

УДК 547.781 + 547.869

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-2-8>

Наталія СЛИВКА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025
ORCID: 0000-0002-3811-7138

Леся САЛІЄВА

кандидат хімічних наук, старший викладач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025
ORCID: 0000-0002-1047-8652

Сергій ГОЛОТА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025
ORCID: 0000-0002-9892-437X

Василь ЖИЛКО

аспірант кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

Дмитро ХИЛЮК

кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри органічної хімії, Люблінський медичний університет, вул. Ал. Рацлавицьке, 1, м. Люблін, Польща, 20-059
ORCID: 0000-0001-9306-7463

Михайло ВОВК

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу механізмів органічних реакцій, директор Інституту органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, м. Київ, Україна, 02660
ORCID: 0000-0003-1753-3535

Бібліографічний опис статті: Сливка, Н., Салієва, Л., Голота, С., Жилко, В., Хилюк, Д., Вовк, М. (2022). Докінгові дослідження механізму дії потенційного нестероїдного протизапального агента 3-((3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси)-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]-тіазину. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 2, 61–68, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-2-8>

ДОКІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ПОТЕНЦІЙНОГО НЕСТЕРОЇДНОГО ПРОТИЗАПАЛЬНОГО АГЕНТА 3-[(3,5-ДИХЛОРПІРИДИН-2-ІЛ)ОКСИ]-3,4-ДИГІДРО-2H-БЕНЗО[4,5]-ІМІДАЗО[2,1-B][1,3]ТІАЗИНУ

Робота присвячена докінговому дослідженню механізму дії потенційного нестероїдного протизапального агента імідазотіазинового типу – 3-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси]-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазину. Синтезована сполука **4q** з наперед встановленою високою антиоксидантною активністю була досліджена на стикування однієї молекули відносно іншої – молекулярний докінг. Проведеним експериментом встановлено, що в основі механізму протизапальної активності **4q** лежить неселективний вплив на циклооксигенази першого та другого типу. Згідно з результатами моделювання стикування, наявність атома хлору у молекулі **4q** створює додаткову гідрофобну взаємодію, що збільшує сумарну енергію зв'язування.

Докінговими дослідженнями виявлено, що 3-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси]-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]-тіазин **4q** при зв'язуванні з ЦОГ-1 розміщується у гідрофобній кишені, структура якої складається з низки ліпофільних амінокислот: ILE563, VAL349, ALA527, LEU352, TRP387, PHE518, TYR385, TYR348, LEU384. Крім того, сполука **4q** демонструє хороше зв'язування з активним сайтом ЦОГ-2. Зазначена взаємодія реалі-

зується за рахунок гідрофобних взаємодій з рядом амінокислот: VAL509, ALA513, VAL335, LEU370, TRP373 і TYR 371. Проведення докінгових досліджень показало, що 3-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси]-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]-тіазин **4q** утворює ряд додаткових зв'язувань із LEU338 (Pi-амід), ALA502 (Pi-алкіл), GLY512 (зв'язок "гідроген-карбон"). Однак, подібно зі зв'язуванням з ферментом ЦОГ-1, тестована сполука **4q** не утворює жодних водневих зв'язків.

Показано, що 3-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси]-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]-тіазин **4q**, який продемонстрував у *in silico* докінгових дослідженнях хороше зв'язування з ферментами ЦОГ-1 та ЦОГ-2 навіть без утворення водневих зв'язків, може використовуватися, як ефективний модельний скафолд, для дизайну нових потенційних нестероїдних протизапальних агентів.

Ключові слова: 3-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси]-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]-тіазин, протизапальна (антиексудативна) активність, докінгові дослідження.

