

УДК 547.781+547.86+615.31

<https://doi.org/10.37827/ntsh.chem.2022.70.102>

*Наталія СЛИВКА¹, Леся САЛІЄВА¹, Сергій ГОЛОТА^{1,2}, Елла КАДИКАЛО¹,
Лариса МАРУШКО¹, Михайло ВОВК³*

СИНТЕЗ ТА АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ N-ОКСИДІВ 4-ПРИДИНІЛОКСИЗАМІЩЕНИХ (БЕНЗ)ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗИНІВ

¹Волинський національний університет імені Лесі Українки,
просп. Воли, 13, 43025 Луцьк, Україна
e-mail: saliieva.lesia@vnu.edu.ua

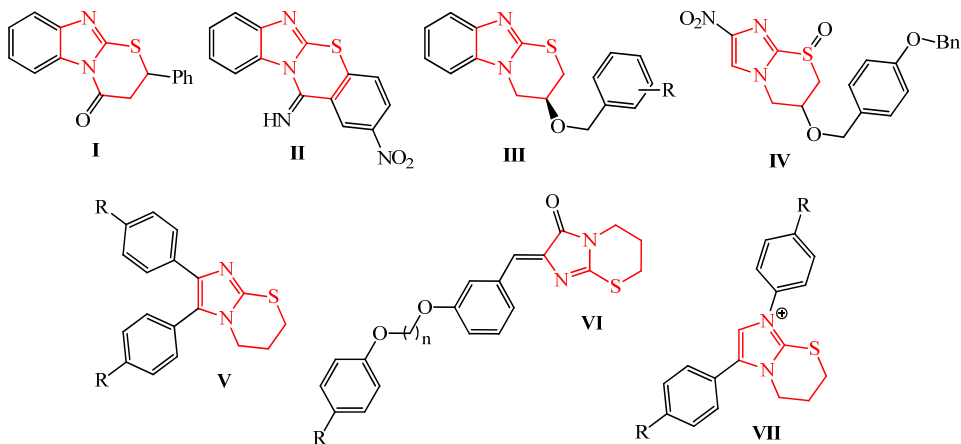
²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, 79010 Львів, Україна

³Інститут органічної хімії НАН України,
вул. Мурманська, 5, 02660 Київ, Україна

*Публікація присвячена розробленню зручного та селективного методу синтезу [(бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)окси]піридин 1-оксидів і дослідженню їх біологічного потенціалу. Як модельні об'єкти для реалізації сформульованого завдання були використані 4-піридинілоксисаміщені (бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазини, процес окиснення яких виконували за допомогою стабільного та препаративно зручного реагенту – *m*-хлоронадбензойної кислоти. Склад і будова одержаних продуктів однозначно підтверджені комплексним фізико-хімічним аналізом, зокрема методами ЯМР ¹H та ¹³C спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, а також результатами елементного аналізу. Скринінг антиексудативної активності синтезованих сполук, який вивчали на моделі індукованого карагеніном набряку лапи білих безпородних щурів-самців, виявив, що показник інгібування запального процесу лап щурів становить 8–31 %.*

*Ключові слова: імідазо[2,1-*b*]тіазини, *m*-хлоронадбензойна кислота, окиснення, N-оксиди, антиексудативна активність.*

Впродовж останніх років особливою увагою дослідників користуються функціоналізовані похідні імідазо[2,1-*b*]тіазину, які характеризуються широким спектром біологічної дії. Серед представників цього типу сполук виявлено речовини з антиоксидантною **I** [1], противірусною **II** [2], протитуберкульозною **III** [3], анти-трипанозидною **IV** [4] дією, цитотоксичним ефектом до неракових F2408 і ракових 5RP7 клітин **V** [5]. Імідазотіазиновий цикл також є важливим фармакофорним фрагментом інгібіторів активованого канабіноїдами білка GPR18 **VI** [6] та оборотних інгібіторів TbAdoMetDC африканського трипаносомузу **VII** [7] (див. рис.).



Приклади деяких біоактивних імідазо[2,1-*b*]тіазинів.

Examples of some bioactive imidazo[2,1-*b*]thiazines.

