwufluorofenylo/-3-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-propanol-2 o temperaturze topnienia 185—187°C.

Analiza:	Wzór $C_{12}H_{11}F_2N_3O_3$		
	%C	%H	%N
znaleziono:	50,8	3,9	14,8
obliczono:	51,0	3,9	14,8.

Przykład XXXIII. Wytwarzanie 2-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-2',4'-dwuchloroacetofenonu o wzorze 18 i następnie 2-/2,4-dwuchlorofenylo/-2-/1H-1,2,4-triazolilo-1/-metyloksiranu o wzorze 15a.

Proces prowadzi się w sposób opisany wyżej przy omawianiu schematu 3. W drugiej fazie procesu 3,78 g (0,079 mola) wodoru sodowego (50% dyspersja w oleju) miesza się z 20 ml bezwodnego eteru, po czym oddziela eter przez dekantację i suszy wodorek sodowy w strumieniu suchego azotu. Do otrzymanego produktu dodaje się 100 ml bezwodnego sulfotlenku dwumetylu, po czym dodaje się porcjami w ciągu 15 minut 17,34 g (0,079 mola) suchego, sproszkowanego jodku trójmetylo-sulfoksoniowego. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się roztwór 18,33 g (0,072 mola) związku o wzorze 18 w 50 ml bezwodnego sulfotlenku dwumetylu i mieszaninę utrzymuje w temperaturze 60°C w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia na noc w temperaturze pokojowej, a następnie miesza z lodem i ekstrahuje 600 ml octanu etylu. Wyciąg suszy się nad $MgSO_4$ i zateża, otrzymując pozostałość o konsystencji żywicy i barwie czerwonej. Produkt ten chromatografuje się na krzemionce, eluując eterem i po odparowaniu odpowiednich frakcji otrzymuje się 6,62 g (34,4% wydajności teoretycznej) związku o wzorze 15a. Produkt ma konsystencję żywicy, która przy rozcieraniu twardnieje, dając stały produkt o temperaturze topnienia 57—59°C.

Analiza:	Wzór $C_{11}H_9Cl_2N_3O$		
	%C	%H	%N
znaleziono:	48,6	3,3	15,3
obliczono:	49,0	3,4	15,5.

Przykład XXXIV.

A. Wytwarzanie 2-chloro-2',4'-dwufluoroacetofenonu (schemat 14).

113 g (1,0 mola) chlorku acetylu wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej do mieszaniny 146 g (1,1 mola) bezwodnego chlorku glinowego i 114 g (1,0 mola) 1,3-dwufluorobenzenu, po czym miesza się w temperaturze 50—55°C w ciągu 5 godzin i następnie dodaje powoli, pozwalając na ochłodzenie się mieszaniny do temperatury pokojowej, 48,5 ml chlorku metylenu. Następnie oddzie-

la się warstwę w chlorku metylenu, płucze ją 2 porcjami wody po 320 ml i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 180 g stałego produktu o barwie bladożółtej. 145 g tego produktu przekształca się z 435 ml n-heksanu, otrzymując 113 g czystego produktu o temperaturze topnienia 47–49°C (według publikacji w J. Prakt. Chem., 315, str. 1169, rok 1973, związek ten ma temperaturę topnienia 46,5°C).

B. Wytwarzanie chlorowodoru 2',4'-dwufluoro-2'-1H-1,2,4-triazolo-1/-acetofenonu (schemat 15). Do utrzymanej w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 30,4 g (0,44 mola) 1,2,4-triazolu i 15,1 g (0,15 mola) trójetiloaminy w 186 ml octanu etylu dodaje się roztwór 38,1 g (0,2 mola) 2-chloro-2',4'-dwufluoroacetofenonu w 80 ml octanu etylu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i przesącza. Przesącz płucze się 2 porcjami po 200 ml wody, oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w 150 ml octanu etylu i dodaje roztwór chlorowodoru w izopropanolu o stężeniu 25% w stosunku wagowo-objętościowym, po czym miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny, odsącza stały produkt i suszy go, otrzymując 21,6 g (40% wydajności teoretycznej) produkt podane w tytule. Produkt topnieje w temperaturze 167–170°C.