Nataliia SLYVKA

Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Lesya SALIYEVA

Ph.D., Senior Lecturer at the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Serhii HOLOTA

Ph.D., Associate Professor at the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-9892-437X

Vasyl ZHYLKO

Postgraduate Student at the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

Dmytro KHYLUK

Ph.D., Senior Lecturer at the Department of Organic Chemistry, Medical University of Lublin, 1 Al. Ratslavyske str., Lublin, Poland, 20-059

ORCID: 0000-0001-9306-7463

Mykhailo VOVK

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of NAS of Ukraine, Head of the Department of Mechanisms of Organic Reactions, Director of Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine, 5, Murmanska str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

To cite this article: Slyvka, N., Saliyeva, L., Holota S., Zhytko, V., Khylyuk D., Vovk, M. (2022). Dokinhovi doslidzhennia mekhanizmu dii potentsiinoho nesteroidnoho protyzapalnoho ahentu 3-((3,5-dykhlorpirydyin-2-il)oksy)-3,4-dyhydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]-tiazynu [Docking studies of the mechanism of action of a potential non-steroidal anti-inflammatory agent 3-[(3,5-dichloropyridin-2-yl)oxy]-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 2, 61–68, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-2-8>

DOCKING STUDIES OF THE MECHANISM OF ACTION OF A POTENTIAL NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENT 3-[(3,5-DICHLOROPYRIDIN-2-YL)OXY]-3,4-DIHYDRO-2H-BENZO[4,5]-IMIDAZO[2,1-B][1,3]-THIAZINE

The work is devoted to the docking research of the mechanism of action of the nonsteroidal anti-inflammatory agent of the imidazothiazine type, 3-[(3,5-dichloropyridin-2-yl)oxy]-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]-thiazine. The synthesized compound **4q** with previously established high antioxidant activity was investigated for the docking of one molecule with another – molecular docking. According to the results of the experiment, it was established that the mechanism of anti-inflammatory activity of **4q** is based on non-selective effect on cyclooxygenases of the first and second types. According to the docking simulation results, the presence of chlorine atom in the **4q** molecule creates additional hydrophobic interaction that increases the total binding energy.

As a result of the docking studies, it was found that 3-[(3,5-dichloropyridin-2-yl)oxy]-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]-thiazine **4q** when bound to COX-1 is placed in a hydrophobic pocket, the structure of which consists of a series of lipophilic amino acids, ILE563, VAL349, ALA527, LEU352, TRP387, PHE518, TYR385, TYR348, LEU384. Additionally, **4q** shows good binding to the active site of COX-2. This interaction is implemented due to hydrophobic interactions with a number of amino acids, VAL509, ALA513, VAL335, LEU370, TRP373 and TYR 371.

Performed docking studies showed that 3-[(3,5-dichloropyridin-2-yl)oxy]-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]-thiazine **4q** forms a number of additional bonds with LEU338 (Pi-amide), ALA502 (Pi-alkyl), GLY512 (hydrogen-carbon bond). However, similar to the binding to the COX-1 enzyme, the tested compound **4q** did not form any hydrogen bonds.

It was shown that 3-[(3,5-dichloropyridin-2-yl)oxy]-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]-thiazine **4q** which demonstrated good binding to COX-1 and COX-2 enzymes in *in silico* docking studies even without the formation of hydrogen bonds can be used as an effective model scaffold for the design of new potential non-steroidal anti-inflammatory agents.

Key words: 3-[(3,5-dichloropyridin-2-yl)oxy]-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]-thiazine, anti-inflammatory (anti-exudative) activity, docking studies.