Не менш привабливими з погляду біологічної активності є гетероциклічні системи з фрагментом піридин-*N*-оксиду. Каркас *N*-оксиду є невід'ємною складовою протиракового препарату тирапамазин [8], протигрибкового та антимікробного засобу цинк піритіону [9]. Крім того, похідні *N*-оксиду 2-амінонікотинової кислоти є інгібіторами нейротоксичного метаболіту триптофану хінолінової кислоти (QUIN) [10], піридин 1-оксиди з дисульфідним фрагментом відзначаються високою антибактеріальною активністю щодо грам-позитивних бактерій *Staphylococci* [11], а похідні хіноксалін-1,4-ді-*N*-оксиду характеризуються протитуберкульозною активністю [12]. З урахуванням наведеного вище видавалось обґрунтованим сконструювати новий тип гетероциклічної системи, в якому імідазо[2,1-*b*]тіазиний скафолд був би поєднаний із фрагментом піридин-*N*-оксиду.

Аналіз літературних джерел засвідчив, що для окиснення атома азоту піридинового ядра найчастіше використовують системи надцтова кислота/АсОН [13], H_2O_2 /АсОН [14] або надбензойну кислоту [15]. Однак зазначені методи у деяких випадках мають обмеження, які пов'язані з проблемами виділення *N*-оксидів із реакційних сумішей або їх вибухонебезпечністю.

Саме тому предметом нашого дослідження стала реалізація процесу окиснення з застосуванням простого та стабільного реагенту – *m*-хлоронадбензойної кислоти (*m*-CPBA) [16]. Як модельні об'єкти використано раніше синтезовані нами 4-піридинілоксизаміщені (бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазини [17].

З'ясовано, що 6-(піридин-4-ілокси)-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*]тіазини **1a-c** та 3-(піридин-4-ілокси)-3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазини **1d,e** оброблені *m*-хлоронадбензойною кислотою в дихлорометані за кімнатної температури піддаються селективному окисненню тільки атоми азоту піридинового циклу з утворенням відповідних піридин-*N*-оксидів **2a-e** (див. схему).

Склад і будова усіх синтезованих сполук доведена комплексним фізико-хімічним аналізом. Так ЯМР ^1H та ^{13}C -спектри характеризуються наявністю сигналів тільки

однієї індивідуальної сполуки, що свідчить про селективність процесу окиснення. У цьому випадку діапазони поглинання метиленових і метинової груп імідазотіазинового біциклу продуктів окиснення **2a-e** дуже близькі до діапазонів поглинання відповідних груп вихідних сполук **1a-e**. За даними хромато-мас-спектрометрії молекулярна маса продуктів реакції збільшена на 16 одиниць. Ці факти надійно підтверджують утворення в процесі реакції *N*-оксидів і охоплюють можливість реалізації окиснювальних трансформаций за участю атома сірки.

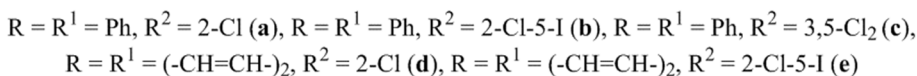
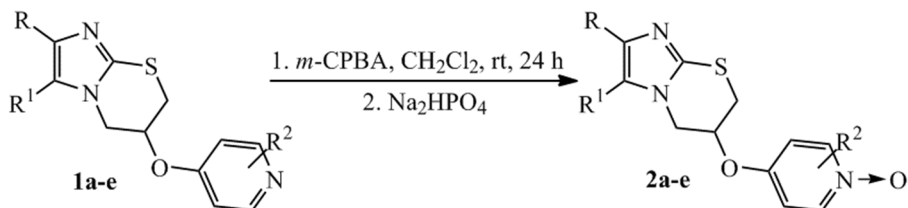


Схема. Синтез піридин-*N*-оксидів **2a-e**.

Scheme. Synthesis of pyridine-*N*-oxides **2a-e**.

