

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59782

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 05.IV.1967 (P 119 859)

Pierwszeństwo: 14.IX.1966 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 10.VI.1970

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d 99/24

UKD

Właściciel patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych 7- α -aminobenzyl-3-metylo-
cefalosporyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 7- α -aminobenzyl-3-metylo-cefalospory o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy lub fenyłowy podstawiony atomem chlorowca, grupą alkilową o 1—4 atomach C, nitrową, aminową, alkanoilową o 1—4 atomach C, trójfluorometylową, alkoksylową o 1—4 atomach C lub alkilomerkapto o 1—4 atomach C.

Według wynalazku związek o wzorze 2, w którym R' oznacza atom wodoru lub grupę R-CHNH₂-C:O, w której R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrogenolizie, po czym w przypadku gdy R' oznacza atom wodoru, acyluje się otrzymany kwas 7-amino-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy za pomocą czynnika acylującego, zawierającego wspomniany rodnik R-CHNH₂-C:O. Związki o wzorze 1 otrzymuje się również przez ogrzewanie sulfotlenku penicyliny o wzorze 3, w którym R ma znaczenie wyżej podane i w którym grupa aminowa w położeniu 6 i grupa karboksylowa w położeniu 3 są zabezpieczone w znany sposób i przez następne usunięcie grup ochronnych.

Związki o wzorze 1 można następnie przeprowadzić w sole obojętne lub w sole farmaceutycznie dopuszczalnych kwasów lub w sole z farmaceutycznie dopuszczalnym kationem. Odpowiednimi kationami są: sól, potas, amon lub podstawione grupy amoniowe na przykład prokaina, grupa trójmetyloamoniowa. Odpowiednimi kwasami są: kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy,

2

fosforowy, azotowy, cytrynowy, trójchlorooctowy, tiocyjanowy i temu podobne.

Związki o wzorze 1 mogą występować w postaci optycznie czynnych związków.

5 Sposobem według wynalazku hydrogenolizę związku o wzorze 2 prowadzi się za pomocą wodoru pod zwiększonym ciśnieniem w obecności platyny lub innego szlachetnego metalu jako katalizatora selektywnego uwodorniania. Korzystnie stosuje się pallad osadzony na siarczanie baru.

10 Związek o wzorze 2 rozpuszcza się w wodzie, etanolu, dwumetyloformamidzie, jednometylowym eterze glikolu etylenowego lub w innym obojętnym rozpuszczalniku organicznym lub też w ich mieszaninach z wodą, wprowadza się katalizator i mieszaninę poddaje uwodornieniu pod zwykłym lub podwyższonym ciśnieniem, korzystnie 703 G/cm² lub wyższym w pokojowej lub podwyższonej temperaturze na przykład około 20—100°C, aż do ustania absorpcji wodoru. W tych warunkach następuje hydrogenoliza grupy acetoksyłowej z wytworzeniem rodnika metylowego w położeniu 3. Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku słabo zasadowym (pH = 7,5—9), stosując nadmiar katalizatora. W roztworach kwaśnych podwójne wiązanie Δ^3 ma tendencję do uwodornienia, podczas gdy w słabo zasadowych roztworach absorbcja wodoru ustaje po zakończeniu hydrogenolizy z tym, że podwójne wiązanie pozostaje niezredukowane.

30 W przypadku, gdy hydrogenolizę poddaje się

związek o wzorze 2, w którym R' oznacza atom wodoru, acyluje się następnie grupę aminową w położeniu 7 w znany sposób, za pomocą chronionej fenyloglicyny o aktywowanej grupie karboksylowej lub za pomocą chlorowodoru chloru kwasowego N-chronionej fenyloglicyny. Grupę karboksylową aktywuje się poprzez mieszany bezwodnik, dwucykloheksylo-dwuimid, odczynnik Woodward'a i temu podobne. Jako grupę ochronną dla N stosuje się grupę karbo-III-rzęd.-butoksylową, karbo-III-rzęd.-butylomerkapto, karbobenzoksylową i temu podobne.

Jak już wspomniano, związki o wzorze 1 wytwarza się również przez ogrzewanie sulfotlenku penicyliny o wzorze 3. Jako związek wyjściowy do otrzymywania sulfotlenku penicyliny stosuje się penicylinę posiadającą w położeniu 6 grupę α -amino- α -fenylo-acetamidową.

Grupę α -aminową penicyliny chroni się grupą taką jak karbo-2,2,2-trójkloroetoksylowa, karbo-benzhydroksylowa lub tritylowa.