Вступ

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAIDs) на сьогоднішній день є однією з найдавніших та найбільш вживаних груп препаратів. На фармацевтичному ринку України представлені понад 20 оригінальних монокомпонентних препаратів NSAIDs та близько 200 генериків, а також значна кількість комбінованих засобів та їх генеричних версій. Проте проблема пошуку та створення нових NSAIDs залишається відкритою, перш за все, з метою усунення гастроінтестинальних, кардіо- та реноваскулярних ризиків при їх тривалому застосуванні [1-4]. В механізмах реалізації терапевтичних та побічних ефектів різних класів NSAIDs ключову роль відіграє вплив лікарських препаратів на клітинний метаболізм арахідонової кислоти, яка є субстратом для синтезу активних внутрішньоклітинних інтермедіатів: ейкозаноїдів, лейкотрієнів та ін. Різні класи органічних сполук здатні змінювати активність фосфоліпази A₂, блокуючи процес вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинної мембрани; селективно та неселективно інгібувати циклооксигенази 1 та 2 типів (COX-1 та COX-2), пригнічуючи трансформацію арахідонової кислоти до ейкозаноїдів; інгібувати 5-ліпооксигеназу (5-LOX), перешко-

джаючи перетворенню арахідонової кислоти на лейкотрієни; виявляти мультиактивність по відношенню до ензимних систем (подвійні інгібітори COX-2/5-LOX), тощо.

Останнім часом на особливу увагу заслуговують похідні імідазолу [5-8], що містять потенційні лікоподібні структури, які, зокрема, є основою багатьох нестероїдних протизапальних лікарських засобів [9-11]. В попередніх дослідженнях [12, 13], присвячених розвитку тематики органічної і медичної хімії конденсованих похідних імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину нами було синтезовано та ідентифіковано ряд потенційних протизапальних нестероїдних агентів, які характеризуються високим рівнем протизапальної активності в експериментах *in vivo* та відзначаються задовільними лікоподібними параметрами.

Отримані результати роботи [12] продемонстрували, що 2-(піридилокси)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазини **4a-f** були найактивнішими серед сполук даної серії. Для них значення показника інгібування запального процесу становило від 26,4 до 35,8%, натомість бензоанельована похідна **4q** виявила найвищу активність із значенням показника інгібування запалення 39,1%, що було еквівалентно значенню еталонного препарату. Інші синтезовані похідні продемонстрували нижчий рівень протизапальної активності