Otrzymany produkt charakteryzowano w postaci wolnej zasady, którą wytwarza się w ten sposób, że do mieszaniny 16,8 g (0,2 mola) wodorowęglanu sodowego i 27,6 (0,4 mola) 1,2,4-triazolu w 180 ml toluenu utrzymywanej w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną dodaje się mieszając roztwór 38,1 g (0,2 mola) 2-chloro-2',4'-dwufluoroacetofenonu w 45 ml toluenu; po czym utrzymuje dalej w ciągu 3 godzin w stanie wrzenia, odprowadzając wytwarzającą się wodę za pomocą przyrządu Dean-Starka. Następnie chłodzi się mieszaninę do temperatury pokojowej, dodaje 180 ml wody, oddziela warstwę organiczną i odparowuje z niej rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałą pozostałość o barwie brązowej przekształca się z 70 ml mieszaniny octanu etylu z n-heksanem (1 : 1) i otrzymuje 3,9 g produktu w postaci wolnej zasady, topniejącej w temperaturze 103–105°C.

Analiza:	Wzór $C_{16}H_7F_2N_3O$.		
	%C	%H	%N
znaleziono:	53,6	3,15	18,7
obliczono:	53,8	3,2	18,8.

Z otrzymanego produktu, postępując w sposób opisany w przykładzie XXXIIIB, druga faza, wytwarza się 2'-2,4-dwufluorofenilo/-2'-1H-1,2,4-triazolo-1-metylo/-oksiran.

Poniżej podano dane dotyczące aktywności związków opisanych w przykładach, a mianowicie wartości PD_{50} dla tych związków przy podawaniu ich doustnie myszom.

	Związek z przykładu numer	PD_{50} mg/kg
5	I	około 20
	II	0,4
	III	0,1
	IV	0,4
	V	0,1
10	VI	około 30
	VII	3,1
	VIII	około 40
	IX	0,4
15	X	0,2
	XI	około 20
	XII	1,5
	XIII	0,4
	XIV	2,2
20	XV	0,1
	XVI	0,6
	XVII	0,2
	XVIII	0,2
	XIX	0,4
25	XX	3,5
	XXI	2,2
	XXII	4,2
	XXIII	4,2
	XXIV	4,2
30	XXV	0,1
	XXVI	3,1
	XXVII	0,2
	XXVIII	0,3
	XXIX(C)	0,2
35	XXX(B)	3,1
	XXX(C)	0,2

Zastrzeżenia patentowe

- 40 1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie zawierający 1–3 jednakowych lub różnych podstawników, takich jak atomy fluoru, chloru, bromu i jodu, grupy
- 45 trójsfluorometylowe, (C_1-C_6) alkilowe i (C_1-C_6) alkoksylowe, albo R^1 oznacza grupę 5-chloropirydylową-2, R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik (C_1-C_6) alkilowy, R^3 oznacza atom wodoru, rodnik (C_1-C_6) alkilowy, rodnik benzylowy, fenyloetylowy, fenylo-
- 50 wy, grupę $-CH_2CF_3$, rodnik adamantylowy, pirydylometylowy, (C_3-C_7) cykloalkilowy, karbamoilometylowy, (C_2-C_4) alkenylometylowy, grupę 2-hydroksyetylową, 2-/dwumetyloamino/-etylową, 2-/metylotio/-etylową, 2-/metylosulfinilo/-etylową, 2-/metylosulfonylo/-etylową lub 2-fenoksyetylową, przy czym
- 55 te grupy benzylowe, fenyloetylowe, fenyłowe i fenoksyłowe mogą zawierać w pierścieniu 1 lub 2 jednakowe lub różne podstawniki, takie jak grupy (C_1-C_6) alkilowe, grupy (C_1-C_6) alkoksylowe, atomy fluoru, chloru, bromu i jodu oraz grupy trójsfluorometylowe, albo R^2 i R^3 razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą grupę o wzorze 2, 3,
- 60 4 lub 5 albo grupę o wzorze 6, w którym R^4 oznacza atom wodoru, rodnik (C_1-C_6) alkilowy, grupę (C_2-C_6) alkanoilową lub grupę (C_1-C_6) (alkoksy)karbo-

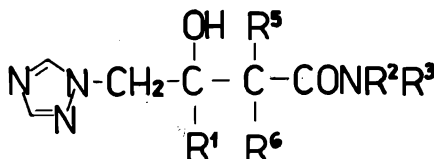
nylową, a R^5 i R^6 oznaczają atomy wodoru, albo soli tych związków, **znamienny tym**, że nowy związek o wzorze 7, w którym R^1 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, albo zdolną do reakcji acylowania pochodną funkcyjną tego kwasu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze R^2R^3NH , w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się znanymi metodami w dopuszczalną w farmakologii lub w rolnictwie sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zdolną do reakcji acylowania pochodną funkcyjną kwasu o wzorze 7 stosuje się chlorek, bromek, mieszaną bezwodnik, sukcydimid, ftaloimid lub ester (C_1-C_4) alkilowy tego kwasu.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie zawierający 1–3 jednakowych lub różnych podstawników, takich jak atomy fluoru, chloru, bromu i jodu, grupy trójfluorometylowe, (C_1-C_4) alkilowe i (C_1-C_4) alkoksyłowe, albo R^1 oznacza grupę 5-chloropirydyłową-2, R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik (C_1-C_4) alkilowy, R^3 oznacza atom wodoru, rodnik (C_1-C_4) alkilowy, rodnik benzyłowy, fenyloetyłowy, fenyłowy, grupę $-CH_2CF_3$, rodnik adamantylowy, pirydyłometyłowy, (C_3-C_7) cykloalkilowy, karbamoilometyłowy, (C_2-C_4) alkenilo-metyłowy, grupę 2-hydroksyetyłową, 2-/dwumetyloamino/-etyłową, 2-/metylotio/-etyłową, 2-/metylosulfinilo/-etyłową, 2-/metylosulfonylo/-

-etyłową lub 2-fenoksyetyłową, przy czym te grupy benzyłowe, fenyloetyłowe, fenyłowe i fenoksyłowe mogą zawierać w pierścieniu 1 lub 2 jednakowe lub różne podstawniki, takie jak grupy (C_1-C_4) alkilowe, grupy (C_1-C_4) alkoksyłowe, atomy fluoru, chloru, bromu i jodu oraz grupy trójfluorometyłowe, albo R^2 i R^3 razem z atomem azotu, w którym są związane, tworzą grupę o wzorze 2, 3, 4 lub 5 albo grupę o wzorze 6, w którym R^4 oznacza atom wodoru, rodnik (C_1-C_4) alkilowy, grupę (C_2-C_4) alkanoilową lub grupę (C_1-C_4) (alkoksy)karbonyłową, a R^5 i R^6 oznaczają rodniki metylowe, albo jeden z tych symboli oznacza rodnik metylowy, a drugi oznacza atom wodoru, albo soli tych związków, **znamienny tym**, że nowy związek o wzorze 7, w którym R^1 , R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, albo zdolną do reakcji acylowania pochodną funkcyjną tego kwasu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze R^2R^3NH , w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się znanymi metodami w dopuszczalną w farmakologii lub w rolnictwie sól addycyjną z kwasem.

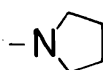
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako zdolną do reakcji acylowania pochodną funkcyjną kwasu o wzorze 7 stosuje się chlorek, bromek, mieszaną bezwodnik, sukcydimid, ftaloimid, ester (C_1-C_4) alkilowy lub ester benzotriazolilowy tego kwasu.