Grupę karboksylową penicyliny estryfikuje się grupą ochronną taką jak trójkloroetylowa, benzhydrylowa, p-metoksybenzylowa, p-metoksyfenylowa.

Zabezpieczoną penicylinę przeprowadza się w znany sposób w sulfotlenek przez reakcję z czynnikiem utleniającym, takim jak nadtlenek wodoru w kwasie octowym, kwas metanadajodowy, kwas nadbenzoesowy.

Sulfotlenek zabezpieczonej penicyliny ogrzewa się do temperatury około 100–175°C w obecności mocnego kwasu nieorganicznego jak siarkowy, fosforowy, korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego przez okres 0,1–1 godziny lub mniej, tak krótko, jak tylko możliwe w celu zmniejszenia ubocznych reakcji.

Pierścień tiazolowy penicyliny rozszerza się skutkiem tego do pierścienia tiazynowego cefalosporyny z grupą metylową w pozycji 3.

Następnie od produktu reakcji odszczępia się w znany sposób grupy ochronne.

Otrzymaną cefalosporynę oczyszcza się za pomocą chromatografii lub w inny znany sposób.

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku są chemicznie i metabolicznie bardziej trwale niż analogiczne związki 3-acetoksymetylowe. Kwasy i sole wykazują w większym lub mniejszym stopniu zdolność niszczenia lub hamowania wzrostu wielu drobnoustrojów, do których należą gronkowce, paciorkowce i bakterie jelitowe.

Budowa związków według wynalazku została sprawdzona drogą badania ich widm w podczerwieni, w ultrafiolecie oraz widm magnetycznego rezonansu jądowego. Analizę prowadzi się korzystnie metodą Ford'a [„Analytical Chemistry” 19, 1004 (1946)]. Ich moc antybiotyczną określa się wobec wzorcowych organizmów takich jak gronkowiec złocisty 209 P, metodami Higgens'a i innych [„Antibiotics and Chemotherapy”, 3, 40–54 (1953) Loo i inni „Journal of Bacteriology”, 50, 701–709 (1945)].

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku:

Przykład I. Roztwór 2 g kwasu 7-(D- α -ami-

no- α -fenyloacetoamido)-cefalosporynowego w 100 ml 2% roztworu kwaśnego węglanu sodu wstrząsa się z 5 g 5% palladu osadzonego na siarczanie baru we wstrząsarce Paar'a w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 3 515 G/cm². Następnie odsąca się katalizator, przesącz zakwasza kwasem trójfluorooctowym i roztwór przesącza. Bezbarwny przesącz odparowuje się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 15 ml wody, roztwór zakwasza do wartości pH = 1 kwasem trójfluorooctowym. Roztwór ekstrahuje się trzy razy ketonem metyloizobutylovym, a ekstrakty łączy się i odparowuje do sucha. Pozostałość rozciera się z eterem, substancję stałą odsąca i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt waży 1,52 g. Stwierdzono przez miareczkowanie, drogą analizy widmowej w ultrafiolecie i analizie Moore — Stein'a, że stanowi on kwas 7-(D- α -amino- α -fenyloacetoamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy pod postacią soli z kwasem trójfluorooctowym.

Przykład II. Roztwór 25 g (0,05 mola) soli sodowej kwasu 7-(D- α -karbo-III-rzęd.-butoksyamido- α -fenyloacetoamido)-cefalosporynowego wytwarza się przez dodanie 5 g kwaśnego węglanu sodu do zawiesiny wolnego kwasu w 750 ml wody i następnie rozcieńczenie wodą do 1 litra. Potem roztwór traktuje się wodorem pod ciśnieniem 3 515 G/cm² w temperaturze pokojowej w szerokiej kolbie Paar'a w ciągu 1 godziny w obecności 50 g 5% palladu osadzonego na siarczanie baru. Następnie dodaje się dodatkową ilość katalizatora (25 g) i traktowanie wodorem przedłuża się o 30 minut.

Katalizator usuwa się przez odsączenie. Przesącz zalewa się octanem etylu, chłodzi na łaźni z lodem i zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH = 2,5. Warstwę octanu etylu oddziela się, przemycza wodą, osusza siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. W ten sposób otrzymuje się pozostałość o wadze 18,7 g. Grupę ochronną karbo-III-rzęd.-butoksylową odszczępia się przez dodanie 100 g lodowatego kwasu trójfluorooctowego. Po 15 minutach nieprzereagowany kwas trójfluorooctowy usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 16,9 g surowej soli z kwasem trójfluorooctowym kwasu 7-(D- α -amino- α -fenyloacetoamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowego.