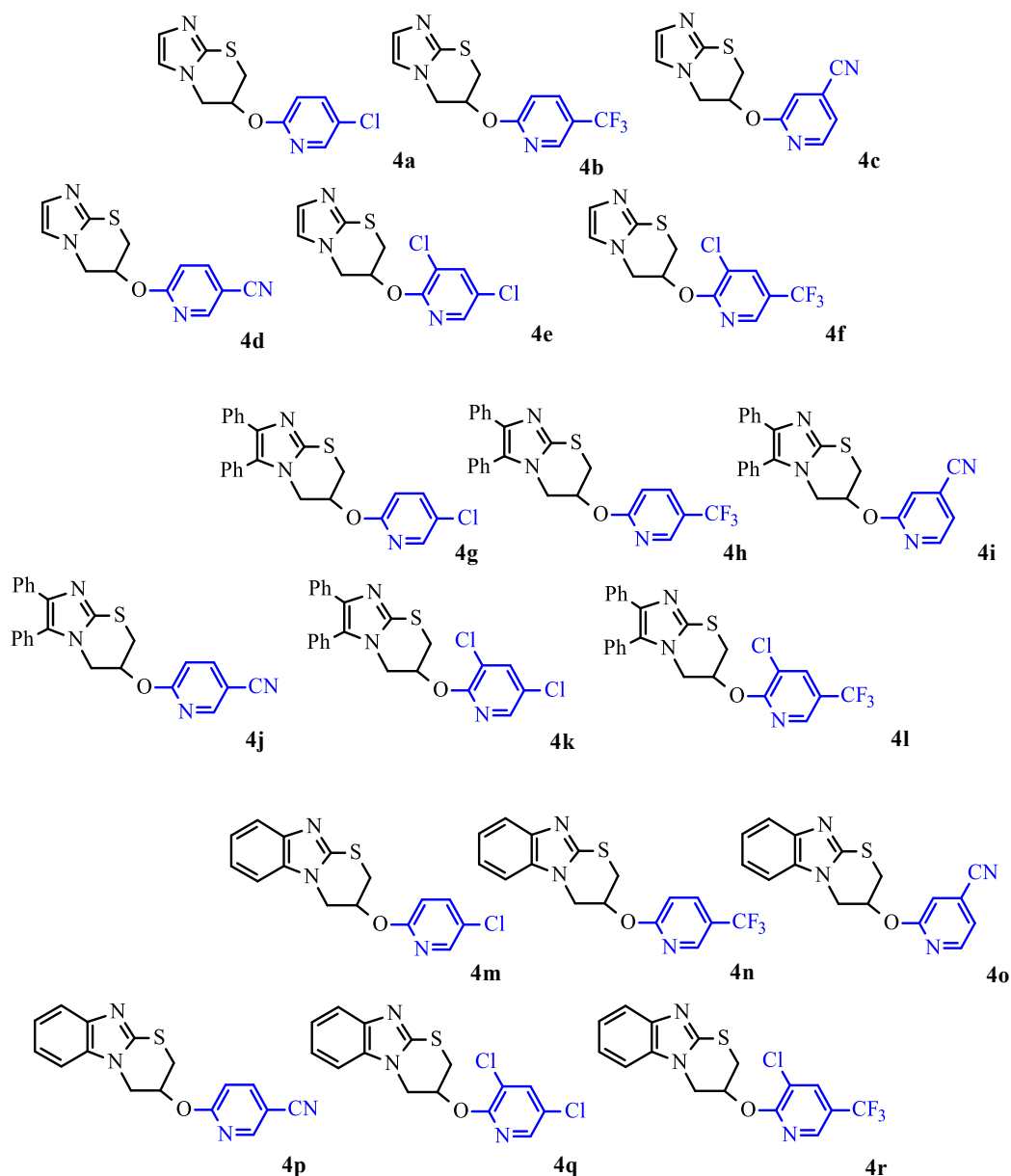


Рис. 1. Сполуки, які досліджувалися на протизапальну (антиексудативну) активність

зі значеннями показника інгібування в діапазоні від 3,7 до 21,8%.

В контексті взаємозв'язку “структура – протизапальна активність” слід зауважити, що найбільш активна гібридна сполука **4q** поєднує у своїй структурі бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиновий та 3,5-дихлоропіридинільний фрагменти.

Таким чином, метою даної роботи було проведення *in silico* докінгових досліджень потенційного нестероїдного протизапального агента – сполуки **4q** – 3-[(3,5-дихлоропіридин-2-іл)окси]-3,4-дигідро-2*H*-бензо[4,5]-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину з метою вста-

новлення ймовірного механізму дії даної сполуки.

Матеріали та методи

Синтез та дослідження протизапальної активності

Синтез, фізико-хімічні властивості та дослідження протизапальної активності сполуки **4q** описані у роботі [12].

Докінгові дослідження

Autodock Vina використовувався для моделювання *in silico*. Рентгенівські кристалічні структури завантажено з ресурсу “Банк даних білків” (PDB, Protein Data Bank) (код PDB COX-1 – 2OYU, PDB код COX-2 – 3LN1). За

допомогою AutoDock Tools були видалені всі зв'язані ліганди та молекули води, додані полярні атоми водню, об'єднані неполярні атоми водню та визначено обертальні зв'язки. Також були розраховані заряди Коллмана і розподілені по всіх атомах в залишках. Хімічні структури сполук було намальовано за допомогою Biovia Draw, а їх 3D-структури оптимізовано за допомогою Hyperchem 7.5 з використанням квантових методів MM+ та PM3 відповідно до тих пір, поки не було отримано градієнт RMS менше 0,01 ккал/моль/Å. Розмір сітки був встановлений на 50×50×50 точок хуз з інтервалом сітки 0,375. Під час процедури стикування білки вважаються жорсткими. Результати менш ніж 2,0 Å в позиційному середньоквадратичному відхиленні (RMSD) були згруповані разом і представлені результатом з найбільш сприятливою вільною енергією зв'язування. Позицію з найнижчою енергією зв'язування або спорідненістю зв'язування було виділено і вирівняно

