

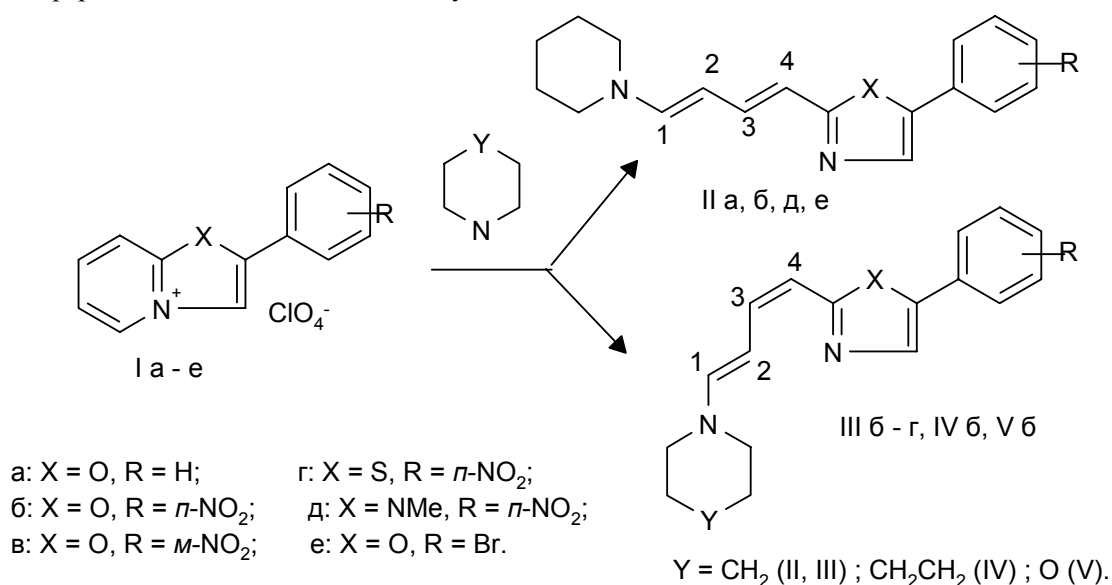
Синтез и изучение спектральных и фармакологических свойств 1-амино-4-[5-арилоксазолил-2]бутадиенов-1,3.

Московский государственный университет им. Ломоносова;

Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, пос. Купавна, Московская обл.

Недавно нами было обнаружено [1], что пиридиновое кольцо катиона 2-фенилоксазоло[3,2-а]пиридиния (Ia) при действии пиперидина подвергается раскрытию с образованием 1-(пиперидил-1)-4-(5-фенилоксазолил-2)-бутадиена-1Е,3Е (IIa). При этом оказалось, что из *n*-нитрофенилзамещенного катиона (Iб) в зависимости от условий реакции могут быть получены как 1Е,3Е (IIб), так и 1Е,3Z (IIIб) стереоизомеры [2]. Образование последнего типа стереоизомерных диенов достаточно необычно для реакций со вторичными аминами: родственные системы мостиковых азолопиридиниев [3,4] образуют лишь 1Е,3Е-изомеры, и только использование щелочных солей аминов приводит к изомерам 1Е,3Z-конфигурации.

Целью данной работы является изучение возможности синтеза 1Е,3Z стереоизомеров 1-амино-4-(азолил-2)-бутадиенов (III-V) реакцией катионов Iб-е со свободными вторичными аминами, а также исследование спектральных и фармакологических свойств полученных соединений.



Нами найдено, что при обработке солей Iб-е (табл. 1) циклическими вторичными аминами получают вещества (IIд,е; IIIв,г; IVб и Vб) (табл. 2), которые, согласно данным масс-спектров и элементного анализа представляют собой аддукты исходной гетероциклической системы со вторичным амином в соотношении 1:1. В то же время в ИК-спектрах соединений наблюдается поглощение в области 1630-1620 см⁻¹, характерное для сопряженных диенов. Кроме того, в спектрах ЯМР ¹³C (табл. 3) отсутствуют сигналы третичных и четвертичных алифатических углеродов, что позволяет однозначно отнести полученные соединения к продуктам раскрытия шестичленного кольца исходных катионов с образованием бутадиеновой системы.

