

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. С использованием леммы 3 теорема 5 доказывается аналогично теореме 4.

SUMMARY

Complementarity problems of various types are considered. Theorems concerning monotonicity of solutions to the different kinds of complementarity problems are proven. Properties of M-matrices are used in the proofs.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Isac G. Complementarity problems.- Lecture Notes.- Berlin-Heidelberg.-1992.
2. Berman A., Plemmons. Nonnegative Matrices in the mathematical sciences.- New York a.o.: Academic Press. -1979.
3. Калашников В.В. Теорема существования решения нелинейной задачи дополнителности // Оптимизация. Новосибирск, 1989.- № 45(62).
4. Лавнастор П. Теория матриц.- М.: Наука,1982.

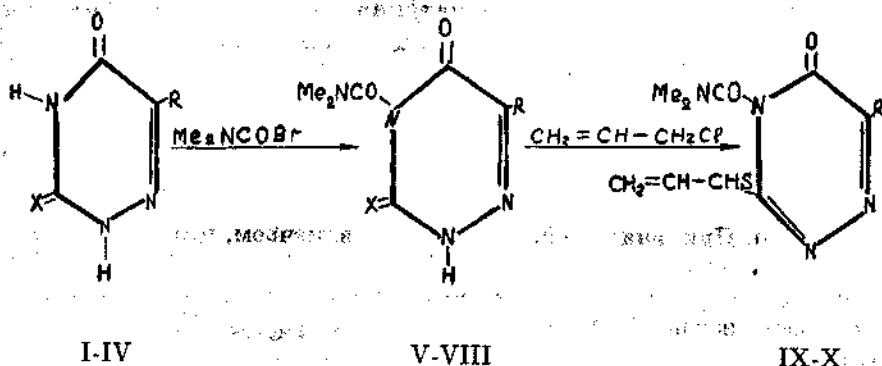
Поступила в редколлегию 4 января 1996 г.

УДК 547.873:615.291

ОТНОШЕНИЕ К НСТ-ТЕСТУ КАРБАМОИЛПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗИНА

Миронович Л.М., доц., Цебржинский О.И., доц.,* Шейко А.В., асс.*
 (*Украинская медицинская стоматологическая академия, г.Полтава)

Производные 1,2,4-триазинов находят практическое применение в качестве пестицидов и фармацевтических препаратов. Среди них найдены соединения, проявляющие противомикробную, противовирусную, антикокцидозную и другие виды активностей [1]. Для расширения спектра действия производных 1,2,4-триазина нами были синтезированы карбамоилзамещенные 1,2,4-триазинов и их 3-аллилмеркаптопроизводные и проведено изучение биологической активности по НСТ-тесту.



R: I,V - C₆H₅; II,III,V,VIII - C₆H₄Cl -; IV,IX - C(CH₃)₃; X: I,II,IV-VI, VIII - S; III,VII - O

В качестве объектов исследования были выбраны 6-фенил-1,2,4-триазин-

3(2H)-тион, 5(4H)-он (I), 6-п-хлорфенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион, 5(4H)-он (II), 6-п-хлорфенил-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-дион (III) и 6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион, 5(4H)-он (IV). Характеристики и свойства соединений I-IV соответствовали описанным [2].

При взаимодействии соединений I-IV с N,N-диметилкарбамоилбромидом в диметилформамиде при 25-40° С были выделены 4,5-дигидро-4-(N,N-диметилкарбамоил)-3-тиоксо(оксо)-6-R-1,2,4-триазины (V-VIII). Алкилированием соединений VI, VIII хлористым аллилом в 1 и водном-метанольном растворе NaOH при 25-30° С были выделены 4,5-дигидро-4-(N,N-диметилкарбамоил)-3-аллилмеркапто-5-оксо-6-R-1,2,4-триазины (IX, X).

Соединения V-X представляют собой кристаллические вещества с высокими температурами плавления. Нерастворимы в воде, растворимы в кислородосодержащих органических растворителях. Характеристики и свойства соединений V-VIII соответствуют описанным [3]. Строение соединений VI-X установлено по совокупности данных элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии.

В ИК-спектрах всех синтезированных соединений наблюдается интенсивная широкая полоса поглощения в интервале 2800-2880 см⁻¹ ($\nu_{\text{C-H}}$) и при 1710-1750 см⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$) N,N-диметилкарбамоильного остатка, отсутствующая в соединениях I-IV. В спектрах соединений IX, X появляются полосы поглощения при 3080, 1000, 900 см⁻¹ (валентные и деформационные колебания связи C-H в аллильной группе) и исчезает полоса поглощения при 1165-1185 см⁻¹, имеющаяся в спектрах соединений VI-VIII и относимая к валентным колебаниям связи C=S. В спектрах соединений V-VIII имеются полосы поглощения при 1610-1690 см⁻¹, которые для соединений IX, X сдвинуты в ближнюю область (1630-1695 см⁻¹), характерные для валентных колебаний карбонильных групп триазинового кольца.

В спектрах ПМР соединений V-X химические сдвиги протонов заместителей в положении 6 кольца имеют обычные значения: для фенильной группы мультиплет при 7,44-7,91 м.д.; п-хлорфенильной-мультиплет при 7,52-8,0 м.д.; трет-бутильной группы синглет при 1,28 м.д. Синглет при 2,87-2,97 м.д. относят к протонам группы (CH₃)₂N-карбамоильного остатка, а мультиплет при 5,8-6,2; 5,1-5,5 и 3,8-3,9 м.д. к протонам аллильной группы.