Синтезовані (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-ілоксипіридин 1-оксиди **2a-e** були досліджені на наявність протизапальної (антиексудативної) активності, яку вивчали *in vivo* з використанням індукованого карагенином набряку задньої лапи білих щурів [18]. Як еталонний препарат в експерименті використовували диклофенак (таблетки «Диклофенак натрію» ТОВ ХФП «Здоров'я народу», Україна), неселективний інгібітор циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) та циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

Висновок про розвиток набряку робили через 4 год після введення карагенину. Кількісно антиексудативну активність оцінювали за ступенем зменшення об'єму набряку лапи щурів, показник пригнічення запального процесу розраховували за формулою

$$\text{Інгібування, \%} = , \frac{\Delta V_{\text{контроль}} - \Delta V_{\text{експеримент}}}{\Delta V_{\text{контроль}}} * 100\%$$

де $\Delta V_{\text{контроль}}$ і $\Delta V_{\text{експеримент}}$ – середні значення різниці обсягів для контрольних та експериментальних тварин, відповідно.

Результати дослідження подано в табл.

За результатами скринінгу виявлено, що тестовані сполуки відзначаються слабкою протизапальною активністю. Лише сполука **2a** виявила помірну антиексудативну дію зі значенням показника пригнічення запального процесу 31,9 %. Згадана сполука є цікавою для подальшої оптимізації/модифікації структури, щоб отримати потенційні нестероїдні протизапальні агенти. Варто зауважити, що наявність у структурі тестованих молекул **2a-e** *N*-оксидної групи перспективна для дизайну протизапальних агентів – донори оксиду азоту, які характеризуються тим, що не відбувається розвитку побічних ефектів, спричинених інгібуванням ЦОГ-1.

Таблиця

Протизапальна активність *in vivo* сполук 2а-е (внутрішньочеревне застосування; дози: карагенін 1%, 0,1 мл; диклофенак натрію – 8 мг/кг, тестовані сполуки – 50 мг/кг; $M \pm m$; $n=6$ у кожній групі)

Table

In vivo anti-inflammatory activity of compounds 2a-e on carrageenan-induced paw oedema in white rats (intraperitoneally use; doses: carrageenan 1%, 0.1 mL; Diclofenac sodium – 8 mg/kg, tested compounds – 50 mg/kg; $M \pm m$; $n=6$ in each group)

Сполуки /еталонний препарат	Збільшення об'єму кінцівки, 4 год, %	Показник пригнічення запального процесу, %
Карагенін	122,7±10,2	–
Диклофенак натрію	65,3±6,7	46,7
2а	83,5±7,0	31,9
2b	107,4±6,1	12,5
2с	112,5±5,3	8,3
2d	109,8±8,4	10,5
2е	102,9±8,6	16,2

Експериментальна хімічна частина

Спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі Varian VXR-400 (400 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в розчині $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Спектри ^{13}C ЯМР одержано на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчині $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектри отримано на приладі Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4,6×15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, йонізація електро-розпиленням за атмосферного тиску. Елементний аналіз виконано на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначено на столику Кофлера і не відкореговано.

Загальна методика синтезу *N*-оксидів. До суспензії 0,7 ммоль відповідного 4-піридинілоксизаміщеного (бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазину **1а-е** в 20 мл сухого CH_2Cl_2 при охолодженні додавали розчин 1 ммоль *m*-CPBA в 20 мл сухого CH_2Cl_2 . Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 24 год, нейтралізували водним розчином Na_2HPO_4 , екстрагували CH_2Cl_2 (3×15 мл), органічний шар сушили Na_2SO_4 , розчинник видаляли випарюванням у вакуумі.

2-Хлоро-4-[(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*] [1,3]тіазин-6-іл)окси]піридин 1-оксид (2а). Вихід: 65 %, т.топл. 136–137 °С. Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,75–3,84 м (2H, CH_2S), 3,99–4,05 м (1H, CH_2N), 4,26–4,34 м (1H, CH_2N), 5,74–5,80 м (1H, CH), 7,09–7,10 м (1H, Ar), 7,21–7,28 м (4H, Ar), 7,39–7,46 м (4H, Ar), 7,52–7,54 м (3H, Ar), 8,25–8,26 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 47,02 (C^5), 47,86 (C^7), 66,47 (C^6), 110,61, 111,05 (Py), 126,44, 127,17, 128,40 (Ar), 128,54 (C^2), 129,35, 129,58, 130,44, 130,98, 133,31 (Ar), 138,98 (C^3), 142,28 (C^{8a}), 151,00, 151,69, 164,45 (Py). Мас-спектр, *m/z*: 436 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Розраховано, %: C, 63,37; H, 4,16; N, 9,64. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Знайдено, %: C, 63,59; H, 4,20; N, 9,51.

2-Хлоро-4-[(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*] [1,3]тіазин-6-іл)окси]-5-йодопіридин 1-оксид (2b). Вихід: 69 %, т.топл. 155–157 °С. Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,79–3,86 м (2H, CH_2S), 4,01–4,07 м (1H, CH_2N), 4,24–4,30 м (1H, CH_2N), 5,75–5,83 м (1H, CH), 7,10 с (1H, Ar), 7,20–7,25 м (3H, Ar),

7,42–7,48 м (4H, Ar), 7,58–7,62 м (3H, Ar), 8,25–8,30 с (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 46,98 (C^5), 48,01 (C^7), 66,44 (C^6), 90,63, 117,55 (Py), 126,28, 127,21, 128,64 (Ar), 128,68 (C^2), 129,48, 129,63, 130,56, 131,06, 133,45 (Ar), 139,01 (C^3), 142,34 (C^{8a}), 151,88, 156,85, 169,98 (Py). Мас-спектр, m/z : 562 $[\text{M}+1]^+$. Розраховано, %: C, 49,17; H, 3,05; N, 7,48. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClIN}_3\text{O}_2\text{S}$. Знайдено, %: C, 48,39; H, 3,02; N, 7,51.

3,5-Дихлоро-4-[(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)окси]піридин 1-оксид (2с). Вихід: 61 %, т.топл. 144–145 °С. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (KCCB, *J*, Гц): 3,83–3,90 м (2H, CH_2S), 4,04–4,07 м (1H, CH_2N), 4,29–4,37 м (1H, CH_2N), 5,80–5,86 м (1H, CH), 7,25–7,29 м (4H, Ar), 7,41–7,47 м (3H, Ar), 7,53–7,57 м (3H, Ar), 8,56 с (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 46,90 (C^5), 47,98 (C^7), 66,93 (C^6), 119,36 (Py), 126,91, 127,58, 128,31 (Ar), 128,72 (C^2), 129,53, 129,81, 130,52, 131,05, 133,51 (Ar), 139,10 (C^3), 140,76 (Py), 142,44 (C^{8a}), 160,14 (Py). Мас-спектр, m/z : 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Розраховано, %: C, 58,73; H, 3,4; N, 8,93. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Знайдено, %: C, 58,97; H, 3,60; N, 9,01.

2-Хлоро-4-[(3,4-дигідро-2H-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)окси]піридин 1-оксид (2d). Вихід: 56 %, т.топл. 99–100 °С. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (KCCB, *J*, Гц): 3,90–3,93 м (1H, CH_2S), 3,98–4,04 м (1H, CH_2S), 4,35–4,40 м (1H, CH_2N), 4,94–4,98 м (1H, CH_2N), 5,87–5,92 м (1H, CH), 7,16–7,18 м (1H, Ar), 7,35–7,40 м (2H, Ar), 7,43–7,47 м (1H, Ar), 7,45 д (1H, $^3J = 8,0$ Hz, Ar), 7,83 д (1H, $^3J = 8,0$ Hz, Ar), 8,29 д (1H, $^3J = 6,0$ Hz, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 46,76 (C^4), 48,66 (C^2), 66,97 (C^3), 111,14, 112,09 (Py), 120,79 (C^6), 124,11 (C^9), 125,31 (C^7), 128,36 (C^8), 133,15 (Py), 134,97 (C^{5a}), 142,69 (C^{9a}), 149,06 (C^{10a}), 152,21, 164,90 (Py). Мас-спектр, m/z : 334 $[\text{M}+1]^+$. Розраховано, %: C, 53,97; H, 3,62; N, 12,59. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Знайдено, %: C, 54,16; H, 3,58; N, 12,45.