Ранее для отнесения конфигурации изомерных 1Е,3Е- и 1Е,3Z-бутадиенов IIб и IIIб была использована съемка их NOESY спектров [2]. При этом изомер образующийся при комнатной температуре имел конфигурацию 1Е,3Z, тогда как более высокая температура реакции приводила к образованию 1Е,3Е-изомера.

Данные проведенных нами по методу MNDO [5] квантово-химических расчетов теплот образования полученных ранее изомерных бутадиенов IIб (ΔH_f = 49,54 ккал/моль) и IIIб (ΔH_f = 55,15 ккал/моль) показывают, что 1Е,3Е- стереоизомер IIб является более термодинамически стабильным. Следовательно, можно ожидать образования 1Е,3Z стереоизомеров (аналогичных бутадиену IIIб), при проведении реакции в условиях кинетического контроля, тогда как более жесткие условия реакции (термодинамический контроль) будут способствовать получению 1Е,3Е-изомеров

Действительно, оказалось, что при непродолжительной обработке перхлоратов Iб-г циклическими вторичными аминами при комнатной температуре образуются 1Е,3Z-стереоизомеры IIIв,г, IVб и Vб. Спектры ПМР полученных соединений (табл. 4) в области сигналов бутадиеновых протонов практически аналогичны спектру заведомого 1Е,3Z-изомера IIIб и отличны от спектра 1Е,3Е-изомера IIб (табл. 5).

Заметим, что раскрытие в мягких условиях пиридинового фрагмента с образованием 1Е,3Z-стереоизомера IIIг наблюдалось нами и для системы 2-*n*-нитрофенилтиазоло[3,2-а]пиридиния Iг. (Согласно литературным данным, однако, аналогичным продуктам реакции 3-(*n*-бромфенил)тиазоло[3,2-а]пиридиния со вторичными

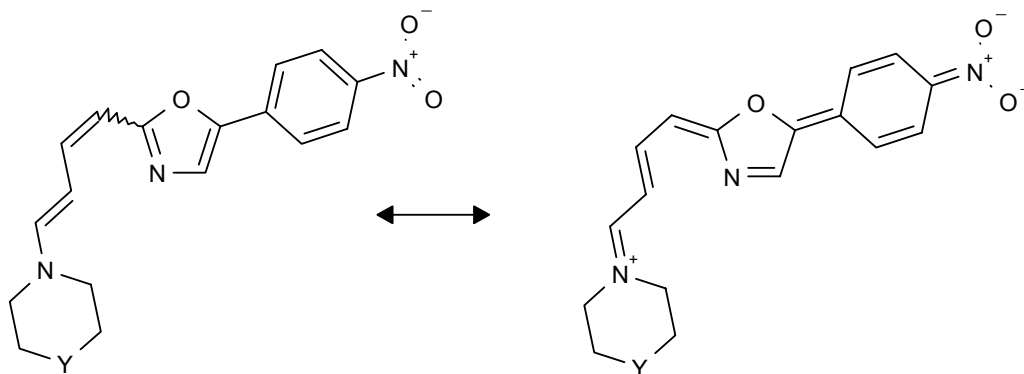
аминами при комнатной температуре была приписана [3] структура аддуктов по мостиковому углеродному атому (8а.)

Замена оксониевого атома в Ib на метилиммониевую группу приводит к увеличению стабильности азолазиновой системы по отношению к раскрытию цикла. Так, в отличие от окса- и тиа- аналогов перхлорат 1-метил-2-(*n*-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридиния (Id) практически не изменяется при действии пиперидина при комнатной температуре. В более жестких условиях - при кипячении реакционной смеси в ацетонитриле - происходит образование 1E,3E-изомера Pd. Очевидно, что в этих условиях получить кинетически контролируемый 1E,3Z-стереоизомер не представляется возможным.

Ранее мы показали [1], что перхлорат 2-фенилоксазоло[3,2-а]пиридиния Ia в реакции с пиперидином при 20°C образует лишь 1E,3E-изомерный бутадиев Pd. Аналогичный результат обнаружен нами и для раскрытия соли 2-*n*-бромфенилоксазоло[3,2-а]пиридиния Ie : из реакционной смеси был выделен только 1E,3E изомер Pe. Отсутствие в этих случаях стереоизомера 1E,3Z-конфигурации можно связать с особенностями обработки реакционных смесей. В обоих случаях первоначально образующиеся продукты представляли вязкую аморфную массу и требовали дополнительной хроматографической очистки, в ходе которой не исключена возможность трансформации бутадиев-1E,3Z в термодинамически более стабильные 1E,3E-изомеры.

В кристаллическом состоянии, бутадиев-1E,3Z IIIв,г, IVб и Vб достаточно стабильны по отношению к стереоизомеризации. Однако в растворе наблюдается медленное превращение 1E,3Z изомеров в 1E,3E изомеры. Так, например, ПМР-спектр 1E,3Z изомера IIIб в CDCl₃, снятый повторно после однодневного выдерживания раствора при комнатной температуре, показывает соотношение изомеров IIIб и IIб в растворе примерно 3:1. Более того, увеличение времени перемешивания при получении соединения IIIб с 0,5-1 до 3-4 часов также приводит, согласно ПМР-спектру, к образованию заметного количества 1E,3E стереоизомера IIб.

Бутадиев IIб, IIIб,г,д, IVб и Vб, содержащие *n*-нитрофенильный заместитель представляют собой практически черные мелкокристаллические порошки, а их растворы в бензоле или хлороформе окрашены в красно-малиновый цвет. Электронные спектры (табл. 2) показывают наличие двух интенсивных ($\lg \epsilon > 4$) полос поглощения в видимой области ($\lambda_{\text{макс}}$ 330-350 и 440-480 нм). В противоположность этому, бутадиев Ia,е и IIIв окрашены в оранжевый цвет, и в спектрах этих веществ наблюдается всего лишь одна полоса поглощения в видимой области с $\lambda_{\text{макс}}$ при 380-400 нм. Можно полагать, что возникновение второй длинноволновой полосы поглощения в спектрах соединений, содержащих *n*-нитрофенильную группу, связано с внутримолекулярным переносом заряда:



Для изомерного *m*-нитрофенил-замещенного бутадиев IIIв такое сопряжение, очевидно, невозможно, и в его спектре нет соответствующей полосы поглощения.

В масс- спектрах бутадиев Ia,б,д,е; IIIб-г; IVб и Vб наблюдается интересная особенность. Они содержат всего три пика с интенсивностью более 10%: M⁺ (20-60%), [M⁺ - NR₂] (100%), [M⁺ - NR₂ - R] (20-60%) (здесь NR₂ - фрагмент вторичного амина, R - заместитель в арильном кольце). Наиболее интенсивный пик соответствует отщеплению фрагмента вторичного амина NR₂ от исходной молекулы. Можно предположить, что при этом образуется исходная стабильная ароматическая система - катион 2-арилазоло[3,2-а]пиридиния, чем и объясняется отсутствие интенсивных пиков дальнейших процессов распада.

Потенциальную фармакологическую активность соединений IIб, IIIб-г, IVб и Vб оценивали с использованием компьютерной программы PASS 4.2 (Prediction of Activity Spectra for Substance) [6], позволяющей предсказать некоторые виды активности на основании структурной формулы. Прогноз основан на анализе данных структура-активность >10000 соединений из обучающей выборки. Система PASS прогнозирует возможную фармакологическую активность, либо предсказывает возможный механизм фармакологического действия. Активность прогнозируется как вероятность проявления данной активности или ее отсутствия, поскольку обучающая выборка содержит данные как по заведомо активным, так и заведомо неактивным соединениям.

В качестве примера приведен прогноз спектра фармакологической активности соединения IIIб (табл. 6). Данные прогноза по одному соединению достаточно репрезентативны для всей серии, поскольку вещества обладают сходной структурой.

Анализ данных прогноза свидетельствует о возможной противомикробной активности соединений данной серии. Экспериментальное исследование показало, что соединения IIб, IIIб-г, IVб и Vб проявляют слабую

антибактериальную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Минимальная бактериостатическая концентрация для изученных соединений составляет 100-200 мкг/мл. Возможно, дальнейший поиск в ряду соединений со сходной структурой мог бы выявить более активные соединения.

Установлена также достаточно высокая вероятность проявления активности как обратимых ингибиторов моноаминоксидазы. Однако, относительно высокая вероятность проявления канцерогенности и мутагенности делает проблематичным использование веществ этой серии в качестве потенциальных нейротропных средств.

Е.В.Бабаев выражает признательность фонду РФФИ (грант 96-03-32953), Центру фундаментального естествознания, Санкт-Петербург (грант 95-0-9.4-222) и фонду Volkswagen - Stiftung за финансирование работ.

Химическая экспериментальная часть.

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, УФ спектры -- на приборе Varian-K325, спектры ЯМР зарегистрированы на приборах M-400 и AC-200 Bruker ; внутренний стандарт ТМС. Контроль протекания реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Хроматографическое разделение проводили на колонках (Silpearl). Данные элементного анализа соответствуют приведенным брутто-формулам.

Перхлораты 2-арилоксазоло- и тиазоло[3,2-а]пиридиния (Iб-г):

К раствору 0,106 моль замещенного фенацилбромид в 100-150 мл ацетонитрила прибавляют 10 мл (12,03 г ; 0,106 моль) 2-хлорпиридина. Кипятят 18-22 ч, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 2 раза по 1-2 мл ацетонитрила. Таким образом получают: а) 2-хлор-1-*n*-нитрофенацилпиридиния бромид. Выход 54 %. Т пл. 202-3 °С (разл), C₁₃H₁₀BrClN₂O₃. б) 2-хлор-1-*m*-нитрофенацилпиридиния бромид. Выход 51 %. Т пл. 191-2 °С (разл), C₁₃H₁₀BrClN₂O₃.

Растворяют при 60-70°C 2 г соответствующей 2-хлор-1-фенацилпиридиниевой соли в 20-30 мл смеси EtOH-H₂O (1:1) и добавляют при перемешивании 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь выдерживают 5-10 мин при этой температуре, затем охлаждают и отфильтровывают осадок. Таким образом получают : а) 1-*n*-Нитрофенацил-2-пиридон. Выход 80%. Т пл. 234-5 °С. (Т. пл. 236-8 °С [7]). ИК спектр, ν_{C=O}, см⁻¹ : 1711, 1665. б) 1-*m*-Нитрофенацил-2-пиридон. Выход 92%. Т пл. 167-8 °С. ИК спектр, ν_{C=O}, см⁻¹ : 1711, 1667; C₁₃H₁₀N₂O₄.

Растворяют при 40-50°C 2 г 2-хлор-1-*n*-нитрофенацилпиридиния бромид в 15 мл смеси EtOH-H₂O (1:1) и добавляют по каплям и при перемешивании 2 мл 20%-ного водного раствора Na₂S до прекращения выпадения осадка (при избыточном количестве реагента осадок частично растворяется и раствор приобретает темно-красный цвет). Смесь выдерживают 5-10 мин при этой температуре, затем охлаждают и отфильтровывают осадок. Получают 1-*n*-Нитрофенацил-2-тиопиридон. Выход 74%. Т пл. 194-5 °С. ИК спектр, ν_{C=O}, см⁻¹ : 1719; C₁₃H₁₀N₂O₃S.

Осторожно растворяют в 2 мл конц. H₂SO₄ 1 г соответствующего N-замещенного пиридона либо тиопиридона и оставляют на ночь. Затем добавляют 50-100 мл воды, нагревают до 60-80°C и при необходимости фильтруют горячий раствор. К фильтрату добавляют 5 мл 70%-ной HClO₄, выпавший осадок перекристаллизовывают из смеси EtOH-H₂O (1:1). Получают перхлораты Iб-г. Характеристики солей Iв,г приведены в табл. 1; перхлорат Iб описан ранее [2].

Перхлорат 1-метил-2-(*n*-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридиния (Iд).

К 2 г (8,37 ммоль) 2-(*n*-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридина [8] добавляют 8 мл (84 ммоль) свежеперегнанного диметилсульфата и нагревают 2-3 ч на водяной бане. Полученную гомогенную смесь охлаждают, встряхивают с 50 мл эфира, эфирный раствор сливают, к остатку добавляют 100 мл воды, нагревают до 80°C и фильтруют горячий раствор. К фильтрату добавляют 10 мл 70%-ной HClO₄, выпавший осадок перекристаллизовывают из смеси EtOH-H₂O (1:1). Получают перхлорат Iд (табл. 1).

Перхлорат Iе получают согласно [9,10].

Получение бутадиенов IIе, IIIб-г, IVб и Vб (табл. 2).

