

COYd 54/40



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45627

Kl. 12 p, 10

C. H. Boehringer Sohn *)

Ingelheim n. Renem, Niemiecka Republika Federalna

Sposób otrzymywania nowych pochodnych bis-puryny

Patent trwa od dnia 30 maja 1960 r.

Pierwszeństwo: 10 czerwca 1959 r. (Niemiecka Republika Federalna).

Wynalazek dotyczy otrzymywania nowych pochodnych puryny, które posiadają wartościowe właściwości terapeutyczne w szczególności działanie broncholityczne.

W nowych pochodnych purynowych chodzi o pochodne bis-puryny o ogólnym wzorze 1, przy czym grupa o wzorze 2 w cząsteczce puryny może być związana w położeniu 1-, 3- lub 7-. Obie reszty purynowe mogą być jednakowe lub różne, a dwa z atomów azotu 1, 3 i 7 mogą być podstawione resztami metylowymi lub etylowymi. Na przykład jedna reszta purynowa we wzorze 1 może oznaczać resztę teofiliny, druga zaś resztę teobrominy.

W ogólnym wzorze 1 X oznacza resztę alkilową ewentualnie podstawioną przez niższy alkil o 0—12 atomach C lub resztę cykloheksanometylenową. R oznacza wodór lub resztę alki-

lową o 1—5 atomów C, R_1 i R_2 , które mogą być jednakowe lub różne, oznaczają wodór lub resztę alkilową, przy czym R_1 i R_2 mogą wspólnie oznaczać resztę etylenową, jeżeli X jest również resztą etylenową.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się przez reakcję β -chlorowcoetylopuryny z pierwszo- lub drugorzędową aminą. W tym celu β -chlorowcoetylopuryny, których reszta chlorowcoetylowa może znajdować się w położeniu 1-, 3- lub 7-, wprowadza się w reakcję w podwyższonej temperaturze z pierwszo- lub drugorzędową dwuaminą. W reakcji stosuje się na ogół na 1 mol β -chlorowcoetylopuryny $1\frac{1}{2}$ mola dwuaminy. Reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika lub bez rozpuszczalnika, przy czym odszepiający się kwas chlorowcowodorowy wiąże się odpowiednimi czynnikami wiążącymi kwas, na przykład węglanem wapniowym, węglanem sodowym, trójetyloaminą lub pirydyną. Kwas chlorowcowodorowy można również wiązać stosując nadmiar dwuaminy. Szczególnie

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Wilhelm Konz i prof. dr K. Zeile.

korzystna postać sposobu polega na prowadzeniu procesu bez rozpuszczalnika, przy czym 1 mol β -chlorowcoetylopuryny reaguje z 1 molem dwuaminy w temperaturze 80–200° C.

Wyosobnienie produktów reakcji następuje w zależności od właściwości substancji przez ekstrakcję na gorąco wodą i wydzielenie trudno rozpuszczalnych produktów lub ekstrakcję nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem, na przykład chloroformem. W innych przypadkach daje się wyodrębnić produkty reakcji przez ogrzewanie do wrzenia z alkoholem, chloroformem itd.

Jako produkty można wymienić następujące: 7- β -chloroetylo-teofilina, 1- β -chloroetylo-teobromina, hydrazyna, etyleno-, trójetylene-, czterometylene-, dodekametylenodwuamina, N,N'-dwuetylenodwuamina, N,N'-dwuetyloheksametylenodwuamina i piperazyna.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się również związki o wzorze 1, zawierające dwie różne reszty purynowe. Prowadzi się przy tym reakcję w dwóch stadiach, przy czym najpierw β -chlorowcoetylopurynę poddaje się kondensacji z ponad 1 molem dwuaminy i następnie wprowadza w reakcję z inną, różną od pierwszej β -chlorowcoalkilopuryną. Otrzymuje się na przykład heksametyleno-bis-amino-N-etylo-teofilino-N'-etylo-teobrominę i trójetylene-bis-amino-N-etylo-teofilino-N'-etylo-1,3-dwuetyloksantynę.

Można również wytwarzać związki o wzorze 1 za pomocą uwodarniającej kondensacji puryn, które w położeniu 1-, 3- lub 7- zawierają grupę $-CH_2-CO-R$, w której R oznacza wodór lub resztę alkilową o 1 do 5 atomach C z dwuaminą. W tym celu wytwarza się najpierw bis-zasady Schiffa, które następnie poddaje się katalitycznemu uwodornieniu pod ciśnieniem lub bez ciśnienia w temperaturze pokojowej lub podwyższonej w obecności lub bez rozpuszczalnika.

Produkty wyjściowe na przykład 7-(β -ketopropyl)-1,3-dwuetyloksantynę można otrzymywać według francuskiego opisu patentowego nr 1171968. Z teofilino-7-acetaldehydu i trójetyleneodwuaminy powstaje na przykład N,N'-trójetyleneodwuamino-bis-(etylo-teofilina), a z 7-(β -ketopropyl)-teofiliny i heksametylenodwuaminy powstaje N,N'-heksametylenodwuamino-bis-(β -propyl-teofilina).

Przez stopniowe prowadzenie reakcji można otrzymywać związki o wzorze ogólnym 1, które wykazują dwie różne reszty purynowe w cząsteczce.

Związki o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać także za pomocą kondensacji puryny, która w

położeniu 1-, 3- lub 7- posiada grupę o wzorze 3, w którym R_1 może być również zastąpione przez R_2 , przy czym R i R_1 ewentualnie R_2 posiadają wyżej podane znaczenie z chlorowco-bis-alkilenami w obecności lub bez rozpuszczalnika, w podwyższonej temperaturze i przy użyciu środka wiążącego kwasy.

Stosowane jako związki wyjściowe aminoalkilopuryny można otrzymywać z chlorowcoalkilopuryny i amoniaku, z cyanoalkilopuryny przez redukcję i z ketoalkilopuryny przez uwodarniającą kondensację z amoniakiem lub aminami.

Związki o wzorze ogólnym 1 można również otrzymywać za pomocą kondensacji puryny, w której tylko jeden z atomów azotu, 1, 3 lub 7 jest podstawiony wodorem, z bis-(chlorowcoalkilo)-bis-aminami o ogólnym wzorze 4, w którym R, R_1 , R_2 i X posiadają wyżej podane znaczenia. Korzystnie wprowadza się w reakcję sole alkaliczne puryny z pochodnymi bis-chlorowcowymi w dwumetyloformamidzie jako rozpuszczalniku, według francuskiego opisu patentowego nr 1171968. W przypadku, gdy stabilność pochodnej bis-chlorowcowej na to zezwala, można również prowadzić reakcję w wodnym lub alkoholowym rozpuszczalniku albo w zawiesinie z dodatkiem środka wiążącego kwas. Również w tym przypadku kondensacja może przebiegać w dwóch stadiach, przy czym dochodzi się do związków o różnych resztach purynowych.

Można również wytwarzać związki o wzorze ogólnym 1 za pomocą uwodarniającej kondensacji aminoalkilopuryny, która w położeniu 1-, 3- lub 7- posiada resztę o wzorze 5, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, ze związkami bis-karbonylowymi o ogólnym wzorze (6), przy czym R_3 i R_4 oznaczają wodór lub niższą resztę alkilową. Reakcję tę poprzedza obustronne tworzenie się bis-zasad Schiffa. Warunki reakcji są takie same jak podano przy kondensacji puryny, która w położeniu 1-, 3- lub 7- posiada grupę $-CH_2-CO-R$.

W procesie tym dochodzi się do takich związków o wzorze 1, w których R_1 i R_2 oznaczają wodór. Przez późniejsze alkilowanie otrzymuje się również związki, w których R_1 i R_2 oznaczają resztę alkilową.

Sposób ten można też prowadzić w dwóch stadiach tak, że dochodzi się do związków o różnych resztach purynowych.

Można wreszcie związki o wzorze ogólnym 1 wytwarzać za pomocą kondensacji puryny, zawierającej w położeniu 1-, 3- lub 7- grupę

winyłową o wzorze 7, w którym R posiada wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze w obecności lub bez rozpuszczalnika, ewentualnie z dodatkiem katalizatora, jak alkalia, metal alkaliczny, amid alkaliczny lub octan miedziowy.

Proces ten można także prowadzić stopniowo tak, że otrzymuje się związki o różnych resztach purynowych.

Puryny zawierające grupę winyłową, stosowane jako substancje wyjściowe, otrzymuje się z odpowiednich związków β -chlorowcopurynowych przez odszczepienie chlorowcowodoru, na przykład za pomocą alkoholu metalu alkalicznego. Tak otrzymuje się z 7- β -chloroetylo-teofiliny 7-winylo-teofilinę (temperatura topnienia 176°C), a z 7- β -chloroetylo-1,3-dwuetyloksantyny 7-winylo-1,3-dwuetyloksantynę (temperatura topnienia 119–120°C).

Związki o wzorze ogólnym 1 można także wytwarzać przez redukcję związków o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 i R_2 i X posiadają wyżej podane znaczenie, ewentualnie o wzorze ogólnym 9, w którym n oznacza liczbę 1–12, przy czym reszta alkilenowa może być podstawiona przez niższy alkil, korzystnie za pomocą wodoru litowo-glinowego.

Nowe związki o wzorze 1 można przeprowadzać w znany sposób w ich sole, przy czym otrzymuje się sole mono- oraz bis-. O ile związki wytworzone sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie w terapii, wchodzą w rachubę tylko takie sole kwasów organicznych lub nieorganicznych, które są niewątpliwie dopuszczalne pod względem fizjologicznym.

Niżej podane przykłady objaśniają wynalazek, bez ograniczania go.

Przykład I. N,N'-dydrazyno-bis-(etylo-teofilina).

Mieszaninę 24.2 części 7-(β -chloroetylo)-teofiliny i 5 części wodzianu hydrazyny ogrzewa się stopniowo do temperatury 100°C; powstałą przy tym jednorodną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się powoli silniej aż do temperatury około 120°C. Zachodząca reakcja podwyższa temperaturę do około 145°C. Ochłodzony do temperatury około 100°C stop ogrzewa się do wrzenia z 50 częściami wody pod chłodnicą zwrotną; po oziębieniu oddziela się śnieżnobiały produkt reakcji. Wydajność 18,3 części = 83% teoretycznej.

Produkt przekrystalizowuje się z dwumetyloformamidu, temperatura topnienia 236/238°C. Jednobromowodzian topnieje w temperaturze 235°C; jest łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Przykład II. N,N'-etylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

24.25 części 7-(β -chloroetylo)-teofiliny ogrzewa się z 9 częściami etylenodwuaminy do temperatury 100°C, przy czym zachodzi reakcja, która podwyższa temperaturę do 160°C. Po ochłodzeniu do temperatury 100°C uciera się z wodą i produkt reakcji oddziela. Temperatura topnienia: 215/216°C; bis-chlorowodzian topnieje w temperaturze 284°C.

Przykład III. N,N'-trójmetylenodwuamino-bis-etylo-teofilina).

242 części 7-(β -chloroetylo)-teofiliny ogrzewa się w naczyniu reakcyjnym zaopatrzonym w mieszkadło, termometr i chłodnicę z 78.5 częściami trójmetylodwuaminy do temperatury 80–120°C, jednorodną mieszaninę reakcyjną miesza się dalej, przy czym temperatura wzrasta do około 200°C i zawartość krzepnie na krystaliczną breję. Oziębia się ją do temperatury około 120°C i następnie dodaje około 400 ml wrzącej wody, przy czym całość przechodzi do roztworu. Ochłodzony roztwór miesza się ze 100 g siarczanu sodowego i oleisty osad rozpuszcza w chloroformie. Po oddzieleniu roztworu chloroformowego odparowuje się chloroform, przy czym otrzymuje się 205 części produktu reakcji w postaci krystalicznej = 84% wydajności teoretycznej. Przekrystalizowuje się z alkoholu i dioksanu; temperatura topnienia: 185–188°C. Bis-chlorowodzian posiada temperaturę topnienia 260/270°C, w temperaturze 200°C spieka się.

Przykład IV. N,N'-czterometylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

Z 24.2 części 7-(β -chloroetylo)-teofiliny i 9.5 części czterometylenodwuaminy otrzymuje się w temperaturze reakcji od 85–195°C mieszaninę reakcyjną, którą ogrzewa się z chloroformem pod chłodnicą zwrotną. Chlorowodzian czterometylenodwuaminy pozostaje przy tym nierozpuszczony i oddziela się przez odsączenie. Przesącz daje po odparowaniu 24 części produktu reakcji = 96% wydajności teoretycznej. Przeprowadza się go jak zwykle w bis-chlorowodzian, który topnieje w temperaturze 276–280°C.

Przykład V. N,N'-pięciometylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

Analogicznie jak w przykładzie IV z pięciometylenodwuaminą. Bis-chlorowodzian posiada temperaturę topnienia 270–272°C.

Przykład VI. N,N'-sześciometylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

a) W odpowiednim naczyniu reakcyjnym miesza się 242,5 części 7-(β -chloroetylo)-teofiliny z 120 częściami heksametylenodwuaminy w temperaturze 80–90° C do utrzymania jednorodnego stopu. Po kilku minutach podwyższa się temperaturę dobrze mieszając do około 100° C, przy czym zachodzi reakcja. Temperatura wzrasta bez ogrzewania do około 210° C i zawartość krystalizuje. Po ochłodzeniu do około 120° C zawartość miesza się z 400 ml gorącej wody, przy czym substancja przechodzi do roztworu. Po ochłodzeniu wytrąsa się z chloroformem, dzięki czemu produkt reakcji przechodzi do chloroformu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 234 części krystalicznej substancji = 89% wydajności teoretycznej. Po przekrystalizowaniu z alkoholu produkt posiada temperaturę topnienia 170–171° C. Bis-chlorowodzian topnieje w temperaturze 276–280° C i jest łatwo rozpuszczalny w wodzie. Również łatwo rozpuszczalna w wodzie bis-sól kwasu nikotynowego ma temperaturę topnienia 210° C.

b) 242,5 części wagowych 7-(β -chloroetylo)-teofiliny w około 1,5 l metanolu i 60 części heksametylenodwuaminy ogrzewa się w autoklawie zaopatrzonej w mieszkadło przy powolnym podnoszeniu temperatury do około 150–160° C. Skoro roztwór staje się obojętny, po upływie 4–5 godzin, większość metanolu odparowuje się w próżni, a pozostałość uciera się z alkoholem lub acetonem i odsąca się. Otrzymuje się w około 80%-owej wydajności bis-chlorowodzian produktu reakcji, o temperaturze topnienia 276–280° C.

Przykład VII. N,N'-heptametylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

Postępuje się analogicznie jak w przykładzie IV. Bis-chlorowodzian: temperatura topnienia 130–155° C.

Przykład VIII. N,N'-oktametylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

Postępuje się analogicznie jak w przykładzie IV. Temperatura topnienia: 143–146° C. Bis-chlorowodzian: temperatura topnienia 240–244° C.

Przykład IX. N,N'-nonametylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

Postępuje się analogicznie jak w przykładzie IV. Temperatura topnienia bis-chlorowodzian: 196–198° C.

Przykład X. N,N'-dekametylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

Postępuje się analogicznie jak w przykładzie IV. Temperatura topnienia substancji przekrystalizowanej z alkoholu: 124–126° C. Bis-chlorowodzian: temperatura topnienia: 230–234° C.

Przykład XI. N,N'-dodekametylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

Postępuje się analogicznie jak w przykładzie IV. Bis-chlorowodzian: temperatura topnienia substancji po przekrystalizowaniu (z mieszaniny metanolu i etanolu): 225–228° C.

Przykład XII. N,N'-sześciometylenodwuamino-bis-(etylo-1,2-dwuetyloksantyna).

