

Е. М. Давидов, С. Ю. Штриголь

## Вплив похідного тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, перспективного антиконвульсанта, на поведінкові реакції, м'язовий тонус і больову чутливість

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

*Ключові слова: антиконвульсанти, похідні тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, поведінкові реакції, м'язовий тонус, координація рухів, больова чутливість*

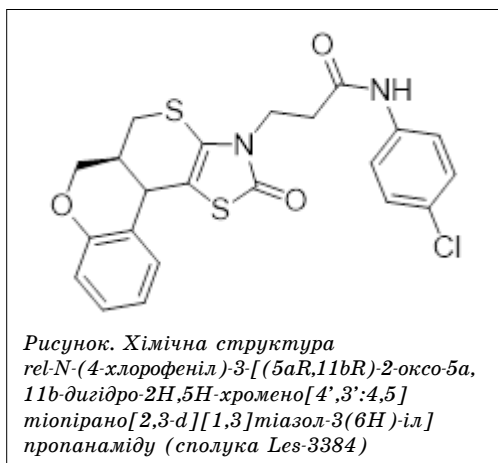
Епілепсія – поширене хронічне захворювання, що посідає друге місце серед неврологічних причин скорочення життя з урахуванням інвалідності [1]. Стрімке збільшення населення світу разом із загальним подовженням тривалості життя призводить до збільшення частки людей з епілепсією та іншими судомними станами. У світовій популяції на епілепсію страждає близько 1 % населення, що становить близько 70 млн пацієнтів, і третина з них внаслідок поліфармакорезистентності не може досягти ремісії, не зважаючи на застосування класичних протиепілептичних препаратів [2–6]. За прогнозами передбачувано середня поширеність епілепсії на 1000 осіб населення становить 6,8 у США, 5,5 в Європейському регіоні та від 1,5 до 14 хворих в Азії [7–9]. Частими причинами судом є нейроінфекції, інсульт, пологові та черепно-мозкові травми [6].

Використання протиепілептичних препаратів (ПЕП) не обмежується епілепсією: завдяки фармакологічним властивостям низки ПЕП показання охоплюють також невропатичний біль, невралгію, мігрень, біполярні розлади, генералізовані тривожні

розлади тощо [10]. Отже, ПЕП часто призначають як психотропні засоби. У цьому контексті набувають особливої значущості їхні побічні ефекти, що негативно впливають на якість життя, особливо за тривалого застосування та поліпрагмазії [11]. До побічних ефектів ПЕП належать запаморочення, сонливість, сповільнення розумової діяльності, рухові розлади, збільшення маси тіла, тера-тогенна дія тощо [12].

Недостатня ефективність лікування епілепсії, значна тривалість застосування ПЕП, профіль їхніх побічних ефектів вимагають розробки більш ефективних і безпечних засобів. У цьому аспекті перспективним є новий клас сполук – тіопірано[2,3-*d*]тіазолу. 16 таких сполук синтезовано у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького під керівництвом професора Р. Б. Лесика. Вісім із них в експерименті виявили протисудомний ефект, зокрема три сполуки – потужний, зіставлюваний з ефектом вальпроату натрію [13, 14]. Лідер за протисудомною активністю – *rel-N*-(4-хлорофеніл)-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанамід під лабораторним шифром Les-3384 (рисунок).

У рамках доклінічних досліджень важливо не лише визначити спектр і механізми специфічної протисудомної



активності, а й оцінити можливі супутні нейротропні ефекти, зокрема побічні [15]. *Мета дослідження* – визначити вплив *rel-N-(4-хлорофеніл)-3-[(5aR,11bR)-2-оксо-5a,11b-дигідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-3(6H)-іл]пропанаміду* на поведінкові реакції в тесті відкритого поля, тонус м'язів і координацію рухів, а також на больову чутливість.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконано в Навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ). Протоколи експериментів схвалені комісією з біоетики НФаУ (протокол від 03.10.2023 № 10) та відповідають положенням Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директиви Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються для наукових цілей (2010 р.) [16]. Експериментальних тварин (21 біла миша, самці масою 25–30 г) утримували у віварії за постійної вологості та температури 21–23 °С на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води.

Сполуку Les-3384 вводили за 30 хв до початку тестування одноразово внутрішньошлунково (в/ш) у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії в

дозі 100 мг/кг, що в попередніх дослідженнях виявила виразні протисудомні властивості, в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси. Препаратом порівняння обрано карбамазепін (Фінлепсин, TEVA, Ізраїль/Польща), який вводили в/ш у дозі 40 мг/кг [17] та відповідному об'ємі також у вигляді стабілізованої водної суспензії. Миші контрольної групи отримували в/ш воду очищену в аналогічному об'ємі.

Вплив сполуки Les-3384 та карбамазепіну на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку поведінку, емоційні реакції та їхній вегетативний супровід оцінювали в тесті відкритого поля. Пристрій являє собою освітлену білу платформу розміром 22×22 см з бортами висотою 15 см, підлога якої розділена на квадрати розміром 5×5 см з отворами діаметром 1,5 см у центрі кожного з них. Мишей поміщали в центр платформи та реєстрували кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, обстежених отворів, актів грумінгу, фекальних болюсів та уринацій протягом 3 хв. Задля зменшення впливу відволікаючих факторів поле після кожної тварини обробляли 70 % розчином етанолу [18].

Після тестування у відкритому полі використовували ротарод-тест для оцінки впливу досліджуваних речовин на м'язовий тонус і координацію рухів. Діаметр стрижня – 2 см, швидкість – 10 обертів/хв. Протягом 3 хв реєстрували кількість тварин, що впали зі стрижня [18, 19].

В останню чергу досліджували можливі аналгетичні властивості сполук на моделі термічної ноцицептивної реакції в тесті «Гаряча пластина» (Hot/Cold plate, Bioserb, USA). Тварин розміщували на електронагрівальній пластині, оточеній прозорим циліндричним бар'єром діаметром 15 см, за сталої робочої темпера-

тури 54 °С і реєстрували латентний період облизування задньої лапи [20].

Первинні результати обробляли статистично за допомогою програми Statistica 12. Результати наведено як  $M \pm m$ ,  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ . Статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за параметричним  $t$ -критерієм Стьюдента за нормально-го розподілу та непараметричним критерієм Манна-Вітні за його відсутності, у випадку обліку результатів в альтернативній формі – за кутовим перетворенням Фішера ( $\phi$ ). Відмінності вважали достовірними за  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення.

Результати тесту відкритого поля наведено в таблиці 1. Статистично достовірний вплив сполуки Les-3384 та препарату порівняння карбамазепіну на локомоторну та орієнтовно-дослідницьку активності відсутній.

Проте спостерігалось їхнє помірне тенденційне зниження: середня локомоторна активність на тлі сполуки Les-3384 знизилася в 1,34 разу щодо контролю ( $p > 0,05$ ), на тлі карбамазепіну – у 1,14 разу. Такий результат відповідає пригнічувальному характеру нейротропної дії антиконвульсантів. Орієнтовно-дослідницькі реакції також не зазнали суттєвих змін. Спостерігали тенденційне збільшення щодо контролю кількості емоційних реакцій під впливом карбамазепіну та їхнє зменшення на тлі сполуки Les-3384, яке за рахунок редукції грумінгу виявилось статистично значущим порівняно з показником карбамазепіну ( $p < 0,05$ ). Середня сума всіх активностей у групі сполуки Les-3384 зменшилася в 1,17 разу проти контролю ( $p > 0,05$ ), у групі карбамазепіну – у 1,12 разу ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1

#### Поведінкові реакції мишей у тесті відкритого поля за впливу сполуки Les-3384 та карбамазепіну

Група тварин		Контроль	Карбамазепін	Les-3384
n		7	7	7
Локомоторна активність (перетнуто квадратів)		34,43 ± 3,47 33 [27; 46]	30,14 ± 3,08 30 [23; 39]	25,71 ± 2,31 29 [24; 30]
Орієнтовно-дослідницька активність	Стійки	3,71 ± 0,94 3 [2; 6]	4,43 ± 1,92 2 [1; 9]	4,28 ± 1,08 2 [2; 7]
	Отвори	28,0 ± 2,65 26 [23; 35]	23,0 ± 2,45 23 [20; 24]	26,86 ± 1,40 27 [23; 30]
Сума орієнтовно-дослідницьких активностей		31,71 ± 3,44 27 [25; 43]	27,43 ± 2,86 25 [23; 34]	31,14 ± 0,94 31 [30; 34]
Емоційні реакції та їхній вегетативний супровід	Грумінг	1,71 ± 0,28 2 [1; 2]	2,43 ± 0,37 2 [2; 3]	1,14 ± 0,34 <sup>#</sup> 1 <sup>#</sup> [0; 2]
	Болюси	0,57 ± 0,3 0 [0; 1]	1,28 ± 0,52 1 [1; 3]	0,28 ± 0,18 0 [0; 1]
	Уринації	0 0 [0; 0]	0 0 [0; 0]	0,28 ± 0,18 0 [0; 1]
Сума емоційних реакцій та їхнього вегетативного супроводу		2,28 ± 0,36 2 [2; 3]	3,71 ± 0,68 4 [2; 5]	1,71 ± 0,42 <sup>#</sup> 2 <sup>#</sup> [1; 3]
Сума всіх активностей		68,43 ± 5,28 79 [55; 79,5]	61,28 ± 4,31 61 [53; 69]	58,55 ± 2,27 58 [57,5; 62,5]

Примітка. <sup>#</sup>Достовірні відмінності щодо групи карбамазепіну ( $p < 0,05$ ).

*М'язовий тонус та координація рухів у тесті стрижня, що обертається, за впливу сполуки Les-3384 та карбамазепіну*

Група, кількість тварин	Кількість мишей, що впали зі стрижня, абс./ відсоток			
	до 30 с	до 1 хв	до 2 хв	понад 3 хв
Контроль (n = 7)	2/28,57	1/14,28	1/14,28	3/42,86
Карбамазепін (n = 7)	3/42,86	1/14,28	0/0	3/42,86
Les-3384 (n = 7)	3/42,86	1/14,28	0/0	3/42,86

Відсутність виразного депримвального ефекту карбамазепіну відповідає результатам останніх досліджень [21], в яких препарат у зіставленні з нашою дозою 12 мг/кг за тривалого застосування не змінював у щурів соціальну поведінку, когнітивні здібності та прояви тривоги, але знижував експресію мРНК генів *Ugt1a6* і *Ugt1a7*. Ці гени кодують уридилдифосфат-глюкуронозилтрансферази – ензими біотрансформації II фази, що глюкуронідує численні ендобіотичні та ксенобіотичні субстрати, зокрема карбамазепін.

Результати дослідження ефектів сполуки Les-3384 та карбамазепіну в ротарод-тесті наведено в таблиці 2. Вони свідчать про відсутність порушень м'язового тону та координації рухів: значущих відмінностей кількості мишей досліджуваних груп, що не утрималися на стрижні, від показників контролю не виявлено.

Результати тесту гарячої пластини наведено в таблиці 3. Цей тест використовують для оцінки центральної знеболювальної дії, препарати пери-

феричної дії в ньому менше ефективні або неефективні [20].

Сполука Les-3384 не виявила антиноцицептивних властивостей – латентний час облизування задньої лапи не відрізнявся від контрольного показника. Карбамазепін продемонстрував тенденційний знеболювальний ефект (збільшив середній латентний час реакції на 33 %, медіану – на 53 % щодо контролю), що відповідає його властивостям ад'ювантного аналгетика.

Отже, уперше досліджено низку центральних ефектів оригінального похідного тіопірано[2,3-*d*]тіазолу – *rel-N*-(4-хлорофеніл)-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанаміду (сполука Les-3384), що є перспективним антиконвульсантом. Зазначена сполука (100 мг/кг одноразово в/ш) не порушує поведінку мишей у тесті відкритого поля, хоча й тенденційно зменшує рухову активність без впливу на орієнтовно-дослідницьку поведінку, а порівняно з карбамазепіном

Таблиця 3

*Ноцицептивна реакція мишей у тесті гарячої пластини за впливу сполуки Les-3384 та карбамазепіну*

Група, кількість тварин	Латентний період облизування задньої лапи, с
Контроль (n = 7)	10,80 ± 4,72 9,0 [6; 16,8]
Карбамазепін (n = 7)	14,40 ± 4,26 13,8 [11,1; 22,2]
Les-3384 (n = 7)	10,20 ± 3,11 9,6 [9; 17,4]

(40 мг/кг) статистично значуще зменшує прояви емоційних реакцій, що в сукупності може вказувати на тенденцію до седативної й анксиолітичної дії. У ротарод-тесті досліджувана сполука не виявила міорелаксантних властивостей і здатності порушувати координацію рухів. Це дозволяє очікувати відсутність побічних ефектів сполуки Les-3384, що пов'язані з пригніченням центральної нервової системи. У тесті «Гаряча пластина» в неї не виявлено аналгетичних властивостей. Таким чином, результати цього та попередніх досліджень [13, 14] свідчать, що нова сполука *rel-N*-(4-хлорофеніл)-3-[(5aR,11bR)-2-оксо-5a,11b-дигідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-3(6H)-іл]пропанамід заслуговує на подальші поглиблені дослідження центральних ефектів.

## Висновки

1. Досліджено вплив перспективного антиконвульсанта *rel-N*-(4-хлорофеніл)-3-[(5aR,11bR)-2-оксо-5a,11b-дигідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-3(6H)-іл]пропанаміду на поведінкові реакції, тонус м'язів, координацію рухів і больову чутливість у мишей за одноразового введення в дозі 100 мг/кг.
2. Досліджувана сполука тенденційно зменшує локомоторну активність порівняно з контролем і достовірно пригнічує емоційні реакції порівняно з ефектами карбамазепіну, але не інтактного контролю. На м'язовий тонус і координацію рухів у ротарод-тесті та на больову чутливість у тесті гарячої пластини вона не впливає.

1. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. C. J. L. Murray, T. Vos, R. M. Lozano et al. *The Lancet*. 2012. V. 380, No. 9859. P. 2197–2223.
2. Shorvon S. D., Goodridge D. M. G. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the national general practice study of epilepsy and other studies. *Brain*. 2013. V. 136, No.11. P. 3497–3510.
3. Espinosa-Jovel C., Toledano R., Aledo-Serrano Á. Epidemiological profile of epilepsy in low income populations [Electronic resource]. *Seizure*. 2018. V. 56. P. 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002>.
4. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2007. V. 70, No. 1. P. 54–65.
5. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [Electronic resource]. R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French et al. *Epilepsia*. 2017. V. 58, No. 4. P. 522–530.
6. Epilepsy: a public health imperative. Summary [Electronic resource]. World Health Organization. RLU: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325440/WHO-MSD-MER-19.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
7. Forsgren L., Beghi E., Oun A. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2005. V. 12, No. 4. P. 245–253.
8. Hauser W. A., Annegers J. F., Kurland L. T. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia*. 1991. V. 32, No. 4. P. 429–445.
9. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. T. L. Mac, D. Tran, F. Quet et al. *The Lancet Neurology*. 2007. V. 6, No. 6. P. 533–543.
10. Cascade E., Kalali A., Weisler R. Varying uses of anticonvulsant medications [Electronic resource]. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008. V. 5, No. 6. P. 31–33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695747/>.
11. Löscher W., Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: from bromide salts to cenobamate and beyond. *CNS Drugs*. 2021. V. 35, No. 9. P. 935–963.
12. Walia K. S., Khan E. A., Ko D. H. Side effects of antiepileptics – a review. *Pain Practice*. 2004. V. 4, No. 3. P. 194–203.
13. Давидов Е., Штриголь С. Ю. Скринінг нових тіопірано[2,3-D]тіазолів на протисудомну активність. Youth pharmacy science: тез. доп. Харків : НФаУ, 2023. С. 324–326.

14. Давидов Е. М., Штриголь С. Ю. Антikonвульсантна ефективність нового похідного тіопірано[2,3-*d*]тіазолу на моделі електроіндукованих судом. Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології: тез. доп. Харків : НФаУ, 2024. С. 519–521.
15. Головенко М. Я., Громов Л. О. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: метод. рек. Київ : ВД «Авіцена», 2003. 26 с.
16. The protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance [Electronic resource]: Directive of 22.09.2010 No. 2010/63/EU : as of 26 June 2019. URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>.
17. Screening study of new thiazolidinone derivatives for anticonvulsant activity [Electronic resource]. M. V. Mishchenko, S. Yu. Shtrygol, R. B. Lesyk et al. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020. V. 22, No. 6. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218463>.
18. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays; ed. by F. J. Hock. B. : Springer Berlin Heidelberg, 2014. 2071 p.
19. Комісаров І. В., Тіхонов В. Н. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, що пропонуються як транквілізатори та нейролептики. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. С. 352–361.
20. Ядловський О. Є., Суворова З. С., Науменко М. В. Особливості застосування методу «Гаряча пластина» у фармакологічних дослідженнях. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 3. С. 177–184.
21. Effect of environmental concentration of carbamazepine on the behaviour and gene expression of laboratory rats [Electronic resource]. M. Santariová, K. Zadinová, H. Vostrá-Vydrová et al. *Animals*. 2023. V. 13, No. 13. P. 2097. <https://doi.org/10.3390/ani13132097>.

**Е. М. Давидов, С. Ю. Штриголь**

### **Вплив похідного тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, перспективного антikonвульсанта, на поведінкові реакції, м'язовий тонус і больову чутливість**

Значна поширеність набуті та вроджені епілепсії, недостатня ефективність стандартних лікувальних підходів у третині рефрактерних випадків захворювання та велика кількість побічних ефектів протисудомних препаратів спонукають до пошуку нових препаратів і методів лікування епілепсії. За результатами попередніх досліджень перспективними антikonвульсантами є представники нового класу сполук тіопірано[2,3-*d*]тіазолів, зокрема лідер скринінгу на протисудомну активність *rel-N*-(4-хлорофеніл)-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанамід (лабораторний шифр Les-3384).

*Мета дослідження* – визначити вплив *rel-N*-(4-хлорофеніл)-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанаміду на поведінкові реакції в тесті відкритого поля, тонус м'язів і координацію рухів, а також на больову чутливість.

Експерименти виконано на білих нелінійних мишах-самцях у лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків). Досліджувану сполуку Les-3384 (100 мг/кг) та препарат порівняння карбамазепін (40 мг/кг) вводили одноразово внутрішньошлунково за 30 хв до початку тестування у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії. Тварини групи контролю отримували внутрішньошлунково воду очищену у відповідному об'ємі. Вплив на рухові, орієнтовно-дослідницькі та емоційні реакції оцінювали в тесті відкритого поля, м'язову активність і координацію рухів – у ротарод-тесті, больову чутливість – у тесті «Гаряча пластина».