К 0,2 г соответствующего перхлората 2-арилазолопиридиния добавляют 1 мл пиперидина, гексаметиленмина или морфолина и перемешивают при комнатной температуре 0,5-1ч. Затем добавляют 50-100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, несколько раз промывают водой, сушат на воздухе. Продукт IIе дополнительно очищен пропусканием через короткую колонку с силикагелем. Элюент эфир.

Получение бутадиенов IIб,д (табл. 2).

Растворяют 0,2 г соответствующего перхлората 2-арилазолопиридиния в 5-10 мл ацетонитрила, добавляют 0,5 мл амина и кипятят с обратным холодильником 2-3 ч. Затем охлаждают, добавляют 50-100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, несколько раз промывают водой, сушат на воздухе.

Биологическая экспериментальная часть.

Исследование бактериостатической активности соединений Пб, Шб-г, IVб и Vб было проведено в лаборатории антибактериальных средств ВНИЦ БАВ методом двукратных последовательных разведений в жидкой питательной среде (мясо-пептонный бульон). В качестве тест-культур были выбраны грамположительный (*St. Aureus* ATCC 6538) и грамотрицательный (*E. Coli* ATCC 25922) микроорганизмы в концентрации 2,5 (105 кл/мл).

Литература

1. Е.В. Бабаев, К.Ю. Пасичниченко, Д.А. Майборода, Химия гетероцикл. соедин., N 3, 397 - 402 (1997).
2. E.V. Babaev, A.V. Efimov, D.A. Maiboroda, K. Jug, Liebigs Annalen (Europ. J. Org. Chem.), N 1, 193 - 196 (1998)
3. G. Hajos, A. Messmer, J. Heterocycl. Chem., 21, 809 - 811 (1984).
4. A. Messmer, G. Hajos, G. Timari, Tetrahedron, 48, 8451 - 8458 (1992).
5. M. J. S. Dewar, W. Thiel, J. Amer. Chem. Soc., 99, 4899 - 4907 (1977).
6. D.A. Filimonov, V.V. Poroikov, Bioactive Compounds Design: Possibilities for Industrial Use, BIOS Scientific Publishers Ltd., Oxford, (1996) 47 - 56.
7. U. M. Teotino, L. Polo-Friz, A. Gandini, D. Della Bella, Farmaco Ed. Sci., 17, 988 - 999 (1962), Chem. Abstr. 64. - 9676h (1966).
8. E. Smakula Hand, W. W. Paudler, Tetrahedron, 38, 49 - 55 (1982).
9. C. K. Bradsher, M. F. Zinn, J. Heterocycl. Chem., 4, 66 - 70 (1967).
10. Е.В. Бабаев, А.В. Ефимов, Д.А. Майборода, Химия гетероцикл. соедин., N 8, 1104 - 1111 (1995).

Таблица 1.

Характеристики 1-гетероиндолизиниевых солей Iв-д.

				Спектры ПМР (CF ₃ COOH): δ (м. д.) и КССВ (Гц)								
Соединение	Т.пл., °С	Выход, %	Брутто-формула	H ₃ , с	H ₅ , д	H ₆ , дд	H ₇ , дд	H ₈ , д	2-Арил	J ₅₆	J ₆₇	J ₇₈
Iв	201-2	68	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O ₇	8,87	9,00	7,95 ^{а)}	8,53 ^{а)}	8,23	8,88; 8,51; 8,33; 7,90	6,4	7,8	9,0
Iг	249-50	75	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O ₆ S	8,38	8,66	7,36 ^{а)}	7,69	7,91 ^{а)}	7,90-7,82; 7,45-7,38	6,6	7,5	9,1
Iд ^{б)}	235-6	70	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₆	8,16	8,64	7,56	8,08	7,91	8,51-8,45; 7,85-7,78	7,0	7,1	9,3

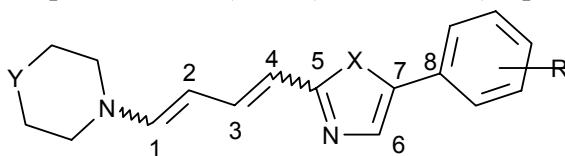
^{а)} Перекрываются с сигналами 2-арильного заместителя. ^{б)} δ(N-CH₃) = 4,00 м. д.