з відповідною структурою білка для наступного аналізу взаємодії ліганд-рецептор. Перевірку вибраних параметрів стикування проводили шляхом перетворення вихідних лігандів із тривимірних ферментних структур (індометацин-(S)-альфа-етилетаноламід до ЦОГ-1 (PDB: 2OYU) та целекоксибу до ЦОГ-2 (PDB: 3LN1)). Додатково було отримано енергії зв'язування нативних лігандів, що надалі дозволило оцінити протизапальну активність отриманих сполук у порівнянні з еталонними.

Результати та їх обговорення

Проведені докінгові дослідження демонструють наявність виразного протизапального потенціалу тестованої сполуки **4q** на моделі *in silico*, що підтверджує отримані експериментальні дані на моделі *in vivo* (Таблиця 1).

Проте енергії зв'язування та константи інгібування K_i для молекули **4q** в порівнянні з даними, отриманими для референтних молекул індометацин-(S)-альфа-етилетаноламід та

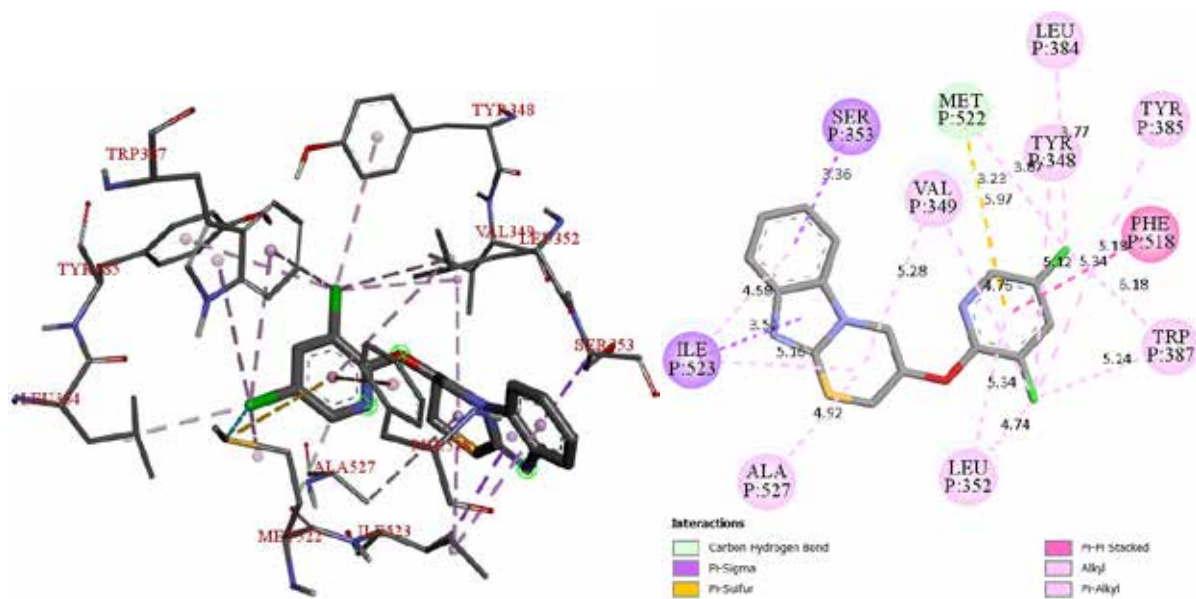


Рис. 2. Докінгова конформація 4q з ЦОГ-1 (COX-1, PDB code: 2OYU)

Таблиця 1

Розраховані енергії зв'язування та константи інгібування (K_i) для молекули **f** та референтних молекул: індометацин-(S)-альфа-етилетаноламід та целекоксибу

Сполука/ Референс-препарати	COX-1 (PDB: 2OYU)		COX-2 (PDB: 3LN1)	
	Енергія зв'язування (Kcal/mol)	K_i Константа інгібування	Енергія зв'язування (Kcal/mol)	K_i Константа інгібування
H-319	-9.10	214.81 nM	-9.44	119.89 nM
Індометацин-(S)-альфа-етил-етаноламід	-10.16	35.50 nM	—	—
Целекоксиб	—	—	-11.38	4.54 nM

- COX-1 – циклооксигеназа-1; COX-2 – циклооксигеназа-2

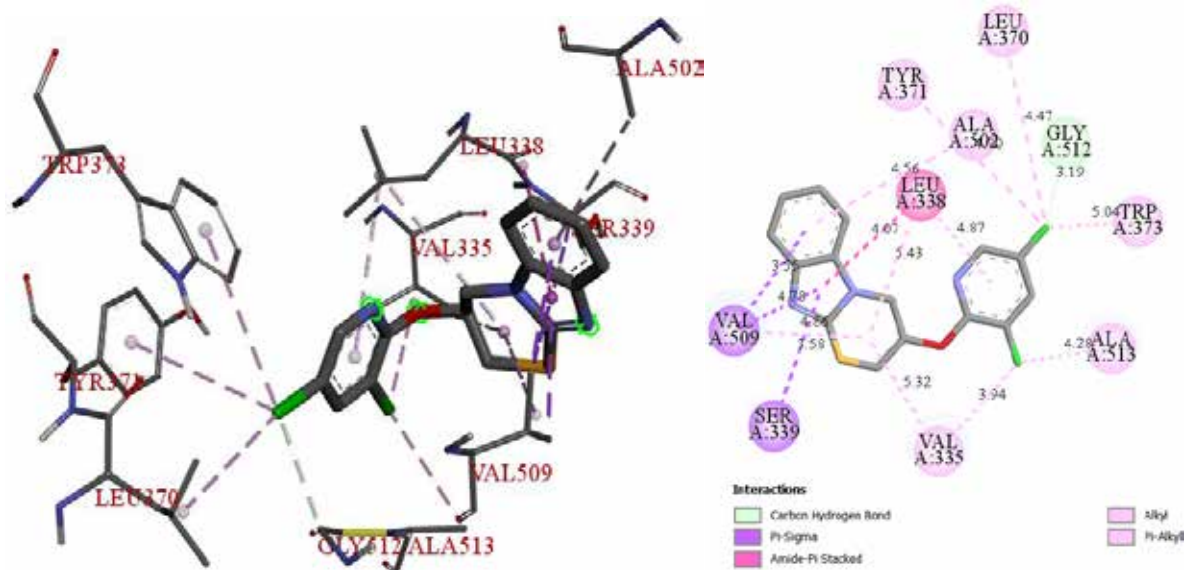


Рис. 3. Докінгова конформація 1 з ЦОГ-2 (COX-2, PDB code: 3LN1)

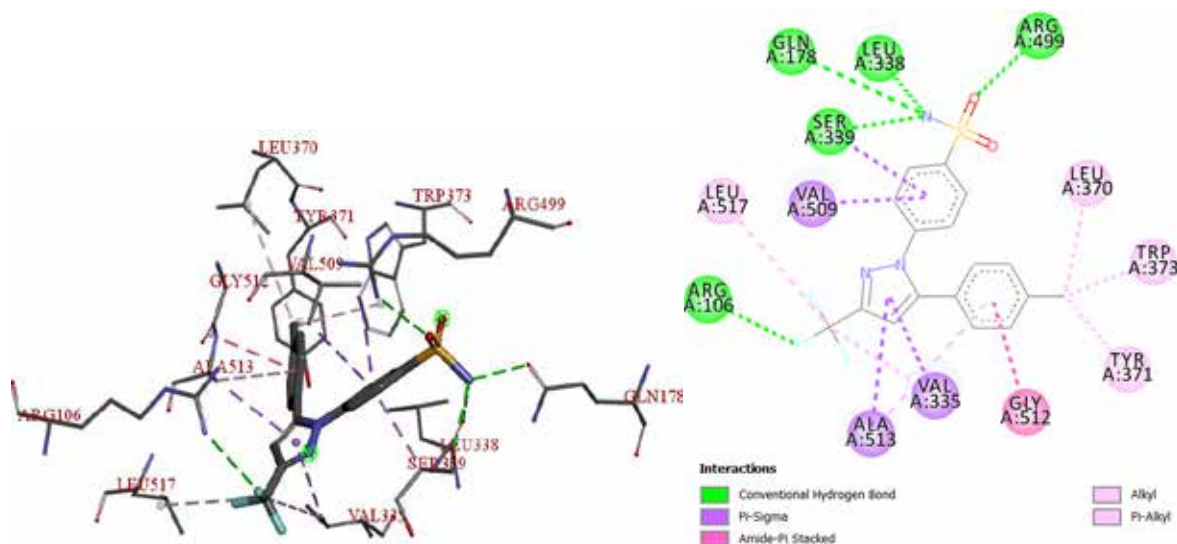


Рис. 4. Докінгова конформація целекоксибу з ЦОГ-2 (COX-2, PDB code: 3LN1)

целекоксибу (Таблиця 1), дозволяють припустити, що в основі механізму протизапальної активності **4q** є неселективний вплив на циклооксигенази першого та другого типу. Згідно з результатами моделювання стикування, наявність атома хлору у молекулі **4q** створює додаткову гідрофобну взаємодію, що збільшує сумарну енергію зв'язування.

При зв'язуванні з ЦОГ-1 сполука **4q** розміщується у гідрофобній кишені, структура якої складається з ряду ліпофільних амінокислот: ILE563, VAL349, ALA527, LEU352, TRP387, PHE518, TYR385, TYR348, LEU 384

(Рисунок 2). Зв'язування сполуки **4q** з ЦОГ-1 реалізується різними типами взаємодій: наприклад Pi-сігма, Pi-алкіл, і Pi-сірка. Проте необхідно відзначити, що відсутність водневих зв'язків зменшує енергію зв'язування сполуки **4q** порівняно з індометацин-(S)-альфа-етилетаноламідом.

В результаті проведених докінгових досліджень, встановлено, що 3-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси]-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]-тіазин **4q** демонструє хороше зв'язування з активним сайтом ЦОГ-2 (Рисунок 3). Зазначена взаємодія реалізується

за рахунок гідрофобних взаємодій з рядом амінокислот: VAL509, ALA513, VAL335, LEU370, TRP373 і TYR 371. Такий механізм взаємодії з ЦОГ-2 є аналогічним для целекоксибу (Рисунок 4). Також під час проведених докінгових досліджень було виявлено, що 3-[(3,5-дихлорпіридин-2-іл)окси]-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]-тіазин **4q** утворює ряд додаткових зв'язувань з: LEU338 (Рі-амід), ALA502 (Рі-алкіл), GLY512 (зв'язок "гідроген-карбон"). Однак, слід зауважити, що подібно зв'язуванням з ферментом ЦОГ-1, тес-

тована сполука **4q** не утворює жодних водневих зв'язків, які, в свою чергу, відіграють важливу роль і є вирішальними для реалізації сильної взаємодії з мішенню.