2-Хлоро-4-[(3,4-дигідро-2H-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)окси]-5-йодопіридин 1-оксид (2e). Вихід: 59 %, т.топл. 108–109 °С. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (KCCB, *J*, Гц): 3,92–3,97 м (1H, CH_2S), 4,00–4,07 м (1H, CH_2S), 4,38–4,45 м (1H, CH_2N), 4,99–5,02 м (1H, CH_2N), 5,90–5,93 м (1H, CH), 7,10 с (1H, Ar), 7,38–7,41 м (1H, Ar), 7,44–7,49 м (1H, Ar), 7,48 д (1H, $^3J = 8,0$ Hz, Ar), 7,85 д (1H, $^3J = 8,0$ Hz, Ar), 8,25 с (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 46,90 (C^4), 48,81 (C^2), 67,04 (C^3), 91,12, 118,09 (Py), 120,87 (C^6), 124,20 (C^9), 125,51 (C^7), 128,40 (C^8), 135,08 (C^{5a}), 142,93 (C^{9a}), 148,97 (C^{10a}), 151,95, 156,98, 170,01 (Py). Мас-спектр, m/z : 460 $[\text{M}+1]^+$. Розраховано, %: C, 39,19; H, 2,41; N, 9,14. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClIN}_3\text{O}_2\text{S}$. Знайдено, %: C, 39,06; H, 2,45; N, 9,25.

Експериментальна біологічна частина

Дослідження антиексудативної активності синтезованих сполук 2а-е. Для вивчення антиексудативної активності використовували самців шурів-альбіносів вагою 180–220 г. Відібраних тварин випадково розділили на групи по шість у кожній. Для моделювання індукованого карагенином набряку задньої лапи білого шура використовували методику запропоновану Winter та ін. [18]. Розчин карагенину (1,0% у стерильному 0,9% NaCl) вводили підшкірно в підпличинну ділянку задньої лапи (0,1 мл на кожну лапу) через 1 год після введення досліджуваної сполуки. Синтезовані сполуки вводили внутрішньочеревно в дозі 50 мг/кг (у фізіологічному розчині з однією краплею Tween-80™). Як еталонний препарат застосовували диклофенак (таблетки «Диклофенак натрію», «Здоров'я народу», Україна) у дозі 8 мг/кг. Контрольна група шурів отримувала лише сольовий розчин з однією

краплею Tween-80™. Об'єм задньої лапи вимірювали за допомогою електронного онкографа безпосередньо перед та через 4 год після ін'єкції карагеніну. Вплив досліджуваних сполук на зменшення набряку лапи порівнювали з цим контролем.

Висновки

Розроблено метод селективного окиснення атома азоту піридинового циклу 4-піридинілоксизаміщених (бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазинів і синтезовано низку раніше невідомих піридин-*N*-оксидів.