Таблица 2.

Характеристики 1-амино-4-(5-арилазолил-2)-бутадиенов.

Соединение	Т.пл., °С	Выход, %	Брутто-формула	m/z, (I _{отн} , %)	ν _{C=C} , см ⁻¹ (ваз. масло)	λ _{макс} (lg ε), CHCl ₃
Па	- [1]	67	[1]	280(34) M ⁺ , 196(100)	1628	268(3,99); 281(4,05); 382(4,38)
Пб	179-80 [2]	88	[2]	325(62) M ⁺ , 241(100), 195(63)	1640; 1625	259(3,80); 287(3,80); 350(4,32); 462(4,36)
Шб	160-1 [2]	81	[2]	325(63) M ⁺ , 241(100), 195(65)	1622	259(4,46); 287(4,41); 346(4,88); 464(4,88)
IVб	147-8	96	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃	339(63) M ⁺ , 241(100), 195(39)	1625	260(4,00); 350(4,35); 475(4,33)
Vб	193-4	62	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	327(40) M ⁺ , 241(100), 195(57)	1623	259(3,94); 335(4,26); 439(4,34)
Шв	120-1	68	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	325(47) M ⁺ , 241(100), 195(23)	1630	277(4,23); 400(4,37)
Шг	128-9	81	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	341(24) M ⁺ , 257(100), 211(40)	1625	270(4,03); 360(4,15); 483(4,42)
Ид	162-3	47	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂	338(17) M ⁺ , 254(100), 208(38)	1630	258(3,96); 352(4,25); 454(4,25)
Пе	148-50	70	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₂ O	360/358(46/40) M ⁺ , 276/274(94/100), 195(12)	1628	240(3,97); 287(4,15); 391(4,47)

Таблица 3.

Химические сдвиги (δ , м. д.) в спектрах ЯМР C^{13} ($CDCl_3$) 1-амино-4-(5-арилазолил-2)-бутадиенов-1,3.

Соединение	C ₁ , C ₃ (CH)	C ₂ , C ₄ (CH)	C ₅ (C)	C ₆ (CH)	C ₇ , C ₈ , C-R (C)	C _{арил} (CH)	C _{амин} (CH ₂)
Па	148,08; 139,35	104,37; 98,01	163,78	123,65	149,19; 129,05; 127,84	124,65; 123,88	49,79; 25,75; 24,58
Пб	148,41; 140,78	103,01; 97,50	165,26	127,38	146,64; 146,02; 134,29	124,39 123,39	49,59; 25,38; 24,07
Пд ^{а)}	146,88; 137,22	104,04; 98,47	151,55	130,08	136,97; 130,73; 126,33	127,38; 124,13	49,44; 25,21; 24,12
Пе	148,28; 139,75	104,03; 97,90	164,09	124,37	148,17; 128,09; 121,25	132,28; 125,38	49,93; 25,78; 24,58
Пб	150,14; 140,11	98,98; 96,77	165,15	127,34	146,13; 146,00; 134,32	124,38 123,37	49,70; 25,36; 24,06
IVб	150,31; 140,22	98,07; 95,92	165,46	127,37	146,08; 145,91; 134,40	124,39; 123,25	54,04; 28,85; 27,50; 27,18
Vб	150,35; 140,10	98,73; 96,82	165,07	127,36	146,22; 146,03; 134,35	124,40; 123,38	66,07; 50,37
Пв	149,86; 139,25	99,51; 96,73	164,53	129,72	148,67; 146,11; 130,16	128,76; 125,26; 121,55; 117,87	49,72; 25,38; 24,11
Пг	150,33; 141,08	107,80; 96,86	146,03	137,59	138,74; 138,60; 126,96	125,96; 124,36	49,78; 25,36; 24,05

^{а)} δ (N-CH₃) = 31,43 м. д.

Таблица 4.

Химические сдвиги (δ , м. д.) в спектрах ПМР ($CDCl_3$) 1-амино-4-(5-арилазолил-2)-бутадиенов-1Е,3Z.