Встановлено, що сполука Les-3384 тенденційно зменшує рухову активність мишей і за рахунок цього – суму всіх активностей у тесті відкритого поля. Порівняно з ефектом карбамазепіну, який збільшує кількість емоційних реакцій, досліджувана сполука достовірно зменшує їх. Порушення м'язового тону та координації рухів тварин за результатами ротарод-тесту відсутні. Це дозволяє очікувати відсутність у сполуки Les-3384 побічних ефектів, пов'язаних з пригніченням ЦНС, що притаманні більшості протиепілептичних засобів. Знеболювальних властивостей у сполуки Les-3384 не виявлено.

Таким чином, у перспективного антikonвульсанта *rel-N*-(4-хлорофеніл)-3-[(5*aR*,11*bR*)-2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5] тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанаміду виявлено відсутність небажаних ефектів на поведінкові реакції, м'язовий тонус і координацію рухів. Ця сполука також не має анагетичних властивостей, що відрізняє її від низки відомих антikonвульсантів.

*Ключові слова:* антikonвульсанти, похідні тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, поведінкові реакції, м'язовий тонус, координація рухів, больова чутливість

**Е. М. Davydov, S. Yu. Shtrygol'**

### **Effect of thiopyrano-[2,3-*d*]thiazole derivative, a promising anticonvulsant, on behavioral responses, muscle tone and pain sensitivity**

The high prevalence of acquired and congenital epilepsies, the inadequate efficacy of standard therapies in one-third of refractory cases, and the numerous side effects of anticonvulsant drugs have prompted the search for new drugs and methods for the treatment of epilepsies. According to preliminary studies,

---

---

representatives of a new class of thiopyrano[2,3-*d*]thiazole compounds are promising, including the leader in the anticonvulsant screening rel-N-(4-chlorophenyl)-3-[(5aR,11bR)-2-oxo-5a,11b-dihydro-2*H*,5*H*-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazol-3(6*H*)-yl]propanamide (laboratory code Les-3384).

*The aim of the study* was to determine the effect of rel-N-(4-chlorophenyl)-3-[(5aR,11bR)-2-oxo-5a,11b-dihydro-2*H*,5*H*-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazol-3(6*H*)-yl]propanamide on behavioral responses in the open field test, muscle tone and movement coordination, and pain sensitivity.

The experiments were performed in white male non-linear mice in the laboratory of the Educational and Research Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy (Kharkiv). The test compound Les-3384 (100 mg/kg) and the comparator carbamazepine (40 mg/kg) were administered once intragastrically in the form of a tween-80 stabilized suspension 30 min before the test. Control animals received an equal volume of purified water intragastrically. Effects on motor, exploratory and emotional responses were assessed by the open field test, muscle tone and movement coordination by the rotarod test, and pain sensitivity by the «Hot plate test».

It was found that Les-3384 tends to reduce motor activity in mice and thus the sum of all activities in the open field test. Compared to the effect of carbamazepine, which increases the number of emotional responses, the compound significantly reduce them. According to the results of the rotarod test, there were no disturbances in muscle tone and coordination of the animals' movements. This suggests that Les-3384 does not have side effects associated with CNS depression, which are inherent to most antiepileptic drugs. No analgesic properties of Les-3384 were found in the study.

The promising anticonvulsant rel-N-(4-chlorophenyl)-3-[(5aR,11bR)-2-oxo-5a,11b-dihydro-2*H*,5*H*-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-*d*][1,3]thiazol-3(6*H*)-yl]propanamide was found to have no adverse effects on behavioral reactivity, muscle tone and movement sequence. This compound also has no analgesic properties, which distinguishes it from a number of known anticonvulsants.

*Key words:* anticonvulsants, thiopyrano[2,3-*d*]thiazole derivatives, behavioral responses, muscle tone, motor coordination, pain sensitivity

---

Надійшла: 24 травня 2024 р.

Прийнята до друку: 25 червня 2024 р.

---

**Контактна особа:** Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: shtrygol@ukr.net