

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64263

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 14/04

Zgłoszono: 04.VIII.1967 (P 122 064)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 c, 59/26

Opublikowano: 15.XII.1971

UKD

Właściciel patentu: Sandoz A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu bis-(p-chlorofenoksy)- -octowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę 2-dwumetyloamino-2-metylo-1-propylową, grupę o ogólnym wzorze 4, grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę piperidynową, piperidynową, morfolinową, anilinową albo grupę dwualkiloaminową lub N-alkiloanilinową o 1—4 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, a n oznacza liczbę całkowitą 2—4, albo R oznacza grupę o ogólnym wzorze 3 lub 5, w których to wzorach R₂ oznacza łańcuch alkilowy o 1—4 atomach węgla, łańcuch aralkilowy o 7—10 atomach węgla, łańcuch fenyłowy lub propargilowy albo grupę β-(p-chlorofenoksy)-etylową. Wynalazek dotyczy również wytwarzania addycyjnych soli związków o wzorze 1 z kwasami oraz ich czwartorzędowych związków amoniowych.

Sposób według wynalazku, polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 6 lub 7, w których to wzorach Rⁿ oznacza łańcuch alkilowy o 1—4 atomach węgla, poddaje się reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze ROH, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo związek o ogólnym wzorze 8, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, poddaje reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze ROH, w którym R ma wyżej podane znaczenie, względnie z alkoholem o ogólnym wzorze ROME, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Me oznacza atom metalu alkalicznego, po czym otrzymany

2

związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

Proces prowadzi się korzystnie w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 6 lub 7 poddaje się reakcji z alkoholem o wzorze ogólnym ROH w środowisku organicznego rozpuszczalnika, na przykład w benzenie, toluenie lub ksylenie i w obecności niższego alkoholanu metalu alkalicznego, zwłaszcza etanolanu sodu lub metanolanu sodu, w temperaturze 80—140°C w przypadku stosowania jako substratów związków o ogólnym wzorze 6, a w temperaturze 110—140°C, korzystnie w temperaturze wrzenia roztworu reakcyjnego, gdy jako produkty wyjściowe stosuje się związki o ogólnym wzorze 7.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o ogólnym wzorze 8, w którym X ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się korzystnie w ten sposób, że związek o wzorze 9 traktuje się środkiem chlorującym, na przykład chlorkiem tionylu lub pięciochlorkiem fosforu, albo środkiem bromującym, na przykład bromkiem tionylu lub pięciobromkiem fosforu, w organicznym rozpuszczalniku, takim jak eter dwuetylowy lub czterowodorofuran, w temperaturze od 20°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Chlorowanie lub bromowanie można także prowadzić bez rozpuszczalnika, jeżeli stosuje się w nadmiarze ciekły środek chlorowujący. Przy chlorowaniu względnie bromowaniu ko-

rzystnie jest dodawać katalityczne ilości dwumetyloformamidu.

Otrzymany związek o wzorze ogólnym 8 poddaje się następnie reakcji z alkoholem o wzorze ROH lub z alkoholem o wzorze ROME, korzystnie w środowisku organicznego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen, chloroform lub eter dwuetylowy, w temperaturze od 20 do -10°C , zwłaszcza w temperaturze od 5° do -10°C . W wyższej temperaturze reakcja może również zachodzić, ale ze względu na duże ilości ciepła powstającego podczas reakcji, należy roztwór reakcyjny chłodzić od zewnątrz.

Jeżeli reakcję prowadzi się z alkoholem o ogólnym wzorze ROH, wówczas wskazane jest, w celu związania uwalnianego chlorowcowodoru, dodawać do mieszaniny reakcyjnej albo nadmiar alkoholu o wzorze ROH, albo nieorganiczne zasady, na przykład węglany metali alkalicznych, takie jak węglan potasowy lub zasady organiczne, takie jak pirydyna. Jako alkoholany o wzorze ROME korzystnie stosuje się alkoholany potasu lub sodu.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wyosabnia się następnie z mieszaniny poreakcyjnej, ewentualnie po uprzednim odbarwieniu za pomocą węgla aktywowanego, przy czym stosuje się znane sposoby wyosabniania, takie jak chromatografia, ekstrakcja lub tworzenie soli, po czym związki te oczyszcza się na przykład przez przekrystalizowanie. Z soli otrzymywanych ewentualnie przy wyosabnianiu można uwalniać zasadowe związki o ogólnym wzorze 1 w znany sposób. Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 można też ewentualnie przeprowadzać w ich addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

Związki o ogólnym wzorze 6 względnie 7, stosowane jako związki wyjściowe, można wytwarzać w ten sposób, że p-chlorofenolan metalu alkalicznego, otrzymany przez działanie wodorkiem metalu alkalicznego na p-chlorofenol, a korzystnie p-chlorofenolan sodu, traktuje się estrem alkilowym kwasu dwuchlorooctowego lub estrem alkilowym kwasu dwubromooctowego, względnie estrem dwualkilowym kwasu dwubromomalonoowego albo dwuchloromalonoowego, przy czym grupy alkilowe w tych estrach mają po 1–4 atomy węgla. Reakcję tę prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku, na przykład w dwuetyloacetamidzie, dwumetyloacetamidzie lub dwumetyloformamidzie, w temperaturze $20-100^{\circ}\text{C}$. Przy wytwarzaniu związków o ogólnym wzorze 7, reakcję należy prowadzić w temperaturze nie przekraczającej 80°C .

Związki o wzorze 9 można wytwarzać w ten sposób, że związki o ogólnym wzorze 6 lub 7 traktuje się mocnymi, nieorganicznymi zasadami, na przykład wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, dającymi rozpuszczalne w wodzie sole związków o ogólnym wzorze 9. Reakcję tę prowadzi się w mieszaninie wody i rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą, na przykład w metanolu, etanolu lub w cyklicznym eterze, takim jak dioksan lub czterowodorofuran, w temperaturze $20-100^{\circ}\text{C}$. Przy użyciu alkoholi jako rozpuszczalnika należy je rozcieńczać dostateczną ilością wody, aby uniknąć estryfikowania kwasów. Z otrzy-

manyh w ten sposób soli uwalnia się odpowiednie kwasy przez działanie mocnym kwasem mineralnym, na przykład kwasem solnym. Otrzymana przy tym ewentualnie pochodną kwasu malonowego dekarboksyluje się następnie w znany sposób.

Stosowane jako materiały wyjściowe alkohole o ogólnym wzorze ROH lub alkoholany o ogólnym wzorze ROME są przeważnie związkami znanymi. Te zaś z nich, które są związkami nowymi, można wytwarzać metodami znanymi, jak to poniżej podano przykładowo. Nie znaną dotychczas 4-hydroksy-1-[β -(p-chlorofenoksy)-etylo]-piperidynę można otrzymać przez reakcję 4-hydroksypiperidyny z bromkiem lub jodkiem β -(p-chlorofenoksy)-etylowym w organicznym rozpuszczalniku, na przykład w niższym alkoholu, takim jak metanol, w obecności czynnika wiążącego kwas, korzystnie w temperaturze wrzenia roztworu reakcyjnego, po czym produkt reakcji obrabia się dalej w znany sposób.

Również nie znaną dotychczas 4-hydroksylo-1-propargilopiperidynę można otrzymać przez reakcję 4-hydroksypiperidyny z bromkiem lub jodkiem propargilu w organicznym rozpuszczalniku, na przykład w niższym alkoholu, takim jak metanol, w obecności środka wiążącego kwas, korzystnie w temperaturze wrzenia roztworu reakcyjnego, po czym produkt reakcji przerabia się dalej w znany sposób.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 są zasadami w temperaturze pokojowej krystalicznymi lub oleistymi. Niektóre z nich mają asymetryczne atomy węgla, toteż mogą być otrzymywane w postaci optycznie czynnej. Optycznie czynne związki o ogólnym wzorze 1 można wytwarzać w ten sposób, że albo otrzymane według wynalazku związki racemiczne o ogólnym wzorze 1 rozdziela się w znany sposób na ich optyczne antypody, albo też proces według wynalazku prowadzi się przy użyciu optycznie czynnego alkoholu.

Szczególnie korzystne właściwości mają takie związki o wzorze 1, jak ester 1-metylo-4-piperidylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję chlorku kwasem bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z 4-hydroksypiperidyną, ester β -morfolinowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję chlorku kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z 4-(β -hydroksyetylo)-morfoliną, ester 1-[β -(p-chlorofenoksy)-etylo]-piperidylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję chlorku kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z 4-hydroksy-1-[β -(p-chlorofenoksy)-etylo]-piperidyną, ester 1-propargilo-4-piperidylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję chlorku kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z 4-hydroksy-1-propargilopiperidyną, ester 2-dwumetyloamino-2-metylo-1-propylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję chloru kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z 2-dwumetyloamino-2-metylo-1-propanolem, ester γ -dwumetyloaminopropylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję chlorku kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowe-

go z 3-dwumetyloamino-1-propanolem, ester β -anilinoetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję estru metylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z β -anilinoetanolem, ester β -pirolidynoetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję estru metylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z 1-(β -hydroksyetylo)-pirolidyną, ester 1-benzyl-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję chlorku kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z 1-benzyl-4-hydroksypiperydyną, ester β -(N-etyloanilino)-etylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję estru metylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z N-etylo-N-fenyl-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję estru dwuetylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-malonowego z 1-metylo-4-hydroksypiperydyną, ester β -(1-metylo-2-piryli-dynylo)-etylowy kwasu L-bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję chlorku kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z L-1-metylo-2-(β -hydroksyetylo)-pirolidyną, ester 1-fenyl-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z 1-fenyl-4-hydroksypiperydyną oraz ester 3-chinuklidynolowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, otrzymywany przez reakcję chlorku kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego z 3-chinuklidynolem. Estrы te przeprowadza się ewentualnie w ich sole addycyjne z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

W celu wytwarzania soli addycyjnych związków o wzorze 1 z kwasami stosuje się kwasy organiczne lub nieorganiczne zwłaszcza kwasy dopuszczalne w lecznictwie, takie jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, benzoesowy, octowy, maleinowy, p-toluenosulfonowy lub benzenosulfonowy. Związki o ogólnym wzorze 1 można przeprowadzać w ich czwartorzędowe pochodne amoniowe, stosując reakcję z chlorkami, jodkami lub bromkami alkilowymi o 1–4 atomach węgla lub z niższymi siarczanami dwualkilowymi o prostym łańcuchu.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich addycyjne sole z kwasami i czwartorzędowe związki amoniowe wykazują wyjątkowo korzystne właściwości lecznicze. W szczególności obniżają one silnie poziom cholesterolu i poziom tłuszczu we krwi. Ze związków o ogólnym wzorze 1 wyróżnia się aktywnością ester 1-metylo-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego. W celu uzyskaniażądanego skutku leczniczego należy stosować dawkę dzienną w ilości 4–30 mg na 1 kg ciężaru ciała, korzystnie 2–4 razy dziennie lub w postaci preparatu o działaniu opóźnionym. Dla większości ssaków dawka dzienna 0,25–2 g, podawana 2–4 razy dziennie po 62,5 mg — 1 g, stanowi ilość niezbędną przy leczeniu hypercholesteremii/hyperlipemii.

Każdy z wyżej wymienionych, farmakologicznie skutecznych związków może być stosowany na przykład dojelitowo w postaci tabletek o następu-

jącym składzie: 1–3% środka wiążącego, na przykład tragantu, 3–10% krochmalu, 2–10% talku, 0,25–1% stearynianu magnezowego, odpowiednia ilość substancji czynnych i substancja wypełniająca, na przykład laktoza, do 100%.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do papki składającej się z 9,5 g wodoru sodowego (56% zawiesina w oleju mineralnym) i 250 ml dwumetyloacetamidu dodaje się powoli, mieszając, roztwór 25,6 g 4-chlorofenolu w 200 ml dwumetyloacetamidu i otrzymaną mieszaninę miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°C. Do powstałego, klarownego roztworu dodaje się 14,3 g estru metylowego kwasu dwuchlorooctowego w 200 ml dwumetyloacetamidu i katalityczną ilość jodku potasowego.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 17 godzin w temperaturze 20°C i następnie wstrząsa z 1 litrem wody lodowej. Po ekstrakcji eterem izopropylowym oddziela się fazę organiczną, płucze zimnym 1n roztworem wodnym wodorotlenku sodowego, ponownie oddziela i suszy nad siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się olej o barwie brązowej, krystalizujący po odstaniu. Po przekrystalizowaniu pozostałości z metanolu otrzymuje się ester metylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 54,5–55,5°C.

10 g β -hydroksyetylopiperydyny, 50 mg metanolanu sodu i 10 ml toluenu miesza się z 10 g estru metylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się tak powoli, że destylacja przez kolumnę Vigreux odbywa się tylko bardzo wolno. Gdy temperatura w głowicy kolumny osiągnie 110°C, chłodzi się mieszaninę reakcyjną do temperatury 65°C i następnie odparowuje w odparowywaczu rotacyjnym w temperaturze 65–70°C pod ciśnieniem 12 mm Hg. Otrzymane surowy produkt traktuje się nadmiarem 20% wodnego roztworu kwasu winowego otrzymując winian estru β -piperydynoetylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego. Produkt płucze się 50 ml zimnej wody i następnie uwalnia z niego zasadę przez traktowanie 2 n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrakcję dwuchlorometanem.

Chlorowodorek tego związku otrzymuje się w ten sposób, że wyciąg dwuchlorometanowy suszy się nad siarczanem magnezowym, roztwór odparowuje i pozostałość zubożoną 10% roztworem chlorowodoru w alkoholu izopropylowym. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z estrem dwumetylowym otrzymuje się czysty, hygroskopijny chlorowodorek estru β -piperydynoetylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze rozkładu 80°C.

Przykład II. Mieszaninę 14,4 g (0,151 mola) 1-metylo-4-hydroksypiperydyny i 70 ml toluenu chłodzi się w mieszaninie soli kuchennej z lodem do temperatury –5°C. Do ochłodzonej mieszaniny wkrapla się mieszając roztwór 25 g (0,076 mola) chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 50 ml toluenu, przy czym za pomocą chłodzenia od zewnątrz utrzymuje się temperaturę roztworu reakcyjnego między –5° i 0°C. Po zakończeniu

wkraplania miesza się dalej w ciągu 10 minut i następnie dodaje 50 ml wody z lodem i 75 ml nasyconego wolnego roztworu kwaśnego węglanu potasowego, po czym rozdziela się fazy. Fazę organiczną przemycia się trzykrotnie 100 ml wody, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik. Po przekrystalizowaniu pozostałości z etanolu, z dodatkiem węgla drzewnego w celu usunięcia zabarwionych produktów ubocznych, otrzymuje się ester 1-metylo-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 92—93,6°C.

Fumarany tego związku wytwarza się zobojętniając wolną zasadę kwasem fumarowym w metanolu i przekrystalizowując następnie z metanolu w temperaturze —15°C. Produkt topnieje w temperaturze 100—112°C z objawami rozkładu.

Chlorowodorek otrzymuje się traktując wolną zasadę roztworem chlorowodoru w etanolu i przekrystalizowując otrzymany produkt z etanolu. Temperatura topnienia produktu wynosi 158—159°C.

Jodometylan otrzymuje się traktując wolną zasadę nadmiarem jodku metylu. Otrzymany produkt po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 166—167°C.

Bromoetylan wytwarza się traktując roztwór zasady w chlorku metylenu w temperaturze 0°C nadmiarem gazowego bromu metylu. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymany produkt topnieje w temperaturze 195—197°C.

Przykład III. Mieszaninę 15,8 g (0,12 mola) 4-(β-hydroksyetylo)-morfoliny i 100 ml toluenu chłodzi się w kąpeli z lodu i soli kuchennej do temperatury —5°C, po czym do ochłodzonej mieszaniny wkrapla się mieszając roztwór 20 g (0,06 mola) chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 50 ml toluenu, utrzymując roztwór reakcyjny w temperaturze —5° do 0°C za pomocą zewnętrznego chłodzenia. Po zakończeniu wkraplania miesza się dalej w ciągu 10 minut i następnie dodaje się 50 ml wody z lodem i 75 ml nasyconego roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodowego. Powstałe fazy rozdziela się, płucze fazę organiczną 3 porcjami po 100 ml wody, suszy nad siarczanem magnezowym i następnie odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z cykloheksanu z dodatkiem węgla drzewnego, otrzymując ester β-morfolinoetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 75—76,5°C.

Przykład IV. Mieszaninę 30,45 g (0,3 mola) 4-hydroksypiperydiny, 20,6 g (0,15 mola) bezwodnego węglanu potasowego, 5 g jodku potasowego i 300 ml metanolu ogrzewa się na łaźni wodnej do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i następnie traktuje roztworem 35 g (0,15 mola) bromku β-(p-chlorofenoksy)-etylowego w 100 ml metanolu. Otrzymaną mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 64 godzin, następnie przesącza i odparowuje rozpuszczalnik. Do stałej pozostałości dodaje się 100 ml eteru naftowego, odsącza i pozostałość na sączku miesza z 700 ml destylowanej wody w celu wytworzenia zawiesiny. Zawiesinę tę odsącza się, pozostałość rozpuszcza w 400 ml chloroformu, suszy roztwór nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozo-

stałość przekrystalizowuje się z 250 ml heksanu i 80 ml octanu etylu i przesącza w obecności węgla drzewnego przez celit, otrzymując 4-hydroksy-1-[β-(p-chlorofenoksy)-etylo]-piperydynę o temperaturze topnienia 111—112°C.

Do roztworu 11,2 g (0,0438 mola) 4-hydroksy-1-[β-(p-chlorofenoksy)-etylo]-piperydiny w 1400 ml bezwodnego toluenu dodaje się 4,5 g (0,044 mola) trójetiloaminy i miesza w temperaturze pokojowej, a następnie do mieszaniny wkrapla roztwór 19 g (0,057 mola) chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 50 ml toluenu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej, przesącza i przesącza ekstrahuje trzykrotnie 100 ml zimnego, 10% wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Fazę organiczną płucze się jeszcze 3 porcjami po 100 ml wody i następnie odparowuje do sucha. Otrzymany ester 1-[β-(p-chlorofenoksy)-etylo]-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego topnieje w temperaturze 106,5—107°C.

Przykład V. Mieszaninę 35,4 g (0,35 mola) 4-hydroksypiperydiny, 5 g jodku potasowego, 24,4 g (0,175 mola) bezwodnego węglanu potasowego i 300 ml metanolu ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną i następnie traktuje kroplami roztworu 41,7 g (0,35 mola) bromku propargilu w 60 ml metanolu. Otrzymaną mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin, przesącza i odparowuje przesącza. Pozostałość przekrystalizowuje się trzykrotnie z octanu etylu w obecności węgla drzewnego, otrzymując 4-hydroksy-1-propargilopiperydynę o temperaturze topnienia 102,5—103,5°C.

Do roztworu 11,5 g 4-hydroksy-1-propargilopiperydiny w 1200 ml bezwodnego eteru dwuetylowego wkrapla się w temperaturze pokojowej roztwór 29 g chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 60 ml bezwodnego eteru dwuetylowego. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 17 godzin i następnie dodaje kilka kawałków lodu i traktuje mieszając 75 ml 2 n wodnego roztworu węglanu sodowego. Fazę organiczną oddziela się, płucze trzykrotnie 100 ml nasyconego roztworu chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Otrzymaną pozostałość w postaci gęstego oleju rozpuszcza się w możliwie małej ilości chloroformu i przesącza przez żel krzemionkowy. Żel krzemionkowy eluuje się następnie 1 litrem eteru naftowego, a po tym 1 litrem eteru izopropylowego i wreszcie 1 litrem benzenu.

Rozpuszczalniki odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w bezwodnym eterze dwuetylowym. Przez roztwór eterowy przepuszcza się gazowy chlorowodór i odsącza pozostały osad. Osad ten przekrystalizowuje się z octanu etylu w obecności węgla drzewnego, otrzymując hygroskopijny chlorowodorek estru 1-propargilo-4-piperydylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 115,5—118°C.

Przykład VI. Mieszaninę 23,4 g (0,2 mola) 2-dwuetyloamino-2-metylo-1-propanolu i 100 ml toluenu chłodzi się do temperatury 0°C i następnie traktuje, mieszając, kroplami roztworu 33,15 g

(0,1 mola) chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 40 ml toluenu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę miesza się dalej w ciągu 1/2 godziny i następnie przesącza. Przesącz ekstrahuje się dwukrotnie 100 ml 10% wodnego roztworu kwaśnego węgla-
 sodowego, fazę organiczną przemywa trzykrotnie 100 ml wody, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w bezwodnym eterze dwuetylowym i przez roztwór przepuszcza gazowy chlorowodór. Otrzymany osad odsącza się i przekrystalizowuje z 300 ml octanu etylu w obecności węgla drzewnego. Czysty chlorowodorek estru 2-dwumetyloamino-2-metylo-1-propylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego topnieje w temperaturze 148—148,5°C.

Przykład VII. Mieszaninę 20,6 g (0,2 mola) 3-dwumetyloaminopropanolu-1- oraz 100 ml toluenu chłodzi się do temperatury 0°C i mieszącą traktuje się kroplami roztworem 33,15 g (0,1 mola) chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 30 ml toluenu. Po zakończeniu wkraplania podwyższa się temperaturę mieszaniny do temperatury pokojowej i miesza dalej w ciągu 2 godzin, po czym przesącza się, płucze przesącz dwukrotnie 100 ml zimnego, 10% wodnego roztworu kwaśnego węgla-
 sodowego i trzykrotnie 100 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku sodowego, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w bezwodnym eterze dwuetylowym i przez roztwór przepuszcza gazowy chlorowodór. Pozostały osad odsącza się i przekrystalizowuje dwukrotnie z 750 ml octanu etylu w obecności węgla drzewnego. Otrzymuje się chlorowodorek estru γ -dwumetyloaminopropylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 131,7—132°C.

Przykład VIII. 10 g β -anilinoetanolu, 50 mg etanolanu sodu i 10 ml toluenu miesza się z 10 g estru metylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa tak po-
 woli, że destylacja w kolumnie Vigreux zachodzi bardzo wolno. Gdy temperatura w głowicy kolumny osiągnie 110°C, chłodzi się mieszaninę reakcyjną do temperatury 65°C i odparowuje w wyparce obrotowej w temperaturze 65—70°C pod ciśnieniem 12 mm Hg. Otrzymany produkt surowy chromatografuje się na żelu krzemionkowym, eluując benzenem. Po odparowaniu benzenu otrzymuje się ester β -anilinoetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 91—96°C.

Przykład IX. Do mieszaniny 122 g (0,373 mola) estru metylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, 50 g (0,435 mola) 1-(β -hydroksyetylo)-pirolidyny i 200 ml benzenu dodaje się mieszając 1 g metanolanu sodu. Powstałą mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°C, następnie chłodzi do temperatury 15—20°C i traktuje 500 ml benzenu i 500 ml wody. Fazę wodną ekstrahuje się 500 ml benzenu, łączy fazy organiczne, płucze je dwukrotnie 500 ml wody i odparowuje w odparowywaczu rotacyjnym. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml izopropanolu, chłodzi roztwór do temperatury 5°C i mieszącą traktuje 11% roztworem chlorowodoru w izopropanolu do otrzymania wartości pH=1. Otrzymaną

mieszaninę przesącza się i przesącz utrzymuje w ciągu 17 godzin w temperaturze —5°C. Wytrącony przy tym osad odsącza się i ogrzewając pod chłodnicą zwrotną miesza z 50 ml ligroiny, a następnie przesącza i pozostałość na filtrze miesza w temperaturze 20°C z 100 g czterochlorku węgla. Po przesączeniu jako pozostałość otrzymuje się chlorowodorek estru β -pirolidynoetylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 115—130°C.

Przykład X. Do mieszaniny 38 g (0,2 mola) 1-benzylo-4-hydroksypiperidyny, 22 g (0,22 mola) trójetyloaminy i 100 ml toluenu dodaje się mieszając w temperaturze 20—25°C roztwór 66 g (0,2 mola) chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 200 ml toluenu. Mieszaninę miesza się dalej w ciągu 2 godzin w temperaturze 25°C i chłodzi do temperatury 5°C, a następnie dodaje 500 ml wody. Po ekstrakcji fazy wodnej 500 ml benzenu połączone fazy organiczne płucze się kolejno 500 ml 1 n roztworu kwasu solnego, 1 litrem wody i 200 ml 5% wodnego roztworu kwaśnego węgla-
 sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 100 mm Hg. Pozostałość przekrystalizowuje się najpierw z 300 ml metanolu, a następnie z 500 ml metanolu, otrzymując hygroskopijny ester 1-benzylo-4-piperidylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 47—49°C.

Przykład XI. Do mieszaniny 163 g (0,5 mola) estru metylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, 83 g (0,5 mola) etylo-N-fenylotanolaminy i 1000 ml toluenu dodaje się mieszając 2 g metanolanu sodowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 120°C i następnie chłodzi do 20°C. Po dodaniu 500 ml benzenu i 500 ml wody miesza się jeszcze w ciągu 15 minut, po czym oddziela się fazę organiczną, przemywa ją dwukrotnie 500 ml wody i odparowuje w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 100 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w 500 ml izopropanolu, roztwór chłodzi do temperatury 5°C i przesącza. Pozostałość na sączku przemywa się 200 ml zimnego izopropanolu i rozpuszcza w 500 ml izopropanolu. Otrzymany roztwór w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną traktuje się w ciągu 10 minut 10 g węgla drzewnego, chłodzi, przesącza i przesącz pozostawia na okres 2 tygodni w temperaturze pokojowej, przy czym powstaje krystaliczny osad. Organiczny rozpuszczalnik oddziela się przez dekantację, krystaliczny osad rozciera w moździerzu i w temperaturze pokojowej miesza z 500 ml izopropanolu. Po odsączeniu i przemyciu części stałej 200 ml izopropanolu otrzymuje się ester β -(N-etyloanilino)-etylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 56—60°C.

Przykład XII. 24,5 g wodoru sodowego, otrzymanego z 43,3 g 56,7% zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym i wymycie oleju mineralnego eterem naftowym o niskiej temperaturze wrzenia, miesza się z 1500 ml dwumetyloacetamidu w celu wytworzenia zawiesiny. Zawiesinę tę chłodzi się do temperatury 0°C i traktuje 141,4 g (1,1 mola)

p-chlorofenolu, przy czym prędkość dodawania reguluje się tak, aby temperatura nie była wyższa niż 10°C, stosując mieszaninę chłodzącą z lodu i soli kuchennej. Po dodaniu całej ilości p-chlorofenolu miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny i przerywa chłodzenie, po czym do mieszaniny dodaje się szybko 159 g (0,5 mola) dwubromomalonianu dwuetylu, zezwalając na podwyższenie się temperatury do około 32°C. Następnie miesza się w ciągu 88 godzin, po czym odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem $\frac{3}{4}$ rozpuszczalnika i do pozostałości dodaje 1500 ml octanu etylu. Po dwukrotnym przepłukaniu 1500 ml wody płucze się dwukrotnie 750 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i oddziela fazę organiczną, suszy ją nad siarczanem magnezowym, przesącza i odparowuje do sucha. Po przekrystalizowaniu pozostałości z 94% etanolu, otrzymany czysty ester dwumetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-malonowego topnieje w temperaturze 48–50°C.

Do mieszaniny 65 g (0,157 mola) estru dwuetylowego kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-malonowego, 36 g (0,314 mola) 1-metylo-4-hydroksypiperydyny i 300 ml toluenu dodaje się mieszając 1 g metanolu sodowego. Otrzymaną mieszaninę poddaje się destylacji pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do osiągnięcia przez destylującą mieszaninę temperatury 120°C, po czym chłodzi się pozostałość do temperatury 50°C, dodaje 300 ml benzenu, chłodzi do temperatury 20°C i rozcieńcza 300 ml wody. Oddziela się fazę organiczną i ekstrahuje fazę wodną 300 ml benzenu. Fazy organiczne łączy się, płucze dwukrotnie 300 ml wody i odparowuje w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 100 mm Hg. Pozostałość przekrystalizowuje się z 200 ml izopropanolu i odsącza otrzymane kryształy w temperaturze 5°C. Po przemyciu 100 ml izopropanolu i 50 ml eteru naftowego otrzymuje się ester 1-metylo-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 93–95°C.

Przykład XIII. Mieszaninę 2,50 g (0,022 mola) L-1-metylo-2-(β -hydroksyetylo)-pirolidyny, 2,50 g (0,025 mola) trójetiloaminy i 10 ml toluenu chłodzi się do temperatury 0°C. Do ochłodzonej mieszaniny wkrapla się roztwór 9,9 g (0,03 mola) chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 55 ml toluenu, przy czym prędkość reakcji reguluje się tak, aby temperatura reakcji nie była wyższa niż 5°C. Po zakończeniu wkraplania miesza się otrzymaną mieszaninę w ciągu nocy w temperaturze 20°C i następnie dodaje 50 ml chloroformu i ekstrahuje 50 ml 10% wodnego roztworu węglanu sodowego. Organiczną fazę suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje. Otrzymuje się ester β -(1-metylo-2-pirolidynylo)-etylowy kwasu L-bis-(p-chlorofenoksy)-octowego w postaci gęstego oleju.

Fumaran tego związku otrzymuje się w ten sposób, że oleistą zasadę traktuje się metanolem w roztworze kwasu fumarowego, dodaje eteru dwuetylowego w celu wytrącenia soli, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny 1:1 metanolu i eteru dwuetylowego topnieje w temperaturze 149–150,5°C.

Przykład XIV. Mieszaninę 8,80 g (0,05 mola) 1-fenyl-4-hydroksypiperydyny, 6,0 g (0,06 mola) trójetiloaminy i 20 ml toluenu chłodzi się do temperatury 0° i do ochłodzonej mieszaniny wkrapla roztwór 19,8 g (0,06 mola) chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 50 ml toluenu, przy czym prędkość dodawania reguluje się tak, aby temperatura reakcji nie była wyższa niż 5°C. Po zakończeniu dodawania mieszaninę miesza się w ciągu nocy w temperaturze 20°C, po czym dodaje się 300 ml chloroformu i dwukrotnie ekstrahuje 100 ml 10% wodnego roztworu węglanu sodowego. Fazę organiczną suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu w temperaturze –5°C, otrzymując ester 1-fenyl-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 117–119,5°C.

Przykład XV. Do roztworu 3,80 g (0,03 mola) 3-chinuklidynolu w 20 ml chlorku metylenu dodaje się 3,50 g trójetiloaminy i 10,0 g chlorku bis-(p-chlorofenoksy)-acetylu w 10 ml chlorku metylenu, przy czym utrzymuje się temperaturę reakcji 0–5°C. Mieszaninę miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 300 ml chloroformu i powstającą mieszaninę dwukrotnie ekstrahuje 100 ml 10% wodnego roztworu węglanu sodowego. Fazę organiczną suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje. Po przekrystalizowaniu pozostałości z mieszaniny 1:1 benzenu i cykloheksanu otrzymuje się ester 3-chinuklidynolowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o temperaturze topnienia 114–115°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę 2-dwumetyloamino-2-metylo-1-propylową, grupę o ogólnym wzorze 4, grupę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę pirolidynową, piperydynową, morfolinową albo grupę dwualkiloaminową lub N-alkiloanilinową o 1–4 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, a n oznacza liczbę całkowitą 2–4, albo R oznacza grupę o ogólnym wzorze 3 lub 5, w których to wzorach R₂ oznacza łańcuch alkilowy o 1–4 atomach węgla, łańcuch aralkilowy o 7–10 atomach węgla, łańcuch fenyłowy albo propargilowy lub grupę β -(p-chlorofenoksy)-etylową, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 6 lub 7, w których to wzorach R' oznacza łańcuch alkilowy o 1–4 atomach węgla, poddaje się reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze ROH, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo związek o ogólnym wzorze 8, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, poddaje reakcji z alkoholem o ogólnym wzorze ROH, w którym R ma wyżej podane znaczenie albo z alkoholem o ogólnym wzorze ROME, w którym R ma wyżej podane znaczenie, zaś Me oznacza atom metalu alkalicznego, po czym otrzymane związki o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie przeprowadza się ewentualnie w ich addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związku o ogólnym wzorze 6 lub 7 z alkoholem o wzorze ogólnym ROH prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku i w obecności niższego alkoholu metalu alkalicznego.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcję związku o ogólnym wzorze 6 z alkoholem prowadzi się w temperaturze 80–140°C, zaś reakcję związku o ogólnym wzorze 7 z alkoholem w temperaturze 110–140°C.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o ogólnym wzorze 8, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1, otrzymany przez chlorowanie lub bromowanie związku o wzorze 9 w obecności katalitycznej ilości dwumetyloformamidu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związków o ogólnym wzorze 8 z alkoholem prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku.

6. Sposób według zastrz. 3 i 5, **znamienny tym**, że jako alkohol stosuje się alkohol potasowy lub sodowy.

7. Sposób według zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że ester metylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z β-hydroksyetylopiperydyną i otrzymany ester β-piperydinoetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

8. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z 1-metylo-4-hydroksypiperydyną i otrzymany ester 1-metylo-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego, ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

9. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z 4-(β-hydroksyetylo)-morfoliną i otrzymany ester β-morfolinoetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

10. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z 4-hydroksy-1-[β-(p-chlorofenoksy)-etylo]-piperydyną i otrzymany ester 1-[β-(p-chlorofenoksy)-etylo]-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

11. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z 4-hydroksy-1-propargilopiperydyną i otrzymany ester 1-propargilo-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

12. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego

poddaje się reakcji z 2-dwumetyloamino-2-metylo-1-propanolem i otrzymany ester 2-dwumetyloamino-2-metylo-1-propylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

13. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z 3-dwumetyloamino-1-propanolem i otrzymany ester γ-dwumetyloaminopropylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

14. Sposób według zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że ester metylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z β-anilinoetanolem i otrzymany ester β-anilinoetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

15. Sposób według zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że ester metylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z 1-(β-hydroksyetylo)-pirolidyną i otrzymany ester β-pirolidynoetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

16. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z 1-benzyl-4-hydroksypiperydyną i otrzymany ester 1-benzyl-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

17. Sposób według zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że ester metylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z N-etylo-fenyl-2-aminoaminią i otrzymany ester β-(N-etyloanilino)-etylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

18. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że ester dwuetylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-malonowego poddaje się reakcji z 1-metylo-4-hydroksypiperydyną i otrzymany ester 1-metylo-4-piperydylowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

19. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z L-1-metylo-2-(β-hydroksyetylo)-pirolidyną i otrzymany ester β-(1-metylo-2-piryldino)-etylowy kwasu L-bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

20. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego poddaje się reakcji z 1-fenyl-4-hydroksypiperydyną i otrzymany ester 1-fenyl-4-piperydylowy kwasu

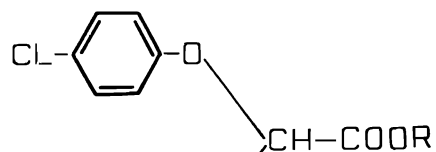
15

bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.

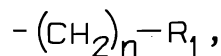
21. Sposób według zastrz. 1, 2 i 6, **znamienny** tym, że chlorek kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-oc-

16

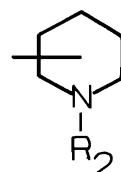
towego poddaje się reakcji z 3-chinuklidynolem i otrzymany ester 3-chinuklidynolowy kwasu bis-(p-chlorofenoksy)-octowego ewentualnie przeprowadza się następnie w jego addycyjne sole z kwasami lub w czwartorzędowe związki amoniowe.



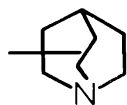
WZÓR 1



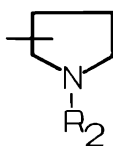
WZÓR 2



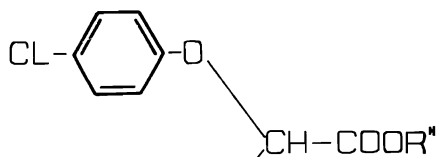
WZÓR 3



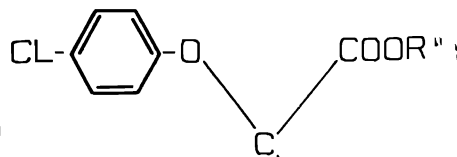
WZÓR 4



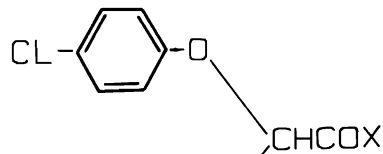
WZÓR 5



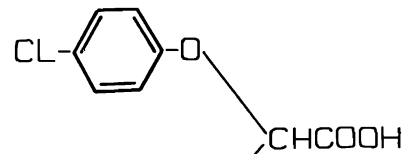
WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9