

СЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ *S,S*-ДИОКСИДІВ ПІРИДИНОЛОКСИЗАМІЩЕНИХ [2,1-*b*][1,3]ТІАЗИНІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

Сливка Наталія Юріївна,
кандидат хімічних наук, доцент, slivka.natalia@vnu.edu.ua,
Волинський національний університет імені Лесі Українки, Україна

Салієва Леся Миколаївна,
кандидат хімічних наук, доцент, saliieva.lesia@vnu.edu.ua,
Волинський національний університет імені Лесі Українки, Україна

Вовк Михайло Володимирович,
доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, mvovk@ioch.kiev.ua,
Інститут органічної хімії НАН України

Реакції окиснення гетероатомів органічних сполук, в першу чергу сірки, є потужним інструментом їх модифікації з метою конструювання нових похідних, важливих як для синтетичних перетворень, так і для структурних та біомедичних досліджень. Зокрема, для селективного окиснення сульфідів до сульфоксидів та сульфонів на даний час розроблено ряд ефективних підходів, серед яких особлива роль відводиться хемо- та біокаталітичним методам [1]. Ациклічні та (гетеро)циклічні сполуки, які містять фармакологічно привабливі сульфоксидну та сульфонову функції, в значній кількості випадків схильні до посилення біологічного ефекту та зниження токсичності або ж є важливими проміжними продуктами і будівельними блоками для дизайну низки біоактивних сполук [2, 3].

Нещодавно [4] нами була синтезована низка раніше невідомих піридинілоксизаміщених імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів, які характеризуються задовільними лікоподібними параметрами та в експериментах *in vivo* відзначаються протизапальною дією. З метою покращення фармакологічних параметрів та біологічних властивостей такого типу сполук, нам вдалося оптимізувати їх структуру шляхом селективного окиснення атома сірки тіазинового циклу та дослідити протизапальну активність синтезованих сполук.

З урахуванням важливої ролі сульфогруп в структурі фармакологічно активних сполук, що є похідними азоло-азинових систем в ролі базових субстратів для дослідження процесу окиснення нами були обрані 6-(2-піридинілокси)заміщені **1a-i**. Як окисник використовували достатньо м'який та селективний реагент для перетворення в гетероциклічних сполуках S(II) в можливі валентні стани S(IV) та S(VI) – *meta*-хлоронадбензойну кислоту (*m*-CPBA).

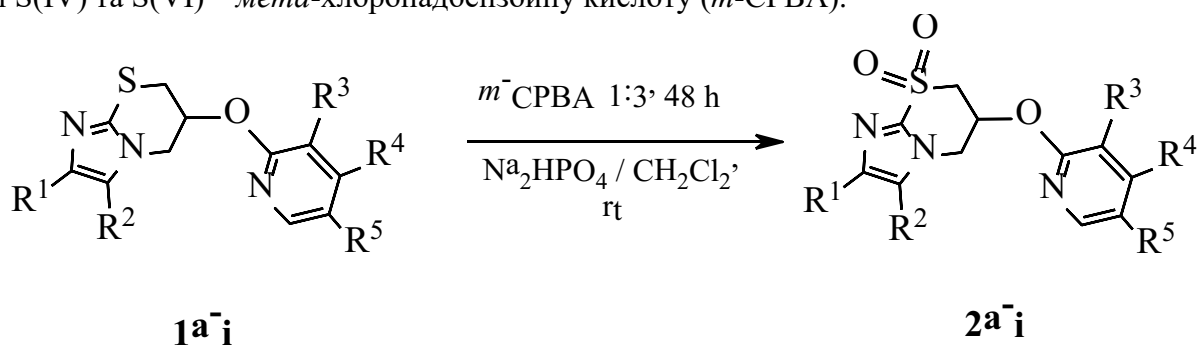


Рис. 1. Синтез сульфонів піридинілоксизаміщених (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **2a-i**.

Встановлено, що взаємодія імідазотіазинів **1a-i** із *m*-CPBA у співвідношенні 1:3 в розчині дихлорометану в присутності гідрофосфату натрію як основи, при кімнатній

температурі впродовж 48 год характеризується високою хемоселективністю і приводить до отримання сульфонів **2a-i** із виходами 58-72 %.

Таблиця 1. Характеристика будови синтезованих сполук **1a-i**, **2a-i**.

Сполука	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1a, 2a	H	H	H	H	Cl
1b, 2b	H	H	H	H	CF ₃
1c, 2c	H	H	H	H	CN
1d, 2d	H	H	H	CN	H
1e, 2e	H	H	Cl	H	Cl
1f, 2f	H	H	Cl	H	CF ₃
1g, 2g	Ph	Ph	Cl	H	CF ₃
1h, 2h	(-CH=CH-) ₂		H	H	CF ₃
1i, 2i	(-CH=CH-) ₂		H	CN	H

Будова синтезованих сульфонів підтверджена даними ¹H NMR, ¹³C NMR та LC-MS спектрів.

Протизапальну (антиексудативну) активність синтезованих сполук **2a-i** вивчали *in vivo* за допомогою індукованого карагеніном набряку задньої лапи щура [5]. Як препарат порівняння в експерименті використовувався диклофенак натрію, неселективний інгібітор як циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1), так і циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). Результати скринінгу протизапальної активності показали, що досліджувані похідні мають багатообіцяючу протиексудативну дію. Усі сульфони показали значну антиексудативну дію з індексом пригнічення запалення в діапазоні 37,7 - 48,1%. Найактивнішою в експерименті виявилася сполука **2i**, яка дорівнювала дії препарату порівняння.

1. Bäckvall, J.-E. Modern Oxidation Methods, 2nd ed.; Completely rev. and enlarged ed.; Bäckvall, J.-E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010; ISBN 978-3-527-32320-3.
2. Surur, A.S.; Schurig, L.; Link, A. Interconnection of sulfides and sulfoxides in medicinal chemistry // Arch. Pharm. – 2018. – P. 1800248.
3. Mahdi, J.; Ameneh, A.; Sadegh, K.; Torabi, Sara; Davood, N. Progress and perspectives of electrochemical insights for C-H and N-H sulfonylation. // New Journal of Chemistry. – 2021. – P. 18246-18267.
4. Saliyeva, L.; Slyvka N.; Litvinchuk, M.; Holota, S.; Grozav, A.; Yakovychuk, N.; Vovk M. Synthesis and evaluation of bioactivity of (2-pyridinyloxy)substituted (benzo)imidazo[2,1-b][1,3]thiazines // Biointerface Research in Applied Chemistry. – 2022. – P. 5031 – 5044.
5. Winter, C.A.; Risley, E.A.; Nuss, G.W. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1962. – P. 544-547.