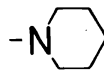
Wzór 1



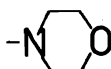
Wzór 2



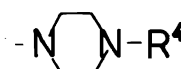
Wzór 3



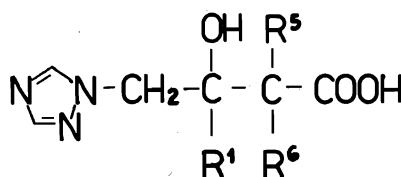
Wzór 4



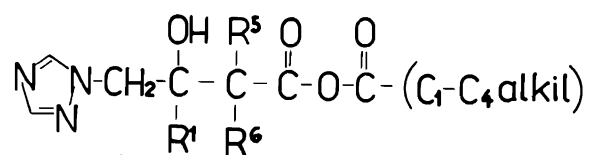
Wzór 5



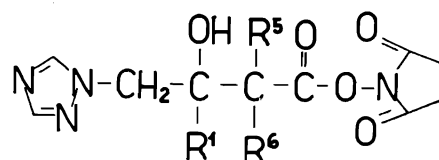
Wzór 6



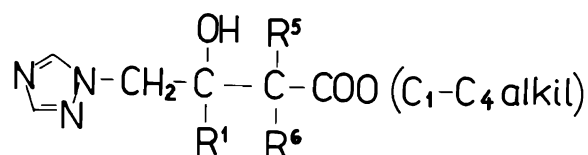
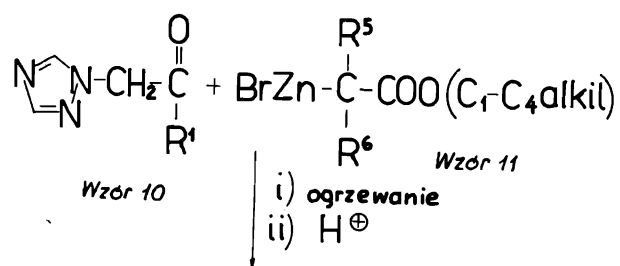
Wzór 7



