

С. І. Мироненко, О. Р. Піняжко, Р. Б. Лесик

## Скринінг сполук з протисудомною активністю серед похідних 4-тіазолідинону

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Ключові слова:** протисудомна активність, 4-тіазолідинони, PASS-прогноз, коразол-індуковані судоми, МЕШ-тест, ротород-тест, гостра токсичність

Епілепсія є одним з найпоширеніших неврологічних розладів. Її поширеність у всьому світі оцінюється в 0,5–1,0 % [1]. У більшості випадків фармакотерапія є єдиним методом корекції та контролю судомних станів [2]. Незважаючи на суттєвий прогрес у створенні високоефективних протисудомних препаратів проблема пошуку нових оригінальних антиконвульсантів залишається відкритою, перш за все, у контексті розвитку фармакорезистентності та значних побічних ефектів при тривалому застосуванні [3, 4].

Розробка нових протиепілептичних препаратів включає підходи, які базуються на: 1) хімічній і/або структурній модифікації відомих препаратів, що дозволяє отримати препарат з більш вираженою протиепілептичною активністю та/або менш вираженими побічними ефектами порівняно з попередником; 2) скринінгу протиепілептичної активності бібліотек оригінальних молекул в експериментальних моделях епілепсії (*in vivo* та *in vitro*), що дозволяє ідентифікувати принципово нові антиконвульсанти; 3) створенні нових протисудомних препаратів на основі вивчення патофізіологічних механізмів епілептогенезу та нейрональної гіперзбудливості. Доволі часто в експериментальних дослідженнях використовують комбінацію двох або трьох вищезгаданих підходів [5].

Похідні 4-тіазолідинону представляють значний інтерес як потенційні антиконвульсантні агенти [6–8]. Динаміка досліджень у цьому напрямі зростає протягом останніх десятиліть [9–11].

Тестовані оригінальні похідні 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклів були синтезовані науковою групою професора Р. Б. Лесика, (кафедра фармацевтичної, органічної, біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна).

**Мета дослідження** – скринінг сполук з протисудомною активністю серед похідних 4-тіазолідинону та дослідження їхніх антиконвульсантних та токсикологічних властивостей.

**Матеріали та методи.** Віртуальний скринінг протисудомної активності комбінаторної бібліотеки оригінальних 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклів здійснено методом оцінки 2D подібності з використанням спеціалізованого софту PASSC&T [12]. Фармакологічний скринінг антиконвульсантної активності (АКА) проводили відповідно до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів ДФЦ МОЗ України [13].

Дослідження виконано на 180 білих статевозрілих нелінійних мишах обох статей масою 18–25 г, яких утримували в стандартних умовах віварію ЛНМУ імені Данила Галицького. Лабораторних тварин було розподілено на групи: перша група – контрольна патологія – тваринам моделювали судомний стан шляхом одnorазового внутрішньоочеревинного введення пентилентетразолу (коразолу) («Sigma-Aldrich», США) у дозі 90 мг/кг; друга група отримувала внутрішньоочеревинно розчин референс-препарату – сибазону («Здоров'я народу», Україна) у дозі 10 мг/кг + коразол у дозі 90 мг/кг; третій групі піддослідних тварин одnorазово внутрішньоочеревинно вводили досліджувані сполуки у вигляді емульсії в твіні-80 у дозі 50 мг/кг + коразол у дозі 90 мг/кг. Тестування сполук у дозі 50 мг/кг є оптимальним для відбору потенційних антиконвульсантів.

Досліджувані сполуки та референс-препарат вводили за 30 хв до введення коразолу. Оцінку протисудомного ефекту здійснювали за тривалістю латентного періоду розвитку судом, тривалістю фази тоніко-клонічних судом, характером судом та летальністю. Перебіг судомного стану оцінювали за шкалою Геральда [14]. Протисудомною дією сполуки вважали захищеність тварин від розвитку клонічних, тонічних судом та летальності.

Вивчення дозозалежних параметрів та нейротоксичності ідентифікованих потенційних антиковальсантів виконано в рамках міжнародної аутсорсингової програми скринінгу протисудомної дії – Antiepileptic Drug Development Program (Epilepsy Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, USA) [15, 16]. Для встановлення названих параметрів сполуки тестували в дозах 30, 100 та 300 мг/кг за умов максимального електрошокового тесту – МЕШ-тест (Maximal Electroshock Test (MES), порогового судомного тесту, викликаного коразолом (Subcutaneous Metrazole Seizure Threshold Test – (scMET) та ротород-тесту («rotorod-test», мінімальне рухове погіршення (MMI) згідно з протоколами дослідження установи [15, 16]. Ці дослідження було проведено на 52 статевозрілих нелінійних мишах обох статей масою 18–25 г та 12 білих щурах лінії Вістар масою 160–180 г.

Визначення гострої токсичності проводили за методом Літчфілда та Уілкоксона [17]. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 10.0 і Microsoft Excel. Результати досліджень антиковальсантної активності надано у вигляді середньоарифметичного (M) і стандартної похибки (m), з урахуванням кількісної вибірки (n). Достовірність результатів досліджень визначали з використанням статистичного методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) та точного критерію Фішера для чотирьохпольної таблиці. Відмінності вважали достовірними при  $P \leq 0,05$ .

Усі експериментальні процедури виконані згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» і

Конвенцією Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та з іншими науковими цілями, та іншими законодавчими актами, що регулюють дослідження на лабораторних тваринах [18–20].

**Результати та їх обговорення.** За результатами PASS-прогнозу отримано вибірку з 16 похідних 4-тіазолідинону, які за хімічною будовою належать до арил(гетерил) заміщених 4-тіазолідинонів та похідних 4-тіазолідинон-3(5)-ацетатних кислот; 10 сполук з вибірки вміщують 1,3-тіазольний фрагмент у своїх молекулах. Для відібраних речовин ймовірність антиконвальсантної активності коливається в межах 0,4–0,7 і можливими прогнозованими механізмами реалізації протисудомного ефекту є блокада натрієвих та кальцієвих (N-типу) каналів.

Скринінг та оцінку АКА проводили в 2 етапи. На першому етапі був здійснений первинний скринінг АКА для вибору сполук з прогнозованою протисудомною активністю за умов коразолової моделі судом [13]. Результати досліджень узагальнено в таблиці 1.

Згідно з результатами скринінгу АКА (табл. 1), тестовані сполуки по різному впливають на ключові параметри коразол-індукованих судом. Збільшення тривалості латентного періоду відносно контрольної групи тварин спостерігається при введенні сполук Les-2658 – на 81,4 %, Les-2295 – на 25,5 % та Les-1205 – на 60,5 %. Решта тестованих сполук спричиняють скорочення тривалості латентного періоду в діапазоні від 18,6 % (Les-889) до 55,9 % (Les-1258). При введенні сполук Les-2658 та Les-1205 візуально фіксовані судомні прояви практично відсутні, а тривалість судом наближена до такої референс-препарату.

Зменшення тривалості судом на 30 % відносно до контрольної групи спостерігається також за введення сполуки Les-2295. У той час як решта сполук демонструють проконвальсантні властивості та спричиняють зростання тривалості судом від 29,5 % (Les-1929) до 86,8 % (Les-1195) відносно до контрольної групи тварин. Виживання всіх піддослідних тварин в експерименті

Таблиця 1

*Скринінг протисудомної активності серед похідних 4-тіазолