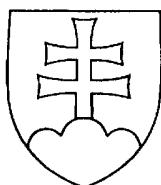


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **19. 6. 2002**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 35 009.0**  
**101 56 229.2**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 7. 2001**  
**15. 11. 2001**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE, DE**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 6. 2004**  
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/06742**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO03/008392**

(11), (21) Číslo dokumentu:

# 94-2004

(13) Druh dokumentu: **A3**

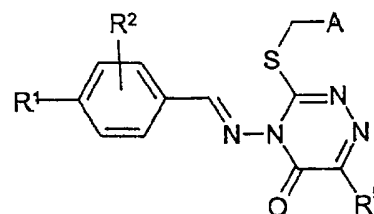
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :

**C07D253/06,  
A61K 31/53,  
A61P 9/10,  
A61P 37/08,  
C07D401/12**

- (71) Prihlasovateľ: **Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;**  
(72) Pôvodca: **Eggenweiler Hans-Michael, Darmstadt, DE;**  
**Wolf Michael, Darmstadt, DE;**  
**Beier Norbert, Reinheim, DE;**  
**Leibrock Joachim, Pfungstadt, DE;**  
**Schelling Pierre, Mühlthal, DE;**  
**Gassen Michael, Munich, DE;**  
**Ehring Thomas, Remscheid, DE;**  
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazín-5-ónu majúci PDE IV-inhibičné a TNF-antagonistické pôsobenie pri ošetrovaní ochorení srdca a alergií**

- (57) Anotácia:  
Opísaný je derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazín-5-ónu všeobecného vzorca (I), kde znamená R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> od seba nezávisle atóm H, skupinu OH, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Hal alebo spolu dohromady skupinu -O-CH<sub>2</sub>-O-, A skupinou R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> substituovaný fenyľ, 2-, 3- alebo 4-pyridyl, 4- alebo 5-pyrimidyl, 3- alebo 4-pyridazyl alebo 2- alebo 3-pyrazinyl, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> od seba nezávisle atóm H, skupinu OH, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> Hal alebo spolu dohromady skupinu -O-CH<sub>2</sub>-O-, R<sup>5</sup> atóm H alebo C<sub>1-10</sub>alkyl, R<sup>6</sup> C<sub>1-10</sub>alkyl, prípadne substituovaný 1 až 5 F a/alebo Cl, C<sub>3-7</sub>cykloalkyl, C<sub>5-10</sub>alkylencykloalkyl alebo C<sub>2-8</sub>alkenyl, Hal, F, Cl, Br alebo J, a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty ako inhibítor fosfodiesterázy IV a TNF-antagonista je vhodný na ošetrovanie alergických ochorení, astmy, chronickej bronchitídy, atopickkej dermatitídy, psoriázy a iných kožných ochorení, zápalových ochorení, autoimunitných ochorení, ako je reumatoidná artritída, roztrúsená skleróza, Crohnova choroba, diabetes mellitus, vredovitá kolitída, osteoporóza, odhojovanie transplantátov, zoslabnutie, nádorový rast a nádorové metastázy, sepsy, porúchy pamäti, ateroskleróza a AIDS a na inhibíciu vytvárania TNF $\alpha$ .



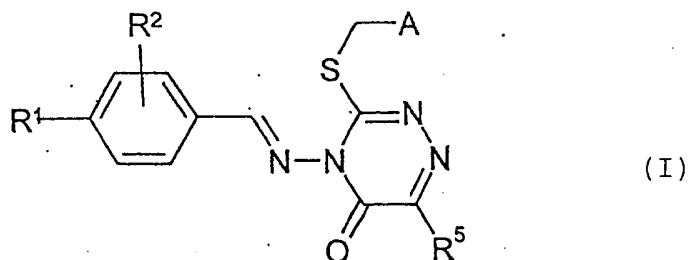
(I)

Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazín-5-ónu majúci PDE IV-inhibičné a TNF-antagonistické pôsobenie pri ošetrovaní ochorení srdca a alergií

PP 97-09

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazín-5-ónu všeobecného vzorca I



kde znamená

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Hal alebo spolu dohromady skupinu -O-CH<sub>2</sub>-O-,

A skupinou R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> substituovanú skupinu fenylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú, 4- alebo 5-pyrimidylovú, 3- alebo 4-pyridazylovú alebo 2- alebo 3-pyrazinylovú,

R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, Hal alebo spolu dohromady skupinu -O-CH<sub>2</sub>-O-,

R<sup>5</sup> atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka,

R<sup>6</sup> skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka prípadne

substituovanú jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlóru,  
cykloalkylovú s 3 až 7 atómami uhlíka, alkylén-  
cykloalkylovú s 5 až 10 atómami uhlíka alebo alkeny-  
lovú s 2 až 8 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu

a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov.

### Doterajší stav techniky

Podobné zlúčeniny ako podľa vynálezu sú už známe (napríklad CAS Reg. No. 292057-55-7). Zlúčeniny podľa vynálezu sa však od týchto známych zlúčenín líšia povahou a polohou svojich substituentov.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny majúce hodnotné vlastnosti, predovšetkým zlúčeniny použiteľné na prípravu liečiv.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú hore definované deriváty 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazin-5-onu.

Zistilo sa totiž, že zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli a solváty majú veľmi hodnotné farmakologické vlastnosti a veľmi dobre sa znášajú.

Predovšetkým selektívne inhibujú fosfodiesterázu IV spolu s intracelulárnym zvýšením cAMP (N. Sommer a kol., Nature Medicine 1, str. 244 až 248, 1995). Inhibícia PDE IV sa môže doložiť napríklad spôsobom, ktorý opísal C.W. Davis (Biochem. Biophys. Acta 797, str. 354 až 362, 1984).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné použiť na liečenie astmatických chorôb. Antiastmatický účinok inhibítorov PDE IV opísal napríklad T.J. Torphy a kol. (Thorax 46, str. 512 až 523, 1991) a môže sa doložiť napríklad spôsobom, ktorý opísal T. Olson (Acta allergologica 26, str. 438 až 447, 1971).

Pretože cAMP inhibuje bunky odbúravajúce kosti a stimuluje bunky vytvárajúce kosti (S. Kasugai a kol. M 681 a K. Miyamoto, M 682 v Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18. výročné zhromaždenie 1996), môžu sa zlúčeniny podľa vynálezu používať na liečenie osteoporózy.

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečiv na ošetrovanie a profylaxiu chorôb, ktoré sú spôsobené nadmerne nízkou hladinou cAMP a/alebo ktoré sa môžu ovplyvňovať zvýšením hladiny cAMP.

Zlúčeniny ďalej vykazujú antagonistický účinok na produkciu TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor) a hodia sa teda na liečenie alergických a zápalových ochorení, autoimunitných ochorení, ako sú napríklad reumatoidná artritída, roztrúsená skleróza, Crohnova choroba, diabetes mellitus alebo vredovitá kolitída, odhojovania transplantátov, zoslabnutia spojeného s vekom a sepsy.

Protizápalové pôsobenie zlúčenín všeobecného vzorca I a ich účinnosť pri liečení napríklad autoimunitných chorôb, ako je roztrúsená skleróza a reumatoidná artritída sa môže zisťovať spôsobmi, ktoré opísali N. Sommer a kol. (Nature Medicine 1, str. 244 až 248, 1995) alebo L. Sekut a kol., (Clin. Exp. Immunol. 100, str. 126 až 132, 1995).

Zlúčeniny je možné použiť na liečenie zoslabnutia (kachexie). Účinok proti zoslabnutiu je možné testovať na

modeloch kachexie závislých od TNF (P. Costelli a kol., J. Clin. Invest 95, od str. 2367, 1955; J.M. Argiles a kol., Med. Res. Rev. 17, od str. 477, 1997).

Inhibítory PDE IV môžu tiež inhibovať rast nádorových buniek a hodia sa preto na nádorovú terapiu (D. Marko a kol., Cell Biochem. Biophys, 28, od str. 75, 1998). Pôsobenie inhibítorov PDE IV pri ošetrovaní nádorov je opísané v patentovej literatúre (napríklad svetový patentový spis číslo WO 95/35281, WO 95/17399 alebo WO 96/00215).

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečiv na ošetrovanie a profylaxiu chorôb, ktoré sú spôsobené nadmernou produkciou faktoru nádorovej nekrózy (TNF) a/alebo ktoré sa môžu ovplyvňovať znížením produkcie TNF.

Inhibítory PDE IV môžu predchádzať mortalite v modeloch sepsy, a preto sú vhodné na terapiu sepsy (W. Fischer a kol., Biochem. Pharmacol. 45, od str. 2399, 1993).

Zlúčeniny podľa vynálezu sa ďalej môžu používať pri ošetrovaní porúch pamäti, aterosklerózy, atopickej dermatitídy a AIDS.

Pôsobenie inhibítorov PDE IV pri ošetrovaní chorôb, ako sú astma, zápalové ochorenia, diabetes mellitus, atopická dermatitída, psoriáza, AIDS, kachexia, nádorový rast alebo nádorové metastázy sú opísané napríklad v európskom patentovom spise číslo EP 77 92 91.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I majú široké možné použitie ako inhibítory izozymov PDE IV, pretože PDE IV rodina izozymov má rozhodujúci význam vo fyziológii všetkých cicavcov. PDE IV izozymy ovplyvňujú intracelulárnu hydrolýzu adenosín-3',5'-

-monofosfátov (cAMP) v prozápalových leukocytech. Samotná cAMP je zodpovedná za sprostredkovávanie pôsobenia početných hormónov v tele.