Wzór 8

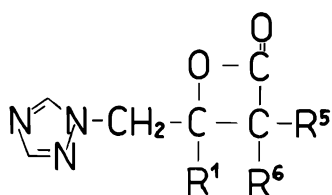


Wzór 9

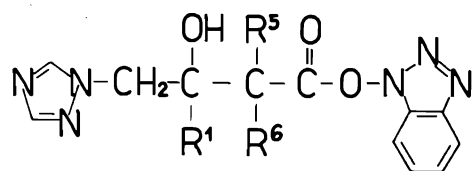


Wzór 12

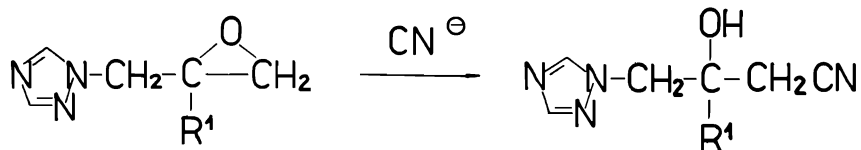
Schemat 1



Wzór 13



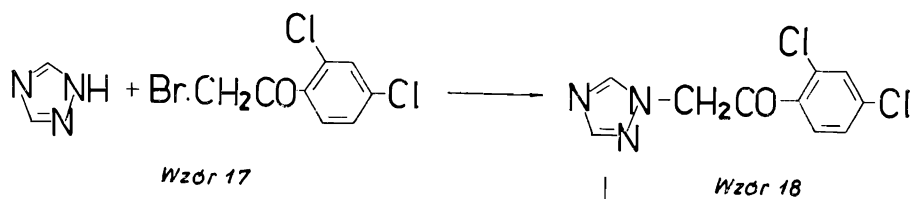
Wzór 14



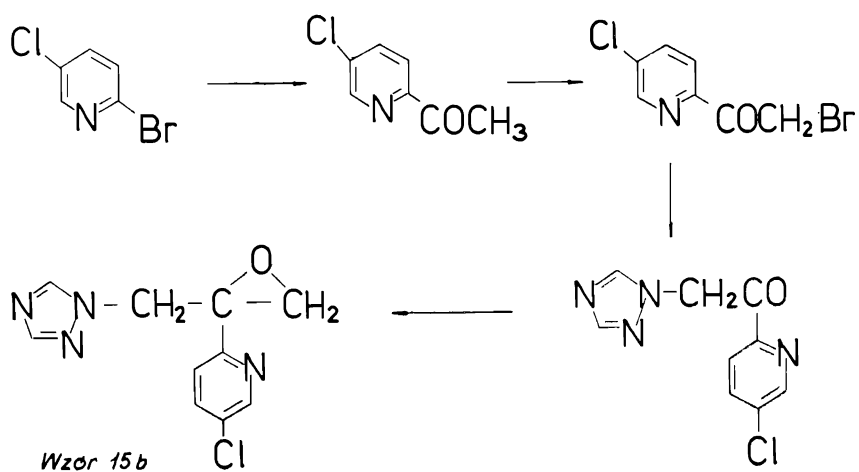
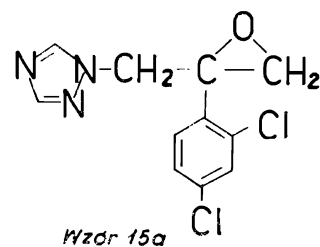
Wzór 15