Otrzymany surowy produkt łatwo przeprowadza się w wolny kwas (w postaci soli wewnętrznej) przez rozpuszczenie w 150 ml wody i działanie 150 ml 25% roztworu płynnej fazy żywicy anionitowej (LA-1, w postaci octanu) w roztworze metyloizobutylo-ketonu. Fazę wodną rozcieńcza się 400 ml acetonitrylu i chłodzi przez noc. W ten sposób otrzymuje się stałą substancję zbiera się, przemycza wodnym roztworem acetonitrylu (1:1) i suszy w temperaturze 45°C pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymuje się 8,22 g 99% czystego kwasu 7-(D- α -amino- α -fenyloacetoamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowego, jak stwierdzono na podstawie analizy Moore-Steina.

Przykład III. Roztwór D- α -fenyloglicyny, 22,7 g (150 mmoli) w 300 ml wody miesza się z

160 ml wodnego roztworu 1 n wodorotlenku sodu i 150 ml eteru i chłodzi na łaźni alkoholowej z lodem.

Podczas mieszania dodaje się jednocześnie po kropli 42,5 g (200 mmoli) chloromrówczanu 2,2,2-trójkloroetylu w 200 ml suchego dioksanu i 200 ml 1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodu w ciągu ponad 1 godziny. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze około 0°C przez następną godzinę. Następnie przemywa się ją dużą objętością zimnego eteru, rozwarstwia zimnym octanem etylu i zakwasza do wartości pH = 2,5. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa zimną wodą, osusza siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Krystaliczna stała pozostałość waży 45 g; rozpuszcza się ją w 150 ml benzenu. Roztwór przesącza się i rozcieńcza 40 ml eteru naftowego.

Otrzymany osad N-(2,2,2-trójkloroetylokarbonylo)-D- α -fenyloglicyny waży 30,2 g. Jego temperatura topnienia 142–144°C.

11,6 g (85 mmoli) chloromrówczanu izobutyłu rozpuszcza się w 420 ml acetonu, zawierającego kilka kropli dwumetylobenzyloaminy. Roztwór chłodzi się w kąpeli alkoholowej z lodem i dodaje się do niego po kropli mieszając 28,0 g (85 mmoli) N-(2,2,2-trójkloroetylokarbonylo)-D- α -fenylo-glicyny oraz 8,7 g (86 mmoli) trójetyleaminy w 420 ml acetonu przez okres przeszło 30 minut, po którym to okresie mieszaninę miesza się w zimnie przez dalsze 15 minut. Do otrzymanego roztworu mieszanego bezwodnika dodaje się w jednej porcji 18,6 g (85 mmoli) roztworu kwasu 6-amino-penicylanowego, 8,7 g (86 mmoli) trójetyleaminy w 70 ml zimnej wody, po czym mieszaninę miesza się w zimnie w ciągu 2 godzin.

Mieszaninę produktów reakcji zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia acetonu. Pozostały wodny roztwór rozcieńcza się wodą w stosunku 1:1, rozwarstwia octanem etylu, chłodzi i zakwasza do wartości pH = 2,5 1 n wodnym roztworem kwasu solnego. Warstwę octanu etylu oddziela się, przemywa zimną wodą i odmiareczkowanie nadmiar w wodzie do wartości pH = 6,7 za pomocą 1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Fazę wodną oddziela się, przesącza i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po roztarciu z suchym acetonem stanowi biały bezpostaciowy proszek o wadze 24,6 g, który posiada widma w podczerwieni i widma magnetycznego rezonansu jądrowego zgodnie ze spodziewaną budową soli sodowej kwasu 6-[N-(2,2,2-trójkloroetylokarbonylo)-D- α -amino- α -fenyloacetoamido]-penicylanowego.

W ten sposób otrzymane 18 g (33 mmoli) produktu rozpuszcza się w 300 ml wody, zakwasza się do wartości pH = 5,4 za pomocą 1 n wodnego roztworu kwasu solnego. Do roztworu, dodaje się częściami 7,1 g (33 mmole) metanadjudanu sodu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę produktów reakcji rozwarstwia się za pomocą octanu etylu, chłodzi i zakwasza do wartości pH = 2,5. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa zimną wodą, osusza siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszo-

nym ciśnieniem. Surową pozostałość o wadze 16 g rozpuszcza się w 64 ml N,N-dwumetyloacetamidu.

Roztwór rozcieńcza się w 640 ml bezwodnego eteru, przesącza i dalej rozcieńcza powoli 40 ml eteru naftowego. W ten sposób otrzymany czysty produkt waży 11,6 g i topnieje w temperaturze 153–155°C. Potwierdzono analizą, że stanowi on sulfotlenek kwasu 6-[N-(2,2,2-trójkloroetylokarbonylo)-D- α -amino- α -fenyloacetamido]-penicylanowego, solwatowanego jednym molem N,N-dwumetyloacetamidu.

W ten sposób otrzymane 7 g (11,2 mmoli) sulfotlenku rozpuszcza się w 85 ml suchego czterowodorofuranu, zawierającego 1,77 g (22,3 mmoli) pirydyny. Roztwór chłodzi się na kąpeli alkoholowej z lodem i miesza, dodając roztwór 3,6 g (16,7 mmoli) chloromrówczanu 2,2,2-trójkloroetylu w 20 ml suchego czterowodorofuranu, mieszaninę miesza się w zimnie przez 2 godziny, następnie w temperaturze pokojowej przez 3 godziny, w końcu ogrzewa się łagodnie pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się zimnym octanem etylu, roztwór przemywa się sukcesywnie wodą, wodnym 5% roztworem kwasnego węglanu sodu i wodą.

Przemity roztwór osusza się siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. 5,2 g bezpostaciowej pozostałości przekrystalizowuje się z 7 ml etanolu, otrzymując 4,5 g oczyszczonego produktu o temperaturze topnienia 180–182°C. Dalsze przekrystalizowanie z wodnego roztworu etanolu daje ester 2,2,2-trójkloroetylowy sulfotlenku kwasu 6-[N-(2,2,2-trójkloroetylokarbonylo)-D- α -amino- α -fenyloacetamido]-penicylanowego o temperaturze topnienia 185–186°C. W ten sposób otrzymane 3,2 g (4,5 mmoli) estru sulfotlenku rozpuszcza się w 125 ml ksylenu, dodaje 0,25 g kwasu p-toluenosulfonowego i mieszaninę ogrzewa się przez 1 godzinę pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość przenosi się do 50 ml 95% kwasu octowego i chłodzi na lodzie. Dodaje się 10 g (153 mmoli) pyłu cynkowego, mieszaninę miesza się w zimnie przez trzy godziny, a następnie przesącza. Cynk przemywa się kwasem octowym. Przesącz oraz roztwór z przemycia osadu łączy się i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przenosi się do 100 ml wody, chłodzi, zakwasza do wartości pH = 1 za pomocą kwasu trójfluorooctowego i ekstrahuje metylo-izobutyloketonem. Ekstrakt suszy się siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z bezwodnym eterem, otrzymując sól z kwasem trójfluorooctowym kwasu 7-(D- α -amino- α -fenyloacetamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyowego w postaci różowego bezpostaciowego proszku.

Chromatogram bibułowy produktu, wywołany za pomocą butanolu, kwasu octowego i wody w stosunku (3:1:1) i bioautografowany wobec *Bacillus subtilis*, posianej na płytce agarowej wykazuje pojedyncze plamki, biologicznie czynne ściśle odpowiadające w wartości R_f autentycznej próbce produktu, wytworzonego inną metodą. Magnetyczny

rezonans jądrowy wykazuje charakterystyczną grupę metylową w położeniu 3 jako singlet przy 7,90.

Przykład IV. Nasycony roztwór 7-aminocefalosporianianu sodu (1 mol) rozcieńcza się wodą w stosunku 1:1, alkalinizuje się nasyconym wodnym roztworem ortofosforanu dwusodowego i trójetyloaminą w stosunku molowym (1:1) i uwodarnia w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 3 515 G/cm² w obecności 5% palladu osadzonego na siarczanie baru o tym samym ciężarze jak surowiec. Gdy absorpcja wodoru ustaje, mieszaninę zakwasza się kwasem siarkowym i przesącza w celu usunięcia katalizatora, stosując połączenie węgla aktywowanego, talku i ziemi krzemkowej jako pomocniczy materiał filtracyjny. Do przesączu dodaje się wodny roztwór amoniaku, wytrącając kwas 7-amino-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy, który odsącza się i przemycza wodnym roztworem acetonu. Produkt i równomolową ilość trójetyloaminy rozpuszcza się w acetonitrylu.

Zawiesinę metylo-3-(D- α -karboksybenzyloamino)-krotonianu sodowego w acetonitrylu poddaje się reakcji sukcesywnie w temperaturze pokojowej z równomolowymi ilościami dwumetylobenzyloaminy, chloromrówczanu metylu i roztworem (wytworzonym powyżej) kwasu 7-amino-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowego. Po zakończeniu reakcji mieszaninę produktów reakcji rozwarstwia się przez dodanie trójetyloaminy i chlorku sodu. Górną warstwę oddziela się i zakwasza kwasem mrówkowym, przy czym wytrąca się kwas 7-(D- α -amino- α -fenyloacetamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy. Osad odsącza się, przemycza acetonitrylem i przekrystalizowuje z mieszaniny wody, formamidu, metanolu i acetonitrylu. Przekrystalizowaną substancję, po wymyciu acetonitrylem i wysuszeniu otrzymuje się z doskonałą wydajnością.

Przykłady V—VII. Przytoczone poniżej związki otrzymuje się również drogą hydrogenolizy w sposób przedstawiony w przykładzie I, przy czym stwierdzono, że wszystkie jako antybiotyki wykazują skuteczne działanie przeciw szczepom *Staphylococcus aureus* odpornym na penicylinę:

kwas 7-(dl- α -amino-m-fluorofenyloacetamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,

kwas 7-(dl- α -amino-p-chlorofenyloacetamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy;

kwas 7-(dl- α -amino-m-bromofenyloacetamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,

kwas 7-(dl- α -amino-m-fluorofenyloacetamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy;

kwas 7-(dl- α -amino-m-metoksyfenyloacetamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy;

kwas 7-(D- α -amino-m-hydroksyfenyloacetamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 7- α -amino-benzylo-3-metylo-cefalosporyny o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy lub fenyłowy podstawiony atomem chlorowca, grupą alkilową o 1—4 atomach C, grupą nitrową, aminową, alkanoilową o 1—4 atomach C, trójfluorometylową, alkoksyłową o 1—4 atomach C lub alkilomerkapto o 1—4 atomach C, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R' oznacza atom wodoru lub grupę R-CH-NH₂-C:O, w której R ma znaczenie wyżej podane, poddaje się hydrogenolizie i w przypadku gdy R' oznacza atom wodoru, acyluje się otrzymany kwas 7-amino-3-metylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy za pomocą czynnika acylującego, zawierającego wspomniany rodnik R-CHNH₂-C:O-, lub ogrzewa się w środowisku kwaśnym sulfotlenek penicyliny o wzorze 3, w którym R ma znaczenie wyżej podane, w którym grupa aminowa w położeniu 6 i grupa karboksylowa w położeniu 3 chronione są w znany sposób, po czym usuwa się grupy ochronne, a otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza ewentualnie w sole z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami lub farmaceutycznie dopuszczalnymi kationami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrogenolizę związku o wzorze 2 prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika za pomocą wodoru pod zwiększonym ciśnieniem w obecności szlachetnego metalu jako katalizatora selektywnego uwodorniania.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się pallad osadzony na siarczanie baru.

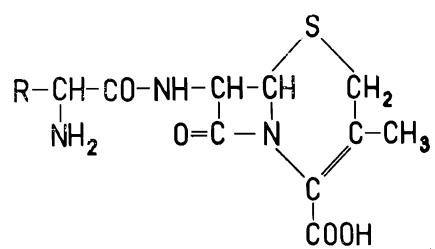
4. Sposób według zastrz. 2 i 5, **znamienny tym**, że hydrogenolizę prowadzi się w podwyższonej temperaturze, korzystnie 20—100°.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ochroniony sulfotlenek penicyliny o wzorze 3 ogrzewa się w obecności kwasu do temperatury 100—175°C.

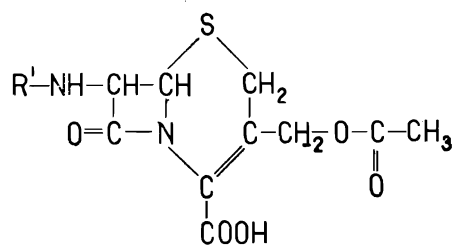
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że sulfotlenek penicyliny ogrzewa się w obecności mocnego kwasu nieorganicznego.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że stosuje się kwas siarkowy lub fosforowy.

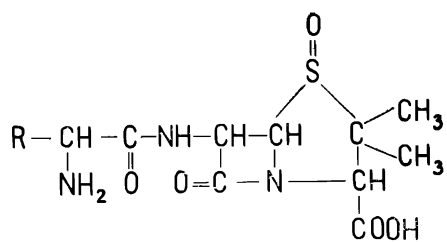
8. Sposób według zastrz. 5, 6 i 7, **znamienny tym**, że sulfotlenek penicyliny ogrzewa się przez okres 0,1—1 godziny.



Wzor 1



Wzor 2



Wzer 3