5,42 części 7-(β -chloroetylo)-1,3-dwuetyloksantyny stapia się ostrożnie w temperaturze 100° C z 2,4 częściami heksametylenodwuaminy aż do osiągnięcia jednorodności. Bez dalszego ogrzewania zachodzi reakcja i temperatura wzrasta do około 210° C. Krystaliczną mieszaninę ochładza się do 90° C i ogrzewa do wrzenia z chloroformem pod chłodnicą zwrotną, aż do wytrącenia chlorowodzianu heksametylenodwuaminy jako białego osadu, który odsąca się i odparowuje chloroform. Pastowaty produkt reakcji przeprowadza się w krystaliczny bis-chlorowodzian; temperatura topnienia 212–215° C.

Przykład XIII. N,N'-heksametylenodwuamino-bis-(etylo-teobromina).

12,2 części 1-(β -chloroetylo)-teobrominy miesza się z 6 częściami heksametylenodwuaminy i homogenizuje się przez ogrzewanie do temperatury 90–100° C. Przy powolnym podwyższeniu temperatury do 130° C zachodzi reakcja i temperatura wzrasta do 210° C. Stop oziębiony do temperatury około 80° C ogrzewa się z 50 ml wody, otrzymany roztwór alkaliczuje ługiem sodowym i lepki olej ekstrahuje chloroformem. Wydajność: 12,4 części = 94% teoretycznej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru temperatura topnienia wynosi: 155–158° C. Bis-chlorowodzian posiada temperaturę topnienia 302–305° C i jest łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Przykład XIV. N,N'-dwuetylo-N,N'-etylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

24,5 części 7-(β -chloroetylo)-teofiliny wprowadza się w reakcję z 11,6 częściami N,N'-dwuetyloetylenodwuaminy w temperaturze 140–160° C. Przez ogrzewanie do wrzenia z chloroformem produkt wyosabia się i przeprowadza się w

krystaliczny bis-chlorowodzian. Temperatura topnienia: 172—173° C.

Przykład XV. N,N'-dwuetylo-N,N'-heksametylenodwuamino-bis-(etylo-teofilina).

24,5 części 7-(β -chloroetylo)-teofiliny poddaje się reakcji z 17,2 częściami N,N'-dwuetyloheksametylenodwuaminy w temperaturze 100—190° C i wyosabia produkt przez ogrzanie do wrzenia z chloroformem. Syropowaty produkt reakcji (87% wydajności teoretycznej) przeprowadza się w postać krystaliczną przez traktowanie gorącym alkoholem. Temperatura topnienia 134—136° C. Bis-chlorowodzian ma temperaturę topnienia 245—255° C.

Przykład XVI. N,N'-piperazyno-bis-(etylo-teofilina).

24,5 części 7-(β -chloroetylo)-teofiliny wprowadza się w reakcję z 8,6 g piperazyny w temperaturze 90—170° C. Ochłodzoną do temperatury około 60° C masę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia z 80 ml alkoholu, po ochłodzeniu odsącza i ekstrahuje zimną wodą. Krystaliczny produkt reakcji posiada temperaturę topnienia 247—248° C. Bis-chlorowodzian ma temperaturę topnienia 310—312° C.

Przykład XVII. N,N'-trójmetylenodwuamino-bis-(β -propyloteofilina).

59 części 7-acetonylo-teofiliny w 300 częściach chloroformu i 10 części trójmetylenodwuaminy ogrzewa się do wrzenia i wodę reakcyjną powoli oddestylowuje razem z częścią rozpuszczalnika. Następnie odparowuje się w próżni bis-zasadę Schiffa, o temperaturze topnienia 174—176° C rozpuszcza się w 250 częściach alkoholu i 15 częściach wody i uwodarnia w obecności 0,6 części czerni platynowej w temperaturze około 100° C, pod ciśnieniem wodoru 150 atm. Po pochłonięciu wymaganej ilości wodoru katalizator odsącza się i prawie bezbarwny odparowuje w próżni. Produkt reakcji wytrąca się niemal w ilościowej wydajności i jak zwykle przeprowadza się w chlorowodzian. Wydajność: 63,8 części = 87% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia bis-chlorowodzianu, po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanol-alkohol wynosi 275° C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych bis-puryny o ogólnym wzorze 1, w którym reszty purynowe mogą być jednakowe lub