Existuje početná literatúra, ktorá opisuje pôsobenie PDE inhibítorov na najrôznejšie zápalové bunkové odozvy, ktoré prídavne zvyšujú hladinu cAMP avšak zahŕňajú inhibíciu produkcie superoxidu, degranuláciu, chemotaxu a uvoľňovanie faktoru nádorovej nekrózy (TNF) v eosinofiloch, v neutrofiloch a v monocytoch.

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečiv na ošetrovanie a profylaxiu chorôb, ktoré sú spôsobené poruchami regulácie aktivovania a deregulácie ľudských eosinofilov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu používať ako účinné zložky liečiv v humánnej a veterinárnej medicíne. Môžu sa ďalej používať ako medziprodukty na prípravu ďalších účinných zložiek liečiv.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa s výhodou tiež používajú spolu s jedným alebo s niekoľkými známymi PDE IV inhibítormi. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa s výhodou používajú spolu s jedným alebo s niekoľkými PDE IV inhibítormi opísanými v nasledujúcich patentových spisoch: EP 0763534, WO 99/65880, WO 99/08047, WO 98/06704, WO 00/59890, DE 19604388, DE 19932315, EP 0723962, EP 0738715.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I ako inhibítorov PDE IV pri ošetrovaní ochorenia myokardu.

Koronárna srdcová choroba je najčastejšou príčinou úmrtí v západných krajinách. Pretože je srdcová tepna kriticky zúžená, môže zmenšený prietok krvi spôsobovať ischémiu

myokardu. V závislosti od závažnosti predchádzajúceho ischemického obdobia, môže počiatok reperfúzy spôsobiť vratné alebo nezvratné poškodenie myokardu, ktoré sa vyznačuje dlhotrvajúcim potlačením alebo nezvratnou stratou funkcie srdcových sťahov. V závislosti od rozsahu ovplyvnenej oblasti myokardu môže dôjsť k akútnej alebo chronickej srdcovej chorobe.

Hlavným klinickým problémom v opísanej situácii je nástup restenózy po spočiatku úspešnom reperfúznom zákroku PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) i po implantácii stentu, trombolýze alebo zavedení aortokoronárneho by-passu. Pokusy na zvieratách a klinické štúdie ukazujú, že v rôznych hore uvedených srdcových chorobách má rozhodujúcu úlohu zápalový proces, napríklad v samotnej koronárnej srdcovej chorobe vo vratnom alebo nezvratnom myokardiálnom ischemicky/reperfúznom poškodení, v akútnom alebo v chronickom zlyhaní srdca a v restenóze, vrátane restenózy v stente a stet-in-stent restenóze. Na týchto zápalových procesoch sa podieľajú rezidentné a invazné makrofágy rovnako ako neurotrofilné bunky a TH1 a TH2 pomocné bunky. Leukocytová reakcia spôsobí charakteristický cytokinový obrazec zahŕňajúci TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 a IL-6 rovnako ako IL-10 a IL-13 (Pulkki K.J.: Cytokines and cardiomyocyte death, *Ann. Med.* 29, str. 339 až 343, 1997; Birks E.J., Yacoub M.H.: The role of nitric oxide and cytokines in hearth failure, *Coron. Artery Dis.* 8, str. 389 až 402, 1997).

Zistilo sa, že pri ľudských pacientoch s myokardiálnou ischemiou sa tieto druhy tvoria. Zvieracie modely ukazujú, že produkcia cytokinov súvisí s inváziou periférnych makrofágov a neutrofilných buniek, ktoré môžu zaniest' poškodenie do doposiaľ nedotknutého myokardu. Avšak hlavnú úlohu v cytokinovej reakcii má TNF- $\alpha$ , ktorý integruje zápalové a proapoptotické reakcie a okrem toho má negatívny inotropný účinok na bunky myokardu (Ceconi C., Curello S., Bachetti T.,

Corti A., Ferrari R: Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millenium? Pro. Cardiovas. Dis. 41, str. 25 až 30, 1998; Mann DL: The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardial structure and function: a tale of two cytokines. J. Card. Fail 2, str. 165 až 175 1996; Squadrito F., Altavilla D., Zingarelli B. a kol.: Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischemia-reperfusion injury. Eur. J. Pharmacol. 237, str. 223 až 230, 1993).

Na zvieracích modeloch srdcového infarktu sa ukázalo rýchle uvoľňovanie TNF- $\alpha$  počas reperfúznej fázy (Herskowitz A., Choi S., Ansari A.A., Wesselingh S.: Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium. Am. J. Pathol. 146, str. 419 až 428, 1995) a že zníženie TNF- $\alpha$  v obehu je spojené s ochranným pôsobením liečiv ako je dexametazon (Arras M. Strasser R., Mohri M. a kol.: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine, Basic Res. Cardiol. 93, str. 97 až 107, 1998), cyklosporin A (Arras M., Strasser R., Mohri M. a kol.: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine, Basic Res. Cardiol. 93, str. 97 až 107, 1998; Squadrito F., Altavilla D., Squadrito G. a kol., Cyclosporin-A reduces leukocyte accumulation and protects against myocardial ischemia reperfusion injury in rats. Eur. J. Pharmacol 364, str. 159 až 168, 1999) alebo chlorichromén (Squadrito F., Altavilla D., Zingarelli B. a kol.: The effect of clorichromene, a coumarine derivative, on leukocyte accumulation, myocardial necrosis and TNF-alpha production in myocardial ischemia-reperfusion injury. Life Sci. 53, str. 341 až 355, 1993).

Vynález sa preto týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky znášateľných solí a solvátov

na prípravu liečiva na liečenie a profylaxiu chorôb, ktoré môžu byť ovplyvnené redukciou v produkcii faktoru nádorovej nekrózy (tumor necrosis factor-TNF).

Inhibítory PDE-IV všeobecného vzorca I sú potenciálnymi antagonistami produkcie makrofágov a cytokinov T-buniek. Okrem toho inhibujú proliferáciu T-buniek. V dôsledku môže mať inhibícia PDE IV výhodný účinok v chorobách myokardu, v ktorých existuje kauzálne spojenie s produkciou cytokinov a zápalových procesov.

Podobne sa vynález týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečiva na liečenie a profylaxiu chorôb, ktoré sú spôsobené nadmernou produkciou makrofágov a T-buniek a/alebo môžu byť ovplyvnené zmenšením produkcie makrofágu a T-buniek.

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečiva na liečenie a profylaxiu chorôb, ktoré sú spôsobené nadmernou proliferáciou T-buniek a/alebo môžu byť ovplyvnené inhibíciou proliferácie T-buniek.

V porovnaní s inhibítormi PDE III a inhibítorom PDE IV rolipram, známym zo stavu techniky, nevykazujú výhodné inhibítory PDE IV všeobecného vzorca I, žiadne hemodynamické vedľajšie účinky, ktoré by mohli obmedzovať veľkosť dávky pri liečení väčšiny kardiovaskulárnych ochorení.

Úlohou vynálezu je nájsť nové zlúčeniny majúce hodnotné vlastnosti, predovšetkým zlúčeniny, ktoré sa hodia na prípravu liečiv.

Zistilo sa, že inhibítory PDE IV všeobecného vzorca I a ich soli a solváty vykazujú veľmi výhodné farmakologické

vlastnosti pri liečení chorôb myokardu a súčasne sú dobre znášané.

Výhodné zlúčeniny ovplyvňujú selektívnu inhibíciu fosfodiesterázy IV, ktorá súvisí s intrabunkovým nárastom koncentrácie cAMP (N. Sommer a kol., Nature Medicine 1, str. 244 až 248, 1995). Inhibíciu PDE IV napríklad opísal C.W. Davis, (Biochem. Biophys. Acta 797, str. 354 až 362, 1984). Afinity zlúčenín podľa vynálezu k fosfodiesteráze IV sa mieri stanovením ich hodnôt IC<sub>50</sub> (koncentrácia inhibítora potrebná na 50% inhibíciu aktivity enzýmu).

Vynález sa preto ďalej týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na prípravu liečiva na liečenie a profylaxiu chorôb, ktoré môžu byť ovplyvnené nárastom hladiny cAMP.

Vynález sa tiež s výhodou týka použitia uvedených zlúčenín na prípravu liečiv na liečenie ochorení myokardu, ktoré majú zápalové alebo imunologické charakteristiky.

Osobitne sa vynález týka veľmi výhodne použitia uvedených zlúčenín na prípravu liečiv na liečenie koronárnych ochorení srdca, vratného alebo nezvratného ischemicko/reperfúzneho poškodenia myokardu, akútneho alebo chronického zlyhania srdca, dekompenzovanej srdcovej nedostatočnosti (congestive heart failure, CHF) a restenózy, vrátane restenózy v stente a stent-in-stent restenózy.

Zlúčeniny podľa vynálezu a/alebo ich soli alebo solváty sa ďalej hodia na prípravu liečiva na profylaxiu a liečenie ventrikulárnej prestavby po infarkte alebo dekompenzovanej srdcovej nedostatočnosti (CHF) rôznej závažnosti.

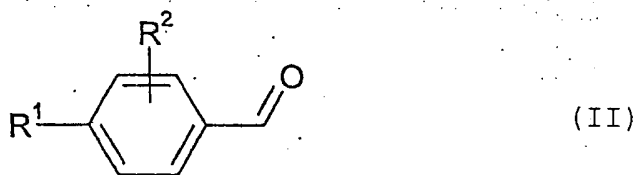
Prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako excipienty

prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylén-glykoly, glyceroltriacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec, a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, kapsuly, prášky, granuly, sirupy, šťavy alebo kvapky, na rektálne použitie čapíky, na parenterálne použitie roztoky, predovšetkým olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy, alebo prášky. Zlúčeniny podľa vynálezu sa takisto môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú mazadlá, činidlá konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo aromatické látky. Prípadne môžu obsahovať ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

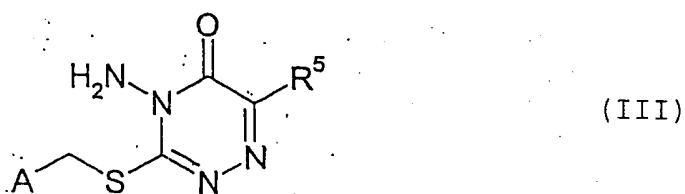
Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla podávajú v dávkach približne 1 až 500 mg, predovšetkým v množstve 5 až 100 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je s výhodou približne 0,02 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého pacienta závisí od najrôznejších faktorov, napríklad od účinnosti určitej použitej zlúčeniny, od veku, telesnej hmotnosti, všeobecného zdravotného stavu, pohlavia, stravy, od okamihu a cesty podania, od rýchlosti vylučovania, od kombinácie liečiv a od závažnosti určitého ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Vynález sa teda týka zlúčenín všeobecného vzorca I hore charakterizovaných. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného

vzorca I, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam a ich solí a solvátov, spočíva podľa vynálezu v tom, že sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



kde  $R^1$  a  $R^2$  majú hore uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde A a  $R^5$  majú hore uvedený význam a získaná zásaditá zlúčenina všeobecného vzorca I sa prípadne mení na niektorú svoju soľ spracovaním kyselinou.

Vynález sa tiež týka nových zlúčenín všeobecného vzorca III.

Výrazom "solváty zlúčenín všeobecného vzorca I" sa rozumejú adukty molekúl s výhodou inertných rozpúšťadiel na zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa vytvárajú v dôsledku vzájomných príťažlivých síl. Ako solváty sa uvádzajú príkladne monohydráty, dihydráty alebo alkoholáty.

Jednotlivé symboly  $R^1$ ,  $R^2$ , A,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  majú význam uvedený pri všeobecných vzorcoch I, II a III, pokiaľ to nie je vyslovene uvedené inak.

Symbol  $R^6$  znamená s výhodou alkylovú skupinu, ďalej s výhodou alkylovú skupinu, ktorá je substituovaná jedným až piatimi atómami fluóru alebo chlóru, ďalej tiež s výhodou cykloalkylovú skupinu.

Vo všeobecných vzorcoch je alkylová skupina s výhodou nerozvetvená a má 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 alebo 10 atómov uhlíka, s výhodou 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómov uhlíka a predovšetkým je to skupina metylová, etylová, trifluórmetylová, pentafluóretylová alebo propylová, ďalej s výhodou skupina izopropylová, butylová, izobutylová, sek-butylová alebo terc-butylová, avšak tiež skupina n-pentylová, neopentylová, izopentylová alebo n-hexylová. Osobitne je alkylovou skupinou skupina metylová, etylová, trifluórmetylová, propylová, izopropylová, butylová, n-pentylová, n-hexylová alebo n-decylová skupina.

Cykloalkylová skupina má s výhodou 3 až 7 atómov uhlíka a je to s výhodou skupina cyklopropylová a cyklobutylová, ďalej s výhodou skupina cyklopentylová alebo cyklohexylová ďalej tiež skupina cykloheptylová, najmä však skupina cyklopentylová.

Alkenylom je s výhodou skupina alylová, 2- alebo 3-butenylová, izobutenylová, sek-butenylová, ďalej tiež výhodnejšie skupina 4-pentenylová, izopentenylová alebo 5-hexenylová skupina.

Alkylén je s výhodou nerozvetvený a je to s výhodou skupina metylénová alebo etylénová, ďalej s výhodou skupina propylénová alebo butylénová.

Alkyléncykloalkyl má s výhodou 5 až 10 atómov uhlíka a je to s výhodou skupina metyléncyklopropylová, metyléncyklobutylová ďalej s výhodou skupina metyléncyklopentylová, metyléncyklohexylová alebo metyléncykloheptylová skupina, ďalej tiež skupina etyléncyklopropylová, etyléncyklobutylová, etyléncyklopentylová, etyléncyklohexylová alebo etyléncykloheptylová, propyléncyklopentylová, propyléncyklohexylová, butyléncyklopentylová alebo butyléncyklohexylová skupina.

Atómom halogénu je s výhodou atóm fluóru, chlóru alebo brómu, avšak tiež jódu.

Skupiny  $R^1$  a  $R^2$  môžu byť rovnaké alebo rôzne. Skupina  $R^2$  je s výhodou v polohe 3 fenylového kruhu. Skupiny  $R^1$  a  $R^2$  znamenajú od seba nezávisle napríklad skupinu hydroxylovú,  $-S-CH_3$ ,  $-SO-CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ , atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu alebo spolu dohromady metyléndioxyskupinu. S výhodou však znamená každý tento symbol  $R^1$  a  $R^2$  metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu, cyklopentoxyskupinu avšak tiež fluórmetoxyskupinu, difluórmetoxyskupinu alebo trifluórmetoxyskupinu alebo 1-fluóretoxyskupinu, 2-fluóretoxyskupinu, 1,2-difluóretoxyskupinu, 2,2-difluóretoxyskupinu, 1,2,2-trifluóretoxyskupinu alebo 2,2,2-trifluóretoxyskupinu.

Symbol  $R^1$  znamená osobitne s výhodou metoxyskupinu, etoxyskupinu, cyklopentoxyskupinu alebo izopropoxyskupinu. Symbol  $R^2$  znamená osobitne s výhodou metoxyskupinu alebo etoxyskupinu.

Symbol A znamená s výhodou skupinu fenylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovou, 4- alebo 5-pyrimidylovou, osobitne s výhodou skupinu fenylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú, predovšetkým skupinu fenylovú alebo 3-pyridylovou.

Skupiny symbolu  $R^3$  a  $R^4$  sú s výhodou v orto alebo v para polohe k skupine  $-CH_2S-$  na kruhu A. Skupiny  $R^3$  a  $R^4$ , v prípade, keď znamená A heteroaromatický kruh, sú tiež vždy viazané na atóm uhlíka kruhu. V takom prípade znamenajú ako  $R^3$  tak  $R^4$  osobitne s výhodou atóm vodíka.

Skupiny symbolu  $R^3$  a  $R^4$  sa od seba nezávisle s výhodou prispôsobujú významu symbolu  $R^6$  alebo jednému z významov pre  $R^1$  a  $R^2$ . Symbol  $R^3$  znamená osobitne s výhodou metoxyskupinu,

etoxyskupinu, propoxyskupinu, cyklopentoxyskupinu alebo alternatívne fluórmtoxyskupinu, difluórmtoxyskupinu alebo trifluórmtoxyskupinu, alebo 1-fluóretoxyskupinu, 2-fluóretoxyskupinu, 1,2-difluóretoxyskupinu, 2,2-difluóretoxyskupinu, 1,2,2-trifluóretoxyskupinu alebo 2,2,2-trifluóretoxyskupinu. Symbol  $R^4$  znamená osobitne s výhodou alkoxykupinu alebo skupinu alkylovú, najmä metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu, cyklopentoxyskupinu alebo skupinu metylovú, etylovú, trifluórmetylovú, propylovú, izopropylovú, butylovú, n-pentylovú, n-hexylovú alebo n-decylovú skupinu.

Symbol  $R^5$  znamená vo všetkých prípadoch od seba nezávisle atóm vodíka alebo metylovú skupinu, najmä skupinu metylovú.

Všetky skupiny, ktoré sa vyskytujú viac ako raz sú rovnaké alebo rôzne, to znamená, že sú od seba nezávislé.

Osobitne sa vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca I, kde má aspoň jeden zo symbolov hore uvedený výhodný význam. Niektoré výhodné skupiny zlúčenín podľa vynálezu je možné označiť čiastkovými všeobecnými vzorcami Ia až Ie, ktoré spadajú pod všeobecný vzorec I a osobitne necharakterizované symboly majú pri všeobecnom vzorci I uvedený význam, pričom znamená v čiastkovom všeobecnom vzorci

Ia  $R^1$  a  $R^2$  od seba nezávisle skupinu  $OR^6$ ;

Ib  $R^1$  a  $R^2$  od seba nezávisle skupinu  $OR^6$  a  $R^6$  skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 7 atómami uhlíka;

Ic  $R^1$  a  $R^2$  od seba nezávisle skupinu  $OR^6$ ,  $R^6$  skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 7 atómami uhlíka,

- A skupinu fenylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú alebo 4- alebo 5-pyrimidylovú a
- R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> od seba nezávisle skupinu R<sup>6</sup>, atóm vodíka alebo chlóru, skupinu trifluórmetylovú alebo OR<sup>6</sup>;
- Id R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> od seba nezávisle skupinu OR<sup>6</sup>,
- R<sup>6</sup> skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 7 atómami uhlíka,
- A skupinu fenylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú alebo 4- alebo 5-pyrimidylovú a
- R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> od seba nezávisle atóm vodíka, chlóru alebo fluóru, skupinu trifluórmetylovú alebo OR<sup>6</sup> a
- R<sup>5</sup> atóm vodíka alebo skupinu metylovú;
- Ie R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> od seba nezávisle skupinu OR<sup>6</sup>,
- R<sup>6</sup> skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 7 atómami uhlíka,
- A skupinu fenylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú alebo 4- alebo 5-pyrimidylovú a
- R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> od seba nezávisle atóm vodíka, chlóru alebo fluóru, skupinu trifluórmetylovú alebo OR<sup>6</sup> a
- R<sup>5</sup> skupinu metylovú.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

Východiskové látky sa môžu prípadne vytvárať in situ, to znamená že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I. Je však tiež možné vykonávať reakciu po stupňoch.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu s výhodou pripravovať reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II so zlúčeninami všeobecného vzorca III.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca II a všeobecného vzorca III sú známe (napríklad z amerického patentového spisu číslo US 3 905801). Pokiaľ nie sú známe, môžu sa pripravovať známymi spôsobmi.

Reakcia zlúčenín všeobecného vzorca II so zlúčeninami všeobecného vzorca III sa uskutočňuje v prítomnosti alebo v neprítomnosti s výhodou inertného rozpúšťadla pri teplote v rozmedzí približne  $-20$  až približne  $150^{\circ}\text{C}$ , s výhodou pri teplote v rozmedzí približne  $20$  až približne  $100^{\circ}\text{C}$ .

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetra-chlórmétán, chloroform alebo dichlórmétán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán; glykolétery ako etylénglykolmonoetyléter alebo etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); nitrozlúčeniny ako nitrométán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Pri reakcii zlúčenín všeobecného vzorca II so zlúčeninami všeobecného vzorca III je možné používať dehydratačné činidlá

dobře známe při podobných reakcích karbonylových zlúčenín s aminozlúčeninami na posunutie reakčnej rovnováhy v smere žiadaných produktov. Napríklad je možné používať silikagél, molekulárne sito, hygroskopické soli, rozpúšťadlá alebo kyseliny. Vytvárajúca sa voda pri týchto reakciách sa môže tiež odstraňovať z reakčnej zmesi známymi spôsobmi, napríklad odparovaním alebo použitím separátorov vody. Reakčná rovnováha sa tiež môže posunovať použitím rozpúšťadiel, v ktorých sa rozpúšťajú východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca II a III nie však zlúčeniny všeobecného vzorca I, takže sa vytváraný produkt odstraňuje z rovnovážneho stavu.

Hodnota pH, nutná na reakciu, sa môže nastavovať podľa hodnôt pH volených pre podobné reakcie karbonylových zlúčenín s aminozlúčeninami. Vhodnou pridávanou kyselinou je s výhodou kyselina karboxylová, najmä kyselina octová.

Zásada všeobecného vzorca I sa môže kyselinou meniť na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, a následným odparením rozpúšťadla. Na túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina orto-fosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtne alebo niekoľkosýtne karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová

kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo čistenie zlúčenín všeobecného vzorca I.

Na druhej strane sa prípadne voľné zásady všeobecného vzorca I môžu uvoľňovať zo svojich solí pri použití zásad (napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný alebo uhličitan draselný).

Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov ako liečiv.

Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov ako inhibítorov fosfodiesterázy IV.

Vynález sa tiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu farmaceutických prostriedkov, najmä nechemickou cestou. Za týmto účelom sa môžu meniť na vhodnú dávkovaciu formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným excipientom alebo adjuvansom a prípadne v zmesi s jednou alebo s niekoľkými inými účinnými látkami.

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo sovláty.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glycerín-triacetát, želatína, uhlohydráty, ako

laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Na orálne použitie sa hodia predovšetkým tablety, pilulky, potiahnuté tablety, kapsuly, prášky, granuly, sirupy, šťavy alebo kvapky, na rektálne použitie čapíky, na parenterálne použitie roztoky, predovšetkým olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo prášky. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú mazadlá, konzervačné činidlá, stabilizačné činidlá a/alebo namáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov na ošetrovanie chorôb, ktoré sa môžu ovplyvňovať zvýšením hladiny cykloadenozínmonofosfátu, čím sa dosahuje inhibícia alebo prevencia zápalov a svalová relaxácia. Osobitne sa inhibítory PDE IV podľa vynálezu môžu používať pri ošetrovaní alergických ochorení, astmy, chronickej bronchitídy, atopickej dermatitídy, psoriázy a iných kožných ochorení, zápalových ochorení, autoimunitných ochorení napríklad reumatoidnej artritídy, roztrúsenej sklerózy, Crohnovej choroby, diabetes mellitus, vredovitej kolitídy, osteoporózy, odhojovania transplantátov, zoslabnutia, nádorového rastu a nádorových metastáz, sepsy, porúch pamäti, aterosklerózy a AIDS.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla podávajú v dávkach zodpovedajúcich rolipramu, a to približne 1 až 500 mg, predovšetkým v množstve 5 až 100 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je s výhodou približne 0,02 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisí od najrôznejších faktorov,

napríklad od účinnosti určitej použitej zlúčeniny, od veku, telesnej hmotnosti, všeobecného zdravotného stavu, pohlavia, stravy, od okamihu a cesty podania, od rýchlosti vylučovania, od kombinácie liečiv a od závažnosti určitého ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Vynález bližšie objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú, nasledujúce príklady praktického uskutočnenia.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Príklad I

Pôsobenie inhibítorov PDE-IV všeobecného vzorca I na proliferáciu T-buniek

Mononukleárne bunky periférnej krvi (PBMC) sa izolujú z krvi zdravých darcov spôsobom Lymphoprep gradientu. Kultivuje sa 5 dní 200 000 PBMC/jamku pri teplote 37°C a v prostredí s 10 % oxidu uhličitého na mikrotitračnej doštičke s 96 jamkami s plochým dnom v kultivačnom prostredí RPMI1640 s 5 % teplom deaktivovaného ľudského séra (AB pool). T-bunky v príprave PBMC sa stimulujú selektívne proti CD3 monoklonálnou protilátkou. V každom prípade sa pripraví tri šarže kultúr, vrátane kontrolnej skupiny, ktorá nie je spracovaná. Inhibítory PDE IV všeobecného vzorca I sa rozpustia v DMSO na koncentráciu  $10^{-2}$  M a zriedia sa kultivačným prostredím. Do kontrolných kultúr sa pridá DMSO zodpovedajúcej koncentrácii inhibítora. Osemnásť dní pred koncom testu sa do kultúr pridá  $^3\text{H}$ -tymidín. Začlenenie rádioaktivity do buniek sa mieri v beta počítacom. Údaje z posledných najmenej troch nezávislých testov sa vrátajú ako percentuálne inhibície kontroly (priemer  $\pm$  štandardná odchýlka) bez inhibítora. Z týchto údajov sa stanovujú hodnoty  $\text{IC}_{50}$ .

#### Výsledky:

Inhibitory PDE IV všeobecného vzorca I spôsobujú významnú redukciu proliferácie T-buniek.

#### Príklad II

Pôsobenie inhibítorov PDE IV všeobecného vzorca I na produkciu cytokinov v monocytických bunkách ľudskej periférnej krvi

Periferálne mononukleárne krvné bunky (PBMC) sa izolujú z krvi zdravých darcov spôsobom Lymphoprep gradientu 200 000 PBMC/jamku a kultivujú sa pri teplote 37°C v prostredí s 10 % oxidu uhličitého na mikrotitračných doštičkách s 96 jamkami s plochým dnom v kultivačnom prostredí RPMI 1640 s 5 % tepelne deaktivovaného ľudského séra (AB pool). V každom prípade sa pripraví tri šarže kultúr, vrátane kontrolnej skupiny. Pripraví sa  $10^{-2}$  M roztoky inhibítorov PDE IV všeobecného vzorca I v dimetylsulfoxide a zriedia sa kultivačným prostredím. Do kontrolných kultúr sa pridajú koncentrácie dimetylsulfoxidu zodpovedajúce koncentrácii inhibítora. Relevantný cytokin sa stimuluje. Zhromaždia sa supernatanty kultúry z troch nezávislých testov a mieri sa aktivita cytokinov v supernatante pri použití obchodne dostupnej súpravy (kitu) ELISA. Údaje sa vyrátajú ako percentá inhibítora/stimulácia kontrolnej skupiny bez zlúčeniny a zodpovedajúce hodnoty  $IC_{50}$  alebo  $EC_{50}$  sa stanoví pre prípad stimulácie.

#### Výsledok:

Inhibitory PDE IV všeobecného vzorca I spôsobujú významne znížené uvoľňovanie IL-2, IFN-gama, TNF- $\alpha$  a IL-12.

#### Príklad III

Pôsobenie inhibítorov PDE IV všeobecného vzorca I na pokusnú infarktízáciu myokardu potkanov

Pri potkanoch spôsobuje zlúčenina 5 významné, od dávky závislé, až 38% zmenšenie veľkosti infarktu po intra-peritoneálnom podaní 1,3 alebo 10 mg/kg 1 hodinu pred vratným uzatvorením ľavej koronárnej tepny. V súhlase s touto ochranou sa pozoruje zníženie koncentrácie TNF- $\alpha$  v plazme, merané spôsobom ELISA.

#### Príklad IV

Pôsobenie inhibítorov PDE IV všeobecného vzorca I na pokusnú infarktizáciu myokardu králikov

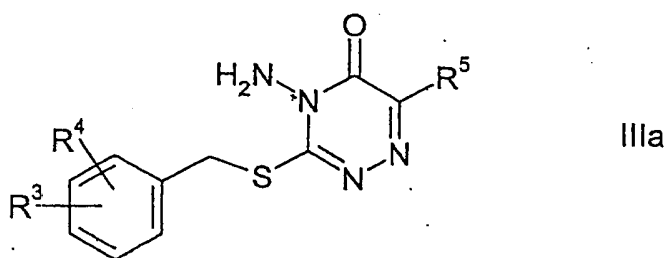
Anestetizovaným králikom sa uzatvorí koronárna tepna (bočné rameno Ramus circumflexus ľavej koronárnej tepny) na 30 minút a následne sa vykoná reperfúzia počas 120 minút. Zistilo sa, že pri tomto teste má inhibícia PDE IV kardioprotektívny účinok. V porovnaní s podaním placeba spôsobujú inhibítory PDE IV všeobecného vzorca I, podané pred uzatvorením koronárnej tepny, zmenšenie infarktu. Ohrozené oblasti boli porovnateľné vo verum a placebo skupinách. Kardioprotektívne pôsobenie je možné prisúdiť nepriaznivým hemodynamickým javom, pretože srdcový tep a hlavný tepnový tlak zostávajú konštantné počas uskutočnenia testu.

Teploty sú tu vždy udávané v °C. Výrazom "obvyklé spracovanie" sa rozumie, že sa v prípade nutnosti pridá voda, hodnota pH sa nastaví podľa potreby na 2 a 10 v závislosti od konštitúcie konečného produktu, zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, fázy sa oddelia, organická fáza sa suší síranom sodným a odparí sa a produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli a/alebo kryštalizáciou. Výrazy orto (o), meta (m), para (p) sa vzťahujú k polohe skupiny -CH<sub>2</sub>S- alebo -CHN- v kruhu.

Príklad 1

Suspenduje sa 0,272 g 4-amino-3-merkapto-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-onu (ktorý sa môže pripraviť spôsobom, ktorý opísal A. Dornow, H. Menzel, P. Max, Chem. Ber. 97, str. 2173, 1964) v 0,86 ml 2N roztoku hydroxidu sodného vo vode. Prikvapká sa roztok 0,218 g benzylchloridu v etanole a zmes sa udržuje 30 minút na teplote 80°C. Výsledná zrazenina sa odfiltruje za odsávania, čím sa získa 4-amino-3-benzylsulfanyl-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-on.

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca IIIa pri použití zodpovedajúcich prekurzorov:



	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
(2)	o-F	H	CH <sub>3</sub>
(3)	m-F	H	CH <sub>3</sub>
(4)	p-F	H	CH <sub>3</sub>
(5)	o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(6)	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(7)	p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(8)	o-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(9)	m-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(10)	p-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(11)	m-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(12)	p-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(13)	o-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(14)	m-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(15)	p-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(16)	o-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(17)	m-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>

(18)	p-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(19)	o-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(20)	m-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(21)	o-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(22)	m-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(23)	p-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(24)	m-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(25)	p-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(26)	o-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(27)	m-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(28)	p-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(29)	o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(30)	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(31)	p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(32)	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(33)	p-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(34)	o-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(35)	m-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(36)	p-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(37)	o-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(38)	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(39)	p-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(40)	o-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(41)	m-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(42)	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(43)	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(44)	p-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(45)	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(46)	p-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(47)	o-OH	H	CH <sub>3</sub>
(48)	m-OH	H	CH <sub>3</sub>
(49)	p-OH	H	CH <sub>3</sub>
(50)	o-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(51)	m-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(52)	p-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(53)	m-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>

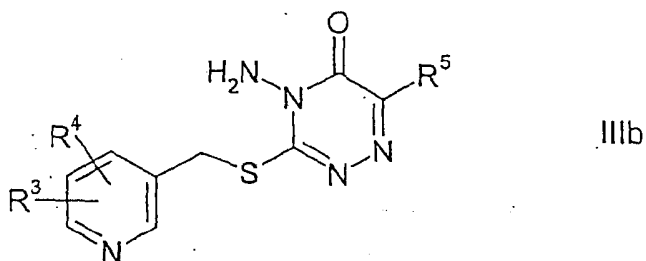
(54)	p-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(55)	o-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(56)	m-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(57)	p-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(58)	o-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(59)	m-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(60)	p-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(61)	o-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(62)	m-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(63)	o-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(64)	m-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(65)	p-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(66)	m-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(67)	p-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(68)	o-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(69)	m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(70)	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(71)	o-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(72)	m-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(73)	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(74)	m-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(75)	p-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(76)	o-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(77)	m-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(78)	p-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(79)	o-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(80)	m-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(81)	p-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(82)	o-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(83)	m-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(84)	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(85)	m-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(86)	p-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(87)	m-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(88)	p-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(89)	o-F	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

(90)	m-F	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(91)	p-F	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(92)	o-Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(93)	m-Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(94)	p-Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(95)	o-Cl	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(96)	m-Cl	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(97)	p-Cl	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(98)	m-Cl	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(99)	p-Cl	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(100)	o-Cl	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(101)	m-Cl	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(102)	p-Cl	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(103)	o-Cl	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(104)	m-Cl	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(105)	p-Cl	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(106)	o-Cl	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(107)	m-Cl	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(108)	o-F	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(109)	m-F	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(110)	p-F	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(111)	m-F	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(112)	p-F	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(113)	o-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(114)	m-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(115)	p-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(116)	o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(117)	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(118)	p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(119)	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(120)	p-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(121)	o-OCH <sub>3</sub>	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(122)	m-OCH <sub>3</sub>	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(123)	p-OCH <sub>3</sub>	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(124)	o-OCH <sub>3</sub>	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(125)	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

(126)	p-OCH <sub>3</sub>	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(127)	o-OCH <sub>3</sub>	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(128)	m-OCH <sub>3</sub>	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(129)	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(130)	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(131)	p-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(132)	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(133)	p-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(134)	o-OH	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(135)	m-OH	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(136)	p-OH	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(137)	o-OH	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(138)	m-OH	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(139)	p-OH	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(140)	m-OH	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(141)	p-OH	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(142)	o-OH	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(143)	m-OH	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(144)	p-OH	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(145)	o-OH	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(146)	m-OH	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(147)	p-OH	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(148)	o-OH	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(149)	m-OH	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(150)	o-OH	o-OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(151)	m-OH	o-OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(152)	p-OH	o-OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(153)	m-OH	m-OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(154)	p-OH	m-OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(155)	o-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(156)	m-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(157)	p-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(158)	o-CH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(159)	m-CH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(160)	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(161)	m-CH <sub>3</sub>	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

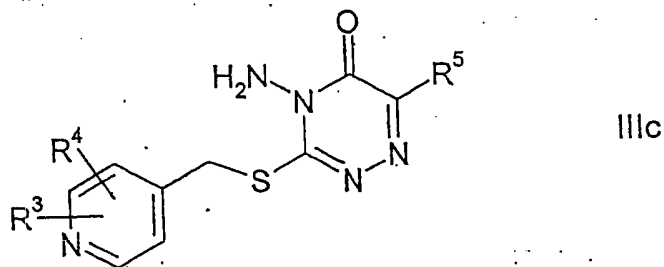
(162)	p-CH <sub>3</sub>	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(163)	o-CH <sub>3</sub>	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(164)	m-CH <sub>3</sub>	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(165)	p-CH <sub>3</sub>	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(166)	o-CH <sub>3</sub>	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(167)	m-CH <sub>3</sub>	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(168)	p-CH <sub>3</sub>	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(169)	o-CH <sub>3</sub>	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(170)	m-CH <sub>3</sub>	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(171)	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(172)	m-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(173)	p-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(174)	m-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(175)	p-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca IIIb pri použití zodpovedajúcich prekursorov:



	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
(176)	o-F	H	CH <sub>3</sub>
(177)	m-F	H	CH <sub>3</sub>
(178)	p-F	H	CH <sub>3</sub>
(179)	o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(180)	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(181)	p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(182)	H	H	CH <sub>3</sub>
(183)	o-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(184)	m-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(185)	p-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca IIIc pri použití zodpovedajúcich prekursorov:

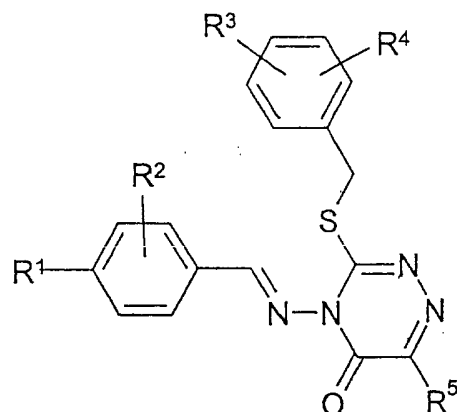


	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
(186)	o-F	H	CH <sub>3</sub>
(187)	m-F	H	CH <sub>3</sub>
(188)	o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(189)	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(190)	H	H	CH <sub>3</sub>
(191)	o-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(192)	m-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>

#### Príklad 193

Pridá sa 0,054 g 3-etoxy-4-metoxybenzaldehydu a 0,017 ml kyseliny octovej do roztoku 0,080 g 4-amino-3-(2-fluórbenzylsulfanyl)-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-onu v 4 ml etanolu a zmes sa mieša pri teplote 65°C. Získaná zrazenina sa odfiltruje za odsávania, čím sa získa 4-[(3-etoxy-4-metoxybenzylidén)-amino]-3-(2-fluórbenzylsulfanyl)-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-on.

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ia pri použití zodpovedajúcich východiskových zlúčenín:



1a

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
(194)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
(195)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	H	CH <sub>3</sub> (t. t. 157°C)
(196)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(197)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(198)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-F	H	CH <sub>3</sub> (t. t. 155°C)
(199)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-F	H	CH <sub>3</sub>
(200)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-F	H	CH <sub>3</sub>
(201)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(202)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(203)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(204)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(205)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(206)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	o-F	CH <sub>3</sub> (t. t. 234°C)
(207)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(208)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(209)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(210)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(211)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(212)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(213)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(214)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(215)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(216)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(217)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(218)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(219)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>

(220)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(221)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(222)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(223)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(224)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(225)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(226)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(227)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(228)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(229)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(230)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(231)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(232)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(233)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(234)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(235)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(236)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(237)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(238)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(239)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(240)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	H	CH <sub>3</sub>
(241)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	H	CH <sub>3</sub>
(242)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	H	CH <sub>3</sub>
(243)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(244)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(245)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(246)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(247)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(248)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(249)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(250)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(251)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(252)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(253)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(254)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(255)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	p-F	CH <sub>3</sub>

(256)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(257)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(258)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(259)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(260)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(261)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(262)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(263)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(264)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(265)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(266)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(267)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(268)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(269)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(270)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(271)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(272)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(273)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(274)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(275)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(276)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(277)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(278)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(279)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(280)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(281)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(282)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
(283)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(284)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(285)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(286)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(287)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(288)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(289)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(290)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(291)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>

(292)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(293)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(294)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(295)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(296)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(297)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(298)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(299)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(300)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(301)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(302)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(303)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(304)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(305)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(306)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(307)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(308)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(309)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(310)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(311)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(312)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(313)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(314)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(315)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(316)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(317)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(318)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(319)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(320)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(321)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(322)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(323)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(324)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(325)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	H	CH <sub>3</sub>
(326)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	H	CH <sub>3</sub>
(327)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	H	CH <sub>3</sub>

(328)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(329)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(330)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(331)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(332)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(333)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(334)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(335)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(336)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(337)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(338)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(339)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(340)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(341)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(342)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(343)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(344)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(345)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(346)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(347)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(348)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(349)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(350)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(351)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(352)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(353)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(354)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(355)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(356)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(357)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(358)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(359)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(360)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(361)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(362)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(363)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

(364)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(365)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(366)	OCH <sub>3</sub>	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(367)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
(368)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(369)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(370)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(371)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(372)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(373)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(374)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(375)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(376)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(377)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(378)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(379)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(380)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(381)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(382)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(383)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(384)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(385)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(386)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(387)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(388)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(389)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(390)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(391)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(392)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(393)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(394)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(395)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(396)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(397)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(398)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(399)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>

(400)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(401)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(402)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(403)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(404)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(405)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(406)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(407)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(408)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(409)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(410)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OH	H	CH <sub>3</sub>
(411)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OH	H	CH <sub>3</sub>
(412)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OH	H	CH <sub>3</sub>
(413)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(414)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(415)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(416)	OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(417)	OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	p-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(418)	OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(419)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(420)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(421)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(422)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(423)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(424)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(425)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(426)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(427)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(428)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(429)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(430)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(431)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(432)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(433)	OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(434)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(435)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>

(436)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(437)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(438)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(439)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(440)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(441)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(442)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(443)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(444)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(445)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(446)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(447)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(448)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(449)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(450)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(451)	OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	p-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(452)	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>
(453)	OCH <sub>3</sub>	H	o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(454)	OCH <sub>3</sub>	H	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(455)	OCH <sub>3</sub>	H	p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(456)	OCH <sub>3</sub>	H	o-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(457)	OCH <sub>3</sub>	H	m-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(458)	OCH <sub>3</sub>	H	p-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(459)	OCH <sub>3</sub>	H	m-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(460)	OCH <sub>3</sub>	H	p-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(461)	OCH <sub>3</sub>	H	o-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(462)	OCH <sub>3</sub>	H	m-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(463)	OCH <sub>3</sub>	H	p-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(464)	OCH <sub>3</sub>	H	o-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(465)	OCH <sub>3</sub>	H	m-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(466)	OCH <sub>3</sub>	H	p-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(467)	OCH <sub>3</sub>	H	o-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(468)	OCH <sub>3</sub>	H	m-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(469)	OCH <sub>3</sub>	H	o-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(470)	OCH <sub>3</sub>	H	m-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(471)	OCH <sub>3</sub>	H	p-F	o-F	CH <sub>3</sub>

(472)	OCH <sub>3</sub>	H	m-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(473)	OCH <sub>3</sub>	H	p-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(474)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(475)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(476)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(477)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(478)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(479)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(480)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(481)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(482)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(483)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(484)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(485)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(486)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(487)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(488)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(489)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(490)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(491)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(492)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(493)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(494)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(495)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OH	H	CH <sub>3</sub>
(496)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OH	H	CH <sub>3</sub>
(497)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OH	H	CH <sub>3</sub>
(498)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(499)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(500)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(501)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(502)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(503)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(504)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(505)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(506)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(507)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OH	m-F	CH <sub>3</sub>

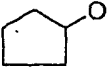
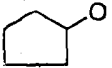

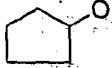

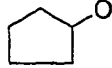

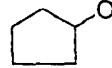
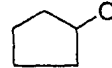
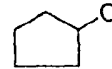
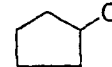
(508)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(509)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(510)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(511)	OCH <sub>3</sub>	H	o-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(512)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(513)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(514)	OCH <sub>3</sub>	H	m-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(515)	OCH <sub>3</sub>	H	p-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(516)	OCH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(517)	OCH <sub>3</sub>	H	m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(518)	OCH <sub>3</sub>	H	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(519)	OCH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(520)	OCH <sub>3</sub>	H	m-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(521)	OCH <sub>3</sub>	H	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(522)	OCH <sub>3</sub>	H	m-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(523)	OCH <sub>3</sub>	H	p-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(524)	OCH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(525)	OCH <sub>3</sub>	H	m-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(526)	OCH <sub>3</sub>	H	p-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(527)	OCH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(528)	OCH <sub>3</sub>	H	m-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(529)	OCH <sub>3</sub>	H	p-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(530)	OCH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(531)	OCH <sub>3</sub>	H	m-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(532)	OCH <sub>3</sub>	H	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(533)	OCH <sub>3</sub>	H	m-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(534)	OCH <sub>3</sub>	H	p-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(535)	OCH <sub>3</sub>	H	m-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(536)	OCH <sub>3</sub>	H	p-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(537)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	H	H	CH <sub>3</sub>
(538)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(539)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(540)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(541)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(542)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(543)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>

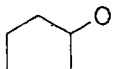
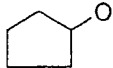
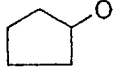
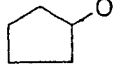
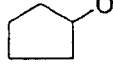
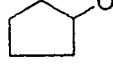
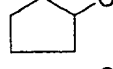
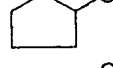
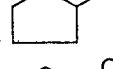
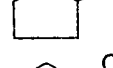


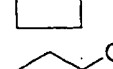
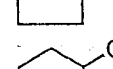
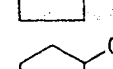
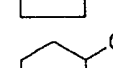
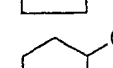
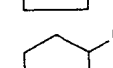

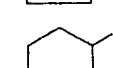
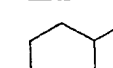
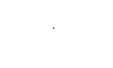
(544)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(545)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(546)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(547)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(548)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(549)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(550)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(551)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(552)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(553)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(554)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(555)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(556)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(557)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(558)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(559)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(560)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(561)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(562)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(563)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(564)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(565)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(566)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(567)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(568)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(569)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(570)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(571)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(572)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(573)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(574)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(575)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(576)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(577)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(578)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(579)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

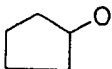
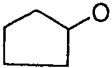
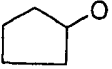
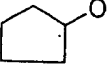
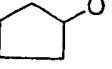
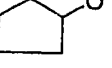
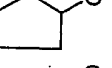
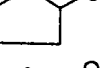
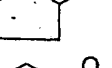
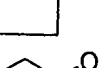
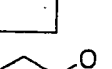
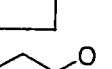
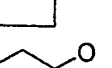
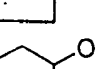
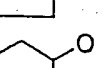
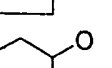
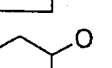
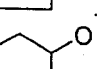
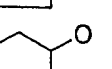
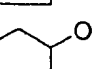
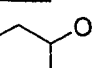

703

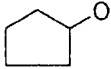
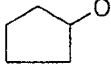
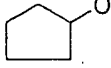
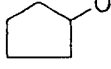
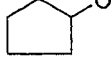
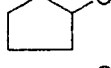
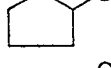
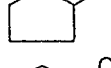
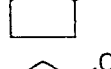

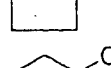
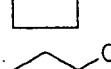
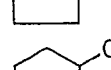
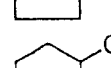
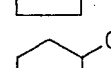
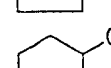
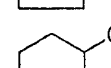
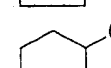




(580)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OH	H	CH <sub>3</sub>
(581)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OH	H	CH <sub>3</sub>
(582)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OH	H	CH <sub>3</sub>
(583)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(584)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(585)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(586)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(587)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(588)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(589)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(590)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(591)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(592)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(593)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(594)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(595)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(596)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(597)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(598)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(599)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(600)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(601)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(602)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(603)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(604)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(605)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(606)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(607)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(608)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(609)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(610)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(611)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(612)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(613)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(614)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(615)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>

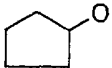
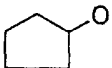
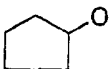
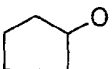
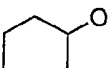
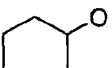
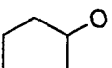
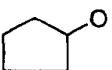
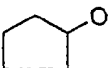
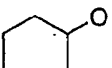
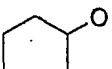
(616)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(617)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(618)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(619)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(620)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	m-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(621)	OCH <sub>3</sub>	o-Cl	p-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(622)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(623)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(624)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(625)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(626)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(627)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(628)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(629)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(630)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(631)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(632)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(633)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(634)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(635)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(636)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(637)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(638)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	p-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(639)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-F	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(640)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-F	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(641)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-F	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(642)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-F	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(643)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-F	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(644)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(645)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(646)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(647)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(648)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(649)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(650)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(651)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

(652)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(653)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(654)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	o-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(655)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(656)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	m-F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(657)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H
(658)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	H	H
(659)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	H	H
(660)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	H	H
(661)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	o-Cl	H
(662)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	o-Cl	H
(663)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	o-Cl	H
(664)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	m-Cl	H
(665)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	m-Cl	H
(666)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	o-F	H
(667)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	o-F	H
(668)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	o-F	H
(669)	OCH <sub>3</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>
(670)	OCH <sub>3</sub>		o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(671)	OCH <sub>3</sub>		m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(672)	OCH <sub>3</sub>		p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(673)	OCH <sub>3</sub>		o-F	H	CH <sub>3</sub> (b.p. 155°C)
(674)	OCH <sub>3</sub>		m-F	H	CH <sub>3</sub>
(675)	OCH <sub>3</sub>		p-F	H	CH <sub>3</sub>
(676)	OCH <sub>3</sub>		o-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(677)	OCH <sub>3</sub>		m-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(678)	OCH <sub>3</sub>		p-Cl	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(679)	OCH <sub>3</sub>		m-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>

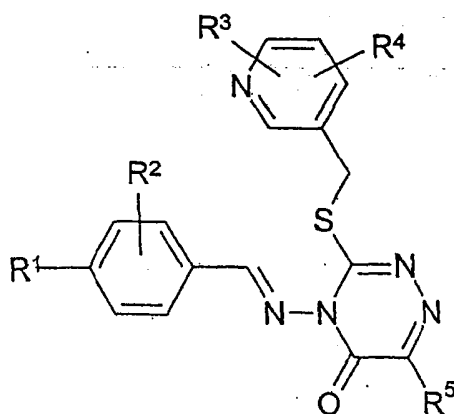
(680)	OCH <sub>3</sub>		p-Cl	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(681)	OCH <sub>3</sub>		o-Cl	o-F	CH <sub>3</sub> (t. t. 180°C)
(682)	OCH <sub>3</sub>		m-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(683)	OCH <sub>3</sub>		p-Cl	o-F	CH <sub>3</sub>
(684)	OCH <sub>3</sub>		o-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(685)	OCH <sub>3</sub>		m-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(686)	OCH <sub>3</sub>		p-Cl	m-F	CH <sub>3</sub>
(687)	OCH <sub>3</sub>		o-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(688)	OCH <sub>3</sub>		m-Cl	p-F	CH <sub>3</sub>
(689)	OCH <sub>3</sub>		o-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(690)	OCH <sub>3</sub>		m-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(691)	OCH <sub>3</sub>		p-F	o-F	CH <sub>3</sub>
(692)	OCH <sub>3</sub>		m-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(693)	OCH <sub>3</sub>		p-F	m-F	CH <sub>3</sub>
(694)	OCH <sub>3</sub>		o-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(695)	OCH <sub>3</sub>		m-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(696)	OCH <sub>3</sub>		p-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(697)	OCH <sub>3</sub>		o-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(698)	OCH <sub>3</sub>		m-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(699)	OCH <sub>3</sub>		p-OCH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(700)	OCH <sub>3</sub>		m-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(701)	OCH <sub>3</sub>		p-OCH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>

(702)	OCH <sub>3</sub>		o-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(703)	OCH <sub>3</sub>		m-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(704)	OCH <sub>3</sub>		p-OCH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(705)	OCH <sub>3</sub>		o-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(706)	OCH <sub>3</sub>		m-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(707)	OCH <sub>3</sub>		p-OCH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(708)	OCH <sub>3</sub>		o-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(709)	OCH <sub>3</sub>		m-OCH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(710)	OCH <sub>3</sub>		o-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(711)	OCH <sub>3</sub>		m-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(712)	OCH <sub>3</sub>		p-OCH <sub>3</sub>	o-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(713)	OCH <sub>3</sub>		m-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(714)	OCH <sub>3</sub>		p-OCH <sub>3</sub>	m-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(715)	OCH <sub>3</sub>		o-OH	H	CH <sub>3</sub>
(716)	OCH <sub>3</sub>		m-OH	H	CH <sub>3</sub>
(717)	OCH <sub>3</sub>		p-OH	H	CH <sub>3</sub>
(718)	OCH <sub>3</sub>		o-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(719)	OCH <sub>3</sub>		m-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(720)	OCH <sub>3</sub>		p-OH	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(721)	OCH <sub>3</sub>		m-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(722)	OCH <sub>3</sub>		p-OH	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(723)	OCH <sub>3</sub>		o-OH	o-F	CH <sub>3</sub>

(724)	OCH <sub>3</sub>		m-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(725)	OCH <sub>3</sub>		p-OH	o-F	CH <sub>3</sub>
(726)	OCH <sub>3</sub>		o-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(727)	OCH <sub>3</sub>		m-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(728)	OCH <sub>3</sub>		p-OH	m-F	CH <sub>3</sub>
(729)	OCH <sub>3</sub>		o-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(730)	OCH <sub>3</sub>		m-OH	p-F	CH <sub>3</sub>
(731)	OCH <sub>3</sub>		o-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(732)	OCH <sub>3</sub>		m-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(733)	OCH <sub>3</sub>		p-OH	o-OH	CH <sub>3</sub>
(734)	OCH <sub>3</sub>		m-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(735)	OCH <sub>3</sub>		p-OH	m-OH	CH <sub>3</sub>
(736)	OCH <sub>3</sub>		o-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(737)	OCH <sub>3</sub>		m-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(738)	OCH <sub>3</sub>		p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
(739)	OCH <sub>3</sub>		o-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(740)	OCH <sub>3</sub>		m-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(741)	OCH <sub>3</sub>		p-CH <sub>3</sub>	o-Cl	CH <sub>3</sub>
(742)	OCH <sub>3</sub>		m-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(743)	OCH <sub>3</sub>		p-CH <sub>3</sub>	m-Cl	CH <sub>3</sub>
(744)	OCH <sub>3</sub>		o-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(745)	OCH <sub>3</sub>		m-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>








(746)	OCH <sub>3</sub>		p-CH <sub>3</sub>	o-F	CH <sub>3</sub>
(747)	OCH <sub>3</sub>		o-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(748)	OCH <sub>3</sub>		m-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(749)	OCH <sub>3</sub>		p-CH <sub>3</sub>	m-F	CH <sub>3</sub>
(750)	OCH <sub>3</sub>		o-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(751)	OCH <sub>3</sub>		m-CH <sub>3</sub>	p-F	CH <sub>3</sub>
(752)	OCH <sub>3</sub>		o-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(753)	OCH <sub>3</sub>		m-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(754)	OCH <sub>3</sub>		p-CH <sub>3</sub>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(755)	OCH <sub>3</sub>		m-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(756)	OCH <sub>3</sub>		p-CH <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ib pri použití zodpovedajúcich východiskových zlúčenín:

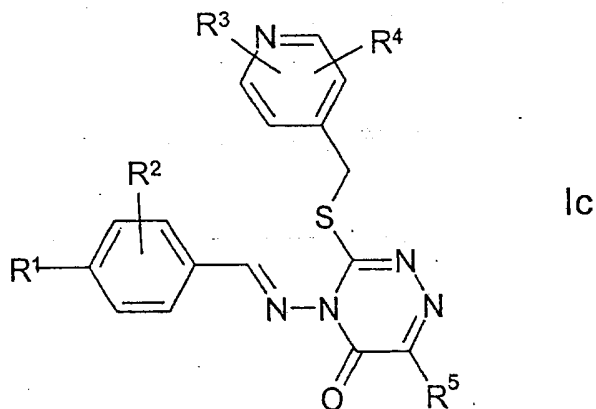


Ib

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
(757)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> (t.t., 220°C)
(758)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	H	CH <sub>3</sub>

(759)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(760)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(761)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-F	H	CH <sub>3</sub>
(762)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-F	H	CH <sub>3</sub>
(763)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-F	H	CH <sub>3</sub>
(764)	OCH <sub>3</sub>		H	H	CH <sub>3</sub> (f. t. 169°C)
(765)	OCH <sub>3</sub>		o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(766)	OCH <sub>3</sub>		m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(767)	OCH <sub>3</sub>		p-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(768)	OCH <sub>3</sub>		o-F	H	CH <sub>3</sub>
(769)	OCH <sub>3</sub>		m-F	H	CH <sub>3</sub>
(770)	OCH <sub>3</sub>		p-F	H	CH <sub>3</sub>

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca Ic pri použití zodpovedajúcich východiskových zlúčenín:



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
(771)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
(772)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(773)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-Cl	H	CH <sub>3</sub>
(774)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o-F	H	CH <sub>3</sub>
(775)	OCH <sub>3</sub>	m-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m-F	H	CH <sub>3</sub>

Nasledujúce príklady objasňujú farmaceutické prostriedky:

Príklad A

Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu v 3 l dvakrát destilovanej vody sa nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa prefiltruje a plní sa do injekčných ampuliek, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a ampulky sa sterilne utvoria. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B

Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do formičiek a nechá sa vychladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C

Roztok

Prípraví sa roztok 1 g účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok je možné používať vo forme očných kvapiek.

Príklad D

Masť

500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I sa zmieša s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E

Tablety

Zo zmesi 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa obvyklým spôsobom vylisujú tablety, tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad F

Potiahnuté tablety

Obdobne ako podľa príkladu E sa vylisujú tablety, ktoré sa potom obvyklým spôsobom potiahnú povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G

Kapsuly

Znáмым spôsobom sa plnia 2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I do kapsúl z tvrdej želatíny tak, že každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad H

Ampuly

Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I v 60 l dvakrát destilovanej vody sa sterilne prefiltruje a plní sa do ampúl, lyofilizuje sa za sterilných podmienok sa ampuly sterilne uzatvoria. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad I  
Inhalačný spraj

Rozpustí sa 14 g účinnej látky všeobecného vzorca I v 10 l izotonického roztoku chloridu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob na striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každé vstříeknutie (približne 0,1 ml) zodpovedá dávke približne 0,14 mg.

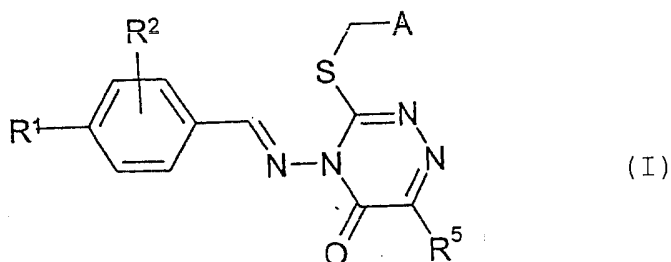
Priemyselná využiteľnosť

Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazin-5-onu, majúci PDE IV-inhibičné a TNF-antagonistické pôsobenie, je vhodný na výrobu liečiv na ošetrovanie ochorení srdca a alergií.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

FF 24-24

1. Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-  
-1,2,3-triazin-5-onu všeobecného vzorca I



kde znamená

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, Hal alebo spolu dohromady skupinu -O-CH<sub>2</sub>-O-,

A skupinou R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> substituovanú skupinu fenylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú, 4- alebo 5-pyrimidylovú, 3- alebo 4-pyridazylovú alebo 2- alebo 3-pyrazinylovú,

R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, Hal alebo spolu dohromady skupinu -O-CH<sub>2</sub>-O-,

R<sup>5</sup> atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka,

R<sup>6</sup> skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným až piatimi atómami fluóru a/alebo chlóru,

cykloalkylovú s 3 až 7 atómami uhlíka, alkylén-  
cykloalkylovú s 5 až 10 atómami uhlíka alebo alkeny-  
lovú s 2 až 8 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu

a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty.

2. Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-  
-1,2,3-triazin-5-onu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde  
znamená R<sup>5</sup> skupinu metylovú.

3. Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-  
-1,2,3-triazin-5-onu podľa nároku 1 a 2 všeobecného vzorca I,  
kde znamená R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> od seba nezávisle skupinu OR<sup>6</sup>.

4. Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-  
-1,2,3-triazin-5-onu podľa nároku 1 až 3 všeobecného vzorca I,  
kde znamená R<sup>6</sup> skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka alebo  
cykloalkylovú s 3 až 7 atómami uhlíka.

5. Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-  
-1,2,3-triazin-5-onu podľa nároku 1 až 4 všeobecného vzorca I,  
kde znamená A skupinu fenylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú  
alebo 4- alebo 5-pyrimidylovú a R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> od seba nezávisle  
skupinu R<sup>6</sup>, atóm vodíka, chlóru alebo fluóru, skupinu tri-  
fluórmetylovú alebo OR<sup>6</sup>.

6. Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-  
-1,2,3-triazin-5-onu podľa nároku 1 volený zo súboru  
zahŕňajúceho zlúčeniny (a) až (h)

(a) 4-[(3-etoxy-4-metoxybenzylidén) amino]-3-(benzylsulfanyl)-  
-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-on,

(b) 4-[(3-etoxy-4-metoxybenzylidén) amino]-3-(2-fluórbenzylsulfanyl)-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-on,

(c) 4-[(3-etoxy-4-metoxybenzylidén) amino]-3-(2-chlór-6-fluórbenzylsulfanyl)-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-on,

(d) 4-[(3-etoxy-4-metoxybenzylidén) amino]-6-metyl-3-(pyridin-3-ylmetylsulfanyl)-4H-1,2,4-triazin-5-on,

(e) 4-[(3-cyklopentyloxy-4-metoxybenzylidén) amino]-3-(benzylsulfanyl)-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-on,

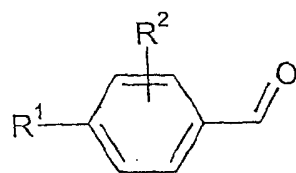
(f) 4-[(3-cyklopentyloxy-4-metoxybenzylidén) amino]-3-(2-fluórbenzylsulfanyl)-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-on,

(g) 4-[(3-cyklopentyloxy-4-metoxybenzylidén) amino]-3-(2-chlór-6-fluórbenzylsulfanyl)-6-metyl-4H-1,2,4-triazin-5-on,

(h) 4-[(3-cyklopentyloxy-4-metoxybenzylidén) amino]-6-metyl-3-(pyridin-3-ylmetylsulfanyl)-4H-1,2,4-triazin-5-on

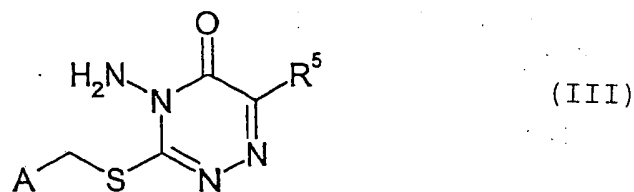
a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

7. Spôsob prípravy derivátov 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazin-5-onu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a ich solí a solvátov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa necháva reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



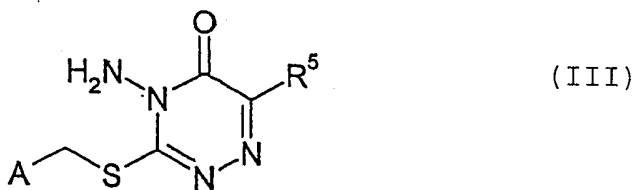
(II)

kde  $R^1$  a  $R^2$  majú v nároku 1 uvedený význam, so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde A a  $R^5$  majú v nároku 1 uvedený význam a získaná zásaditá zlúčenina všeobecného vzorca I sa prípadne mení na niektorú svoju soľ spracovaním kyselinou.

8. Zlúčenina všeobecného vzorca III



kde A a  $R^5$  majú v nároku 1 uvedený význam s výnimkou zlúčenín všeobecného vzorca III, kde znamená A fenylovú skupinu a  $R^3$  a  $R^4$  súčasne atóm vodíka.

9. Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazin-5-onu podľa nároku 1 až 6 a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty ako liečivá.

10. Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazin-5-onu podľa nároku 1 až 6 a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty na prípravu liečiv.

11. Derivát 4-(benzylidénamino)-3-(metylsulfanyl)-4H-1,2,3-triazin-5-onu podľa nároku 1 až 6 a jeho fyziologicky prijateľné soli a solváty ako inhibítory fosfodiesterázy IV.

12. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty.

13. Spôsob prípravy farmaceutických prostriedkov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty menia na vhodnú dávkovaciu formu spolu s aspoň jedným pevným, kvapalným alebo polokvapalným excipientom alebo adjuvansom.

14. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie a profylaxiu ochorení myokardu.

15. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie ochorení myokardu majúcich zápalové a imunologické charakteristiky.

16. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie koronárnych ochorení srdca, reverzibilnej alebo ireverzibilní myokardiálnej ischémie/reperfúzneho poškodenia, akútneho alebo chronického zlyhania srdca a restenózy vrátane restenózy v stente a restenózy stent-v-stente.

17. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie a profylaxiu ventrikulárneho remodelovania po infarkte alebo

dekompenzovanej nedostatočnosti srdca (kongestívne zlyhanie srdca, CHF) rôznej závažnosti.

18. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie a profylaxiu chorôb spôsobených nadmerne nízkou hladinou cAMP a/alebo ovplyvniteľných zvýšením hladiny cAMP.

19. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na profylaxiu a ošetrovanie chorôb ovplyvniteľných znížením produkcie faktoru nádorovej nekrózy (TNF).

20. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie a profylaxiu chorôb spôsobených nadmernou produkciou makrofágov a T-buniek a/alebo ovplyvniteľných znížením produkcie makrofágov a T-buniek.

21. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie a profylaxiu chorôb spôsobených nadmernou proliferáciou T-buniek a/alebo ovplyvniteľných inhibíciou proliferácie T-buniek.

22. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie alebo profylaxiu chorôb spôsobených poruchami regulácie aktivácie a degranulácie ľudských eosinofilov.

23. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie alergických ochorení,

astmy, chronickej bronchitídy, atopické dermatitídy, psoriázy a iných kožných ochorení, zápalových ochorení, autoimunitných ochorení napríklad reumatoidnej artritídy, roztrúsenej sklerózy, Crohnovy nemoci, diabetes mellitus, vredovité kolitídy, osteoporózy, odhojovania transplantátov, zoslabnutia, nádorového rastu a nádorových metastáz, sepsy, porúch pamäti, aterosklerózy a AIDS.

24. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na výrobu liečiv na ošetrovanie alergických ochorení, astmy, chronickej bronchitídy, atopickej dermatitídy, psoriázy a iných kožných ochorení, zápalových ochorení, autoimunitných ochorení napríklad reumatoidnej artritídy, roztrúsenej sklerózy, Crohnovej choroby, diabetes mellitus, vredovitej kolitídy, osteoporózy, odhojovania transplantátov, zoslabnutia, nádorového rastu a nádorových metastáz, sepsy, porúch pamäti, aterosklerózy a AIDS.

25. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 6 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na ošetrovanie chorôb.