Проведено изучение биологической активности синтезированных соединений в опытах *in vitro* по НСТ-тесту. НСТ-тест - это цитохимический метод выявления продукции супероксиданионрадикала в процессе дыхательного взрыва [4]. Нейтрофилы имеют большое количество различных рецепторов, часть из которых через кальциевую мессенджерную систему запускает дыхательный взрыв, а часть - через аденилатциклазную мессенджерную систему ингибирует его [5].

В опытах *in vitro* на донорской крови использовалась концентрация препаратов в крови = 10⁻⁵ М, что пропорционально дозам лекарственных веществ.

Сравнивали спонтанную активность нейтрофилов и стимулированную фторидом натрия в концентрации в 4 раза меньшей, чем концентрация (в молях) кальция в пробе [6]. Сначала пробы проинкубировали с фторидом, а затем инкубировали с препаратом. Проценты формазанположительных клеток (из 100 нейтрофилов) сравнивали согласно критерию Стьюдента (каждая серия - 6 наблюдений).

Влияние 1,2,4-триазинов на НСТ-тест

Соединение	НСТ-тест, % клеток формазанположительных	
	без стимуляции, n=6	с NaF, n=6
V	48,0 ± 3,2 p1 < 0,01	22,0 ± 2,3 p2 < 0,10
VII	54,0 ± 1,6 p1 < 0,05	40,0 ± 12,0 p2 > 0,5
IX	8,0 ± 1,6 p1 > 0,5	45,0 ± 2,6 p2 < 0,01
X	49,0 ± 2,6 p1 < 0,01	35,0 ± 2,9 p2 < 0,01
Контроль	15,0 ± 9,9	62,0 ± 3,2 P2 < 0,01

p1 - сравнение с контролем без добавки,

p2 - сравнение с контролем на NaF.

Установлено (табл.), что соединения V, IX, X стимулировали развитие дыхательного взрыва нейтрофилов. Но на фоне стимулирования фторидом натрия препараты тормозили развитие стимулированного дыхательного взрыва.

Исходя из проведенных испытаний, видно, что введение в положение 6 триазинового кольца трет-бутильной группы приводит к торможению развития дыхательного взрыва без NaF и развитию его на фоне стимуляции фторидом натрия. Следует продолжить поиск в данном направлении с учетом влияния структуры 1,2,4-триазина на биологическую активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-10 в таблетках KBr. Спектры ПМР на спектрометре BS-467 (60 мГц) в $(CD_3)_2CO$, внутренний стандарт - ГМДС. Чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системе хлороформ-ацетон (3:1). Характеристики и свойства соединений V, VIII описаны в [3].

4,5-Дигидро-4-(N,N-диметилкарбамоил)-3-тиоксо(оксо)-5-оксо-6-п-хлорфенил-1,2,4-триазин (V, VIII) [3].

V - выход 64%. Т.пл. 256-260° С (разл.). Найдено, %: С 46,4 Н 3,59 N 18,1. $C_{12}H_{11}ClN_4O_2S$. Вычислено, %: С 46,38 Н 3,57 N 18,03.

VII - выход 72%. Т.пл. 207-208° С. Вычислено, %: С 48,91 Н 3,76 N 19,01 $C_{12}H_{11}ClN_4O_3$. Найдено, %: С 48,86 Н 3,72 N 19,11.

4,5-Дигидро-4-(N,N-диметилкарбамоил)-3-аллилмеркапто-5-оксо-6-R-1,2,4-триазин (IX, X). Растворяют 0,02 моль соответствующего соединения VI, VII в 30 мл водно-метанольного (1:1) 1 н раствора NaOH. К раствору при T 25-30° С и интенсивном перемешивании добавляют по каплям 0,02 моль хлористого аллила. Перемешивают 3-3,5 часа и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Очистку производят перекристаллизацией из бензола.

IX выход 94%. Т.пл. 202-207° С (разл.). Найдено, %: С 53,0 Н 6,52 N 19,1. $C_{13}H_{20}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 52,86 Н 6,48 N 18,96.

X выход 92%. Т.пл. 205-206° С. Найдено, %: С 51,4 Н 4,33 N 16,1.

$C_{15}H_{16}ClN_4O_2S$. Вычислено, %: С 51,35 Н 4,31 N 15,97.

SUMMARY

Due to the action of N,N-dimethylcarbamoyl bromide on 6-R-1,2,4-triazine-3(2H)-thion(on)-5(4H)-josa4,5-dihydro-4(N,N-dimethylcarbamoyl)-3-Thioxo(oxo)-5-oxo-6-R-1,2,4-triazines are synthesised. In experiments in vitro the investigated chemicals produce to HCT-Test.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Миронович Л.М., Промоненков В.К. 1,2,4-триазины / Итоги науки и техн. Сер.Органическая химия, 1990. Т.22.-С.3-267.
2. Gut.I., Prystas M., Ionas I.//Collect. Cech.Chem.Commun.1961,26, N 3, p.986-997.
3. Миронович Л.М., Промоненков В.К.// Химия гетероцикл.соед., 1989, N 7.-С.969-971.
4. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник//Под ред.В.В.Меньшикова.- М.: Медицина, 1987,368 с.
5. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука,1989, 344 с.
6. Цебржинський О.І.// Фтор.Проблеми екології, біології, медицини, гігієни. -Полтава, 1993.- С.99-101.

Поступила в редколлегию 26 октября 1995 г.