Соединение	3H, диен	1H, диен	H-азолил	2-Арил	1-диалкиламино
Пб ^{а)}	6,65-6,40, м	5,70-5,57, м	7,56	8,28-8,19; 7,75-7,66	3,4-3,2(4H); 1,7-1,5(6H)
IVб	6,78, д, 1H; 6,60-6,30, м, 2H	5,52, д	7,49	8,30-8,20; 7,76-7,66	3,5-3,3(4H); 1,9-1,5(8H)
Vб	6,71-6,46, м	5,80-5,70, м	7,58	8,30-8,15; 7,80-7,68	3,8-3,6(4H); 3,4-3,2(4H)
Пв	6,64-6,38, м	5,70-5,57, м	7,46	8,41; 8,05; 7,84; 7,51	3,3-3,1(4H); 1,7-1,5(6H)
Пг	6,63, д, 1H; 6,51-6,32, м, 2H	6,00, д	8,04	8,28-8,15; 7,70-7,57	3,3-3,1(4H); 1,7-1,5(6H)

^{а)} ПМР спектр в C₆D₆ см. [2].

Таблица 5.

Химические сдвиги (δ , м. д.) и КССВ (Гц) в спектрах ПМР ($CDCl_3$) 1-амино-4-(5-арилазолил-2)-бутадиенов-1Е,3Е.

Соединение	H ₁ , д	H ₂ , дд	H ₃ , дд	H ₄ , д	H-азолил, с	Арил	J ₁₂	J ₂₃	J ₃₄	1-диалкиламино
Па [1]	6,53	5,31	7,21	5,97	7,25	7,64-7,59; 7,41-7,35	13,1	11,2	15,2	3,2-3,0(4H); 1,7-1,5(6H)
Пб ^{а)}	6,59	5,34	7,30	5,98	7,49	8,30-8,20; 7,78-7,68	13,0	11,5	15,5	3,3-3,1(4H); 1,7-1,5(6H)
Пд ^{б)}	6,48	5,36	7,33	5,98	7,22	8,32-8,20; 7,57-7,45	13,0	11,4	14,9	3,2-3,0(4H); 1,7-1,5(6H)
Пе	6,54	5,31	7,21	5,92	7,26	7,54-7,46	13,0	11,3	15,2	3,2-3,0(4H); 1,7-1,5(6H)

^{а)} ПМР спектр в C₆D₆ см. [2]. ^{б)} δ (N-CH₃) = 3,61 м. д.

Прогноз спектра фармакологической активности соединения Шб согласно программе PASS 4.2

Прогнозируемая активность	Вероятность (%)	
	проявления активности	отсутствия активности
Противомикробная	78	1
Канцерогенная	75	5
Обратимый ингибитор МАО	71	3
Антигельминтная	63	4
Противогрибковая	60	3
Антигипоксическая	52	14
Стимулятор допамиnergических рецепторов	41	9
Противотрихомонадная	35	5
Мутагенная	40	12
Противотуберкулезная	36	13
Миорелаксантная	36	15
Ингибитор МАО	30	17
Противоаллергическая	30	17
Блокатор H ₂ -гистаминовых рецепторов	21	9
Противовирусная	34	23
Антипротозойная	24	13
Обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы	27	17
Противоспирохетозная	23	14
Противопаркинсоническая	32	27
Иммуномодулирующая	31	26
Антиандрогенная	24	23

ПРИЛОЖЕНИЕ

Данные элементного анализа 1-гетероиндолизиниевых солей.

№	брутто-формула	C(%) : выч./найд.	H(%) : выч./найд.	N(%) : выч./найд.
Ив	C ₁₃ H ₉ N ₂ O ₇ Cl	45.83/45.77	2.66/2.63	8.22/8.10
Гг	C ₁₃ H ₉ N ₂ O ₆ ClS	43.77/43.75	2.54/2.47	7.85/7.83
Ид	C ₁₄ H ₁₂ N ₃ O ₆ Cl	47.54/47.51	3.42/3.38	11.88/11.99

Данные элементного анализа 1-амино-4-(5-арил-азолил-2)-бутадиенов.

№	брутто-формула	N(%) : выч./найд.
IIa	[1]	[1]
IIб	[2]	[2]
IIIб	[2]	[2]
IVб	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃	12.38/ 11.94
Vб	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	12.84/ 12.76
IIIв	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	12.91/ 12.67
IIIг	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	12.31/ 12.14
IIд	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂	16.56/16.30
IIе	C ₁₈ H ₁₉ N ₂ OBr	7.80/7.72