Проведено *in vivo* скринінг протизапальної активності синтезованих сполук на карагеніновій моделі запального процесу та ідентифіковано сполуку **2a**, яка відзначається помірною протизапальною дією та цікава для наступної оптимізації/ модифікації структури з метою отримання потенційних нестероїдних протизапальних агентів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ramos Rodríguez A.O., Magaña Vergara N.E., Mojica Sánchez J.P., Sumaya Martínez M.T., Gómez Sandoval Z., Cruz A., Ramos Organillo A. Synthesis, crystal structure, antioxidant activity and dft study of 2-aryl-2,3-dihydro-4H-[1,3]thiazino[3,2-*a*]benzimidazol-4-one. *Journal of Molecular Structure*. 2020. Vol. 1199. P. 127036. (<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127036>).
2. Nikolova I., Slavchev I., Ravutsov M., Dangalov M., Nikolova Y., Zagransyarska I., Stoyanova A., Nikolova N., Mukova L., Grozdanov P., Nikolova R., Shivachev B., Kuz'min V.E., Ognichenko L.N., Galabov A.S., Dobrikov G.M. Anti-enteroviral activity of new MDL-860 analogues: Synthesis, in vitro/in vivo studies and QSAR analysis. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 85. P. 487–497. (<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.02.020>).
3. Gong, J.-X., He, Y., Cui, Z.-L., Guo, Y.-W. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2016. Vol. 191(7). P. 1036–1041. (<https://doi.org/10.1080/10426507.2015.1135149>).
4. Thompson A.M., O'Connor P.D., Marshall A.J., Francisco A.F., Kelly J.M., Riley J., Read K.D., Perez C.J., Cornwall S., Thompson R.C.A., Keenan M., White K.L., Charman S.A., Zulfiqar B., Sykes M.L., Avery V.M., Chatelain E., Denny W.A. Re-evaluating pretemanid analogues for Chagas disease: Hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 207. P. 112849. (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112849>).
5. Merić A., Incesu Z., Hatipoğlu İ. Synthesis of some 3,4-disubstituted-6,7-dihydro-imidazo [2,1-*b*] [1,3]thiazole and 3,4-disubstituted-7,8-dihydro-6H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine derivatives and evaluation of their cytotoxicities against F2408 and 5RP7 cells. *Med. Chem. Res.* 2008. Vol. 17. P. 30–41. (<https://doi.org/10.1007/s00044-008-9090-7>).
6. Schoeder C.T., Kaleta M., Mahardhika A.B., Olejarz-Maciej A., Łażewska D., Kieć-Kononowicz K., Müller C.E. Structure-activity relationships of imidazothiazinones and analogs as antagonists of the cannabinoid-activated orphan G protein-coupled receptor GPR18. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 155. P. 381–397. (<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.050>).
7. Volkov O.A., Cosner C. C., Brockway A.J., Kramer M., Booker M., Zhong S., Ketcherside A., Wei S., Longgood J., McCoy M., Richardson T.E., Wring S.A., Peel M., Klinger J.D., Posner B.A., De Brabander J.K., Phillips M.A. Identification of Trypanosoma brucei AdoMetDC inhibitors using a high-throughput mass spectrometry-based assay. *ACS Infectious Diseases*.

2017. Vol. 3(7). P. 512–526. (<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00022>).
8. *Wardman P., Priyadarsini K.I., Dennis M.F., Everett S.A., Naylor M.A., Patel K.B., Stratford I.J., Stratford M.R.L., Tracy M.* Chemical properties which control selectivity and efficacy of aromatic N-oxide bioreductive drugs. *Bri. J. Cancer.* 1996. Vol. 27. P. 70–74.
 9. *Chandler C.J., Segel I.H.* Mechanism of the Antimicrobial Action of Pyrithione: Effects on Membrane Transport, ATP Levels, and Protein Synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978. Vol. 14(1). P. 60–68. (<https://doi.org/10.1128/AAC.14.1.60>).
 10. *Vallerini G.P., Amori L., Beato C., Tararina M., Wang X.-D., Schwarcz R., Costantino G.* 2-Aminonicotinic Acid 1-Oxides Are Chemically Stable Inhibitors of Quinolinic Acid Synthesis in the Mammalian Brain: A Step toward New Antiexcitotoxic Agents. *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56(23). P. 9482–9495. (<https://doi.org/10.1021/jm401249c>).
 11. *O'Donnell G., Poeschl R., Zimhony O., Gunaratnam M., Moreira J.B.C., Neidle S., Evangelopoulos D., Bhakta S., Malkinson J.P., Boshoff H.I., Lenaerts A., Gibbons S.* Bioactive Pyridine-N-oxide Disulfides from *Allium stipitatum*. *J. Nat. Prod.* 2009. Vol. 72(3). P. 360–365. (<https://doi.org/10.1021/np800572r>).
 12. *Torres E., Moreno E., Ancizu S., Barea C., Galiano S., Aldana S., Monge A., Pérez-Silanes S.* New 1,4-di-N-oxide-quinoxaline-2-ylmethylene isonicotinic acid hydrazide derivatives as anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21(12). P. 3699–3703. (<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.04.072>).
 13. *Mosher H.S., Turner L.* Pyridine N-oxide. *Org. Synth.* 1953, Vol. 33. P. 79. (<https://doi.org/10.15227/orgsyn.033.0079>).
 14. *Epszajn, J., Bieniek, A., Kowalska, J.* Application of organolithium and related reagents in synthesis. Part 9. Synthesis and metallation of 4-chloropicolin- and 2-chloroisonicotin-anilides. A useful method for preparation of 2,3,4-trisubstituted pyridines. *Tetrahedron.* 1989. Vol. 47(9). P. 1697–1706. ([https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(89\)2996912-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(89)2996912-1)).
 15. *Meisenheimer J.* Über Pyridin-, Chinolin- und Isochinolin-N-oxyd. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B Series).* 1926. Vol. 59(8). P. 1848–1853. (<https://doi.org/10.1002/cber.19260590828>).
 16. *Kubota A., Takeuchi H.* An Unexpected Incident with m-CPBA. *Org. Process Res. Dev.* 2004. Vol. 8(6). P. 1076–1078. (<https://doi.org/10.1021/op049825+>).
 17. *Slyvka N., Saliyeva L., Holota S., Tkachuk V., Vaskevych A., Vaskevych R., Vovk M.* Convenient Synthesis of 4-pyridinyloxy-Modified imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines as Potential Anti-inflammatory Agents. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2023. Vol. 13(2). P. 183. (<https://doi.org/10.33263/BRIAC132.183>).
 18. *Winter C.A., Risley E.A., Nuss G.W.* Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1962. Vol. 111(3). P. 544–547. (<https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>).