różne i są związane w położeniu 1-, 3 lub 7- z grupą o wzorze 2, przy czym dwa z atomów azotu 1, 3 lub 7 w szkieletie puryny mogą być podstawione przez reszty metylową lub etylową, a X jest ewentualnie podstawioną przez niższy alkil resztą alkilenową o 0—12 atomach C, lub resztą cykloheksametylenową, R oznacza wodór lub resztę alkilową o 1—5 atomach C, R₁ i R₂, które mogą być jednakowe lub różne, oznaczają wodór lub resztę alkilową, przy czym R₁ i R₂ mogą oznaczać również resztę etylenową, gdy X jest również resztą etylenową, znamieny tym, że β -halogenoetylopurynę poddaje się reakcji z pierwszorzędową lub drugorzędową dwuaminą ewentualnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że purynę, która zawiera w położeniu 1-, 3- lub 7- grupę -CH₂-CO-R, w której R posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji uwodarniającej z pierwszo- lub drugorzędowymi aminami.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że puryny, które zawierają w położeniu 1-, 3- lub 7- grupę o wzorze 3, w której R i R₁ posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji z chlorowco-bis-alkilenami.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że puryny, które są podstawione w położeniu 1-, 3- lub 7- tylko przez wodór, lub ich sole metali alkalicznych wprowadza się w reakcję z bis-(chlorowcoalkilo)-bis-aminami o ogólnym wzorze 4, w którym R, R₁, R₂ i X posiadają wyżej podane znaczenie.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że aminoalkilopuryny, które w położeniu 1-, 3- lub 7- zawierają resztę o wzorze 5, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się uwodarniającej kondensacji ze związkami bis-karbonyłowymi o ogólnym wzorze 6, w którym X posiada wyżej podane znaczenie, a R₃ i R₄ oznaczają wodór lub niższe reszty alkilowe i ewentualnie oba drugorzędowe atomy azotu w układzie mostkowym poddaje się alkilowaniu.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że puryny, które w położeniu 1-, 3- lub 7- zawierają grupę winylową o wzorze 7, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z pierwszo-

lub drugorzędowymi dwuaminami i otrzymane produkty reakcji ewentualnie przeprowadza w jedno- lub dwukwasowe sole addycyjne.

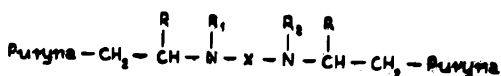
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że amidy kwasów bis-purynokarboksyłowych o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_2 i X posiadają wyżej podane znaczenie, ewentualnie o wzorze 9, w którym n oznacza liczbę 1—12, przy czym reszta alkilenowa może być podstawiona przez niższy alkil,

poddaje się redukcji najlepiej za pomocą wodoru litowo-glinowego.

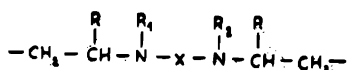
8. Sposób według zastrz. 1—7, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w dwóch stadiach, przy czym poddaje się reakcji związki zawierające ewentualnie dwie różne reszty purynowe.

C. H. Boehringer Sohn

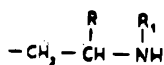
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



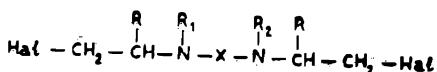
Wzór 1



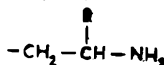
Wzór 2



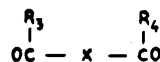
Wzór 3



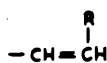
Wzór 4



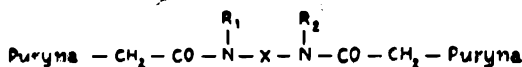
Wzór 5



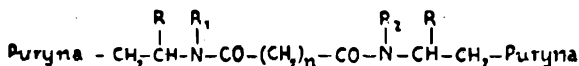
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9