Wzór 16a

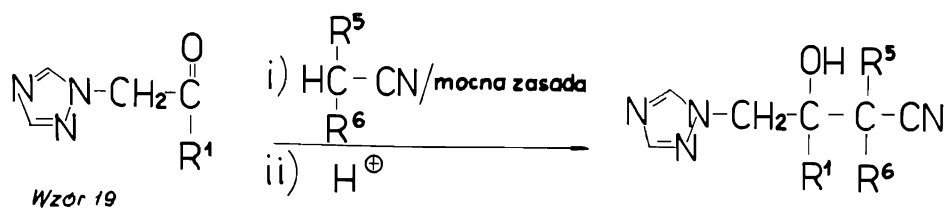
Schemat 2



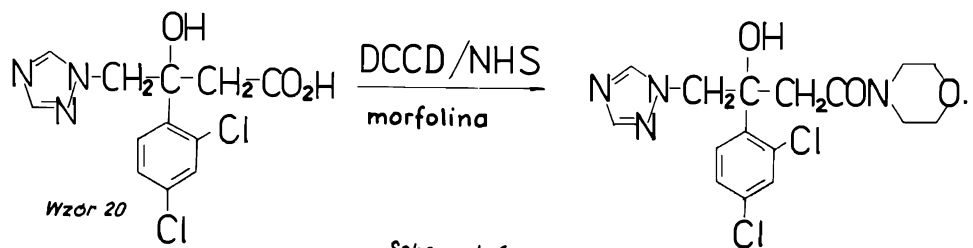
Schemat 3



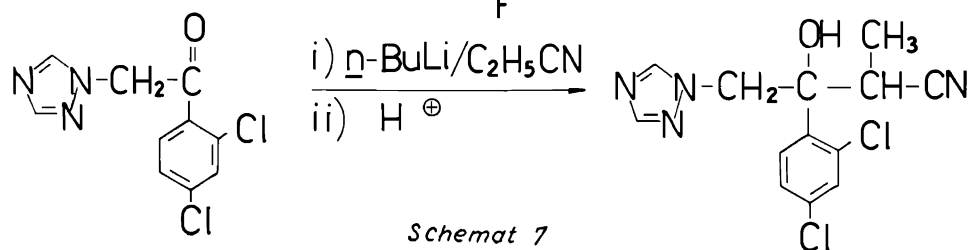
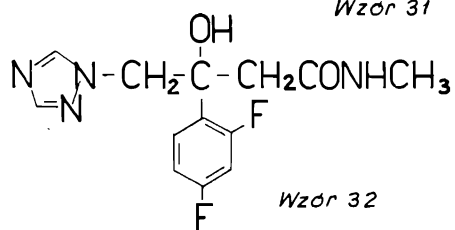
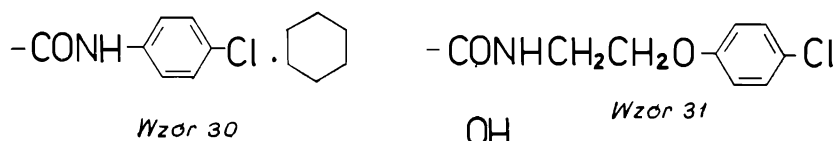
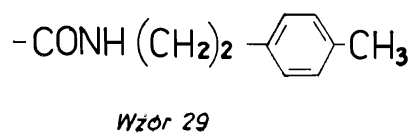
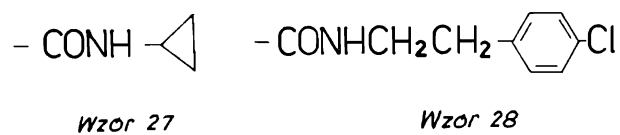
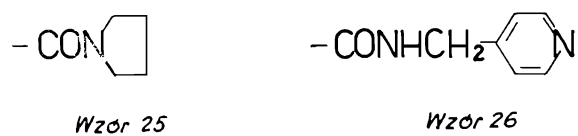
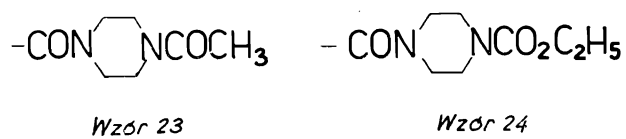
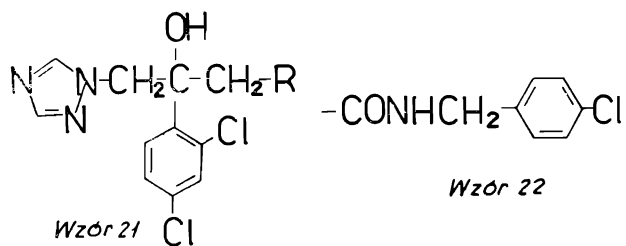
Schemat 4

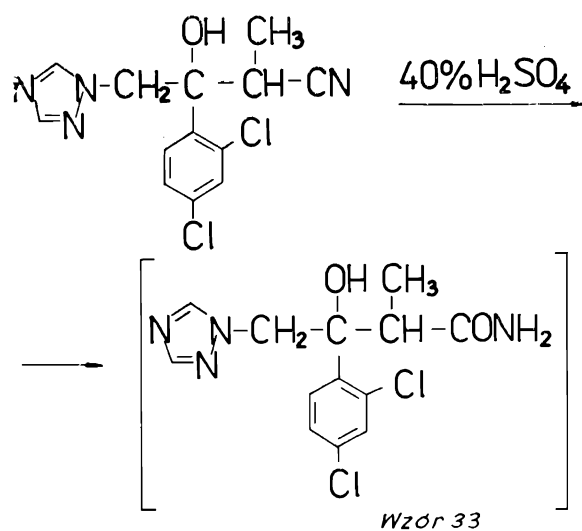


Schemat 5

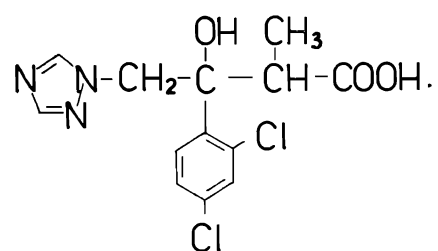


Schemat 6

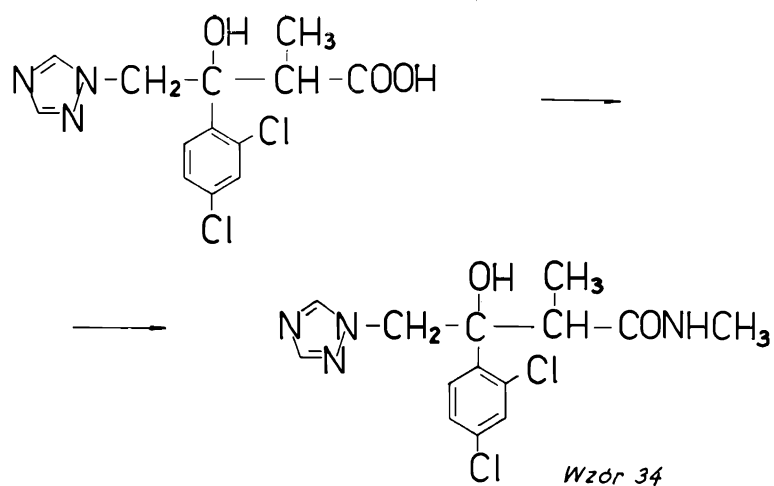




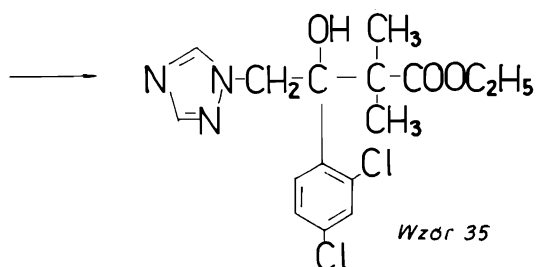
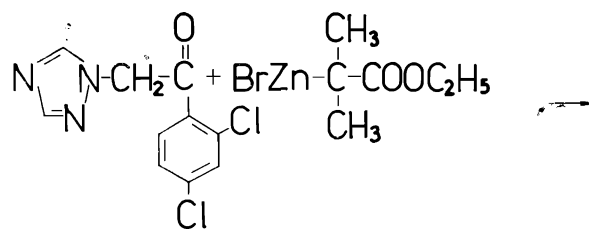
oraz



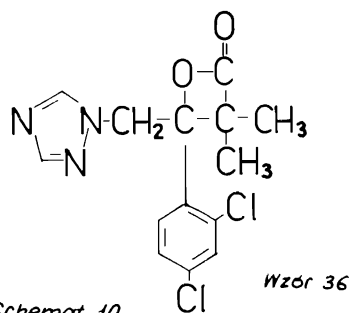
Schemat 8



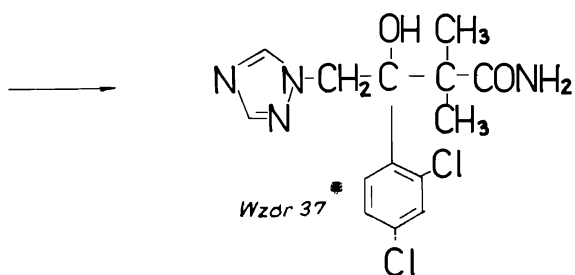
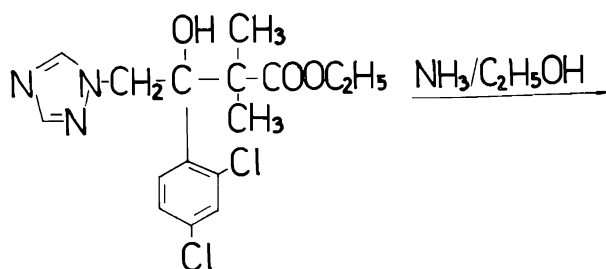
Schemat 9



oraz



Schemat 10



Schemat 11