Підсумовуючи отримані результати, слід зазначити що, ефективно зв'язування, яке продемонструвала у *in silico* докінгових дослідження сполука **4q** із ферментами ЦОГ-1 та ЦОГ-2 навіть без утворення водневих зв'язків, дозволяє розглядати її як ефективний модельний скафолд для дизайну нових потенційних нестероїдних протизапальних агентів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Bacchi, S.; Palumbo, P.; Sponta, A.; Coppolino, M.F. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents. Med Chem.* 2012, 11(1), 52-64.
2. Green, G.A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone.* 2001, 3(5), 50-60.
3. Burayk, S.; Oh-Hashi, K.; Kandeel, M. Drug Discovery of New Anti-Inflammatory Compounds by Targeting Cyclooxygenases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022, 24, 15(3), 282.
4. Cuesta, S.A.; Meneses, L. The Role of Organic Small Molecules in Pain Management. *Molecules.* 2021, 1, 26(13), 4029.
5. Gong, J.-X.; Cui, Y. He, Z.-L.; Guo, Y.-W. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-a]benzimidazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* 2016, 191, 7, 1036-1041.
6. Kim, P.; Kang, S.; Boshoff, H.I.; Jiricek, J.; Collins, M.; Singh, R.; Manjunatha, U.H.; Niyomrattanakit, P.; Patel, S.; Zhang, L.; Goodwin, M.; Dick, T.; Keller, T.H.; Dowd, C.S.; Barry, C.E. Structure-Activity Relationships of Antitubercular Nitroimidazoles. 2. Determinants of Aerobic Activity and Quantitative Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 1329-1344.
7. Thompson, A.M.; Marshall, A.J.; Maes, L.; Yarlett, N.; Bacchi, C.J. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: Hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, 28, 207-213.
8. 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 pretomanid analogues for Chagas disease: Hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, 207, 112849.
9. Radini, A.M.; Abdel-Wahab, B.F.; Khidre, R.E. Synthetic routes to imidazothiazines. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2016, 191, 6, 844-856.
10. Tales A. C. Goulart, T. A. C.; Kazmirski, J. A. G.; Back, D. F.; Zeni, G. Cyclization of Thiopropargyl Benzimidazoles by Combining Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 14113-14126.
11. 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, 155, 381-397.
12. 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, 12(4), 5031 – 5044.
13. 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 Research in Applied Chemistry.* 2023, 13(2), 183.

REFERENCES:

1. Bacchi, S.; Palumbo, P.; Sponta, A.; Coppolino, M.F. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents. Med Chem.* 2012, 11(1), 52-64.
2. Green, G.A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone.* 2001, 3(5), 50-60.
3. Burayk, S.; Oh-Hashi, K.; Kandeel, M. Drug Discovery of New Anti-Inflammatory Compounds by Targeting Cyclooxygenases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022, 24, 15(3), 282.

4. Cuesta, S.A.; Meneses, L. The Role of Organic Small Molecules in Pain Management. *Molecules*. 2021, 1, 26(13), 4029.
5. Gong, J.-X.; Cui, Y. He, Z.-L.; Guo, Y.-W. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino[3,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*. 2016, 191, 7, 1036-1041.
6. Kim, P.; Kang, S.; Boshoff, H.I.; Jiricek, J.; Collins, M.; Singh, R.; Manjunatha, U.H.; Niyomrattanakit, P.; Patel, S.; Zhang, L.; Goodwin, M.; Dick, T.; Keller, T.H.; Dowd, C.S.; Barry, C.E. Structure–Activity Relationships of Antitubercular Nitroimidazoles. 2. Determinants of Aerobic Activity and Quantitative Structure–Activity Relationships. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 1329-1344.
7. Thompson, A.M.; Marshall, A.J.; Maes, L.; Yarlett, N.; Bacchi, C.J. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: Hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, 28, 207-213.
8. 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 pretomanid analogues for Chagas disease: Hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, 207, 112849.
9. Radini, A.M.; Abdel-Wahab, B.F.; Khidre, R.E. Synthetic routes to imidazothiazines. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2016, 191, 6, 844-856.
10. Tales A. C. Goulart, T. A. C.; Kazmirski, J. A. G.; Back, D. F.; Zeni, G. Cyclization of Thiopropargyl Benzimidazoles by Combining Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 14113-14126.
11. 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, 155, 381-397.
12. 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, 12(4), 5031 – 5044.
13. 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 Research in Applied Chemistry*. 2023, 13(2), 183.