SUMMARY

*Nataliia SLYVKA¹, Lesya SALIYEVA¹, Serhii HOLOTA^{1,2}, Ella KADYKALO¹,
Larysa MARUSHKO¹, Mykhailo VOVK²*

SYNTHESIS AND ANTIEXUDATIVE ACTIVITY OF N-OXIDES 4-PYRIDINYLOXYSUBSTITUTED (BENZO)IMIDAZO[2,1-*b*][1,3]THIAZINES

¹*Lesya Ukrainka Volyn National University,
Voli Ave., 13, 43025 Lutsk, Ukraine
e-mail: saliieva.lesia@vnu.edu.ua*

²*Danylo Halatsky Lviv National Medical University,
Pekarska Str., 69, 79010 Lviv, Ukraine*

³*Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine,
Murmanska Str., 5, 02660 Kyiv, Ukraine*

The imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine nucleus, as well as the pyridine-*N*-oxide fragment, are pharmacophore groups that have received much attention from researchers. That is why the combination of these scaffolds in the structure of a single molecule seems to be quite attractive from chemical and biological point of view. Synthetically available 4-pyridinyloxy-substituted (benzo)imidazo[2,1-*b*]thiazines were used as precursors to obtain previously unknown (benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-ylxyppyridine 1-oxides. It was found that the oxidation of the latter with *m*-chlorobenzoic acid under mild reaction conditions using dichloromethane as a solvent at room temperature proceeds smoothly and selectively to obtain only the target products. The composition and structure of the synthesized pyridine-*N*-oxides are unambiguously confirmed by complex physicochemical analysis, particularly by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, chromatato-mass spectrometry, as well as elemental analysis data. The antiexudative activity of (benz)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-ylxyppyridine 1-oxides was studied *in vivo* in a model of carrageenan-induced paw edema in white outbred male rats. The development of edema was considered from increasing the volume of the paw 4 hours after the introduction of carrageenan. Quantitative assessment of antiexudative activity was performed by the degree of reduction of rat paw edema, and the rate of suppression of the inflammatory process was calculated. Performed bioscreening showed that the synthesized pyridine-*N*-oxides are characterized by weak anti-inflammatory activity, and only 2-chloro-4-[(2,3-diphenyl-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl)oxy]pyridine 1-oxide **2a** has moderate antiexudative effect with of inflammatory inhibition rate of 31.9%. This compound is thus of interest for further structural modification in order to obtain potential non-steroidal anti-inflammatory agents. It is important to note that the presence in the structure of the synthesized derivatives **2a-e** of *N*-oxide fragment is very promising for the design of anti-inflammatory agents, which are characterized by the absence of side effects caused by inhibition of cyclooxygenase-1.

Keywords: imidazo[2,1-*b*]thiazines, *m*-chloroperoxybenzoic acid, oxidation, *N*-oxides, antiexudative activity.

Стаття надійшла: 29.04.2022.
Після доопрацювання: 25.06.2022.
Прийнята до друку: 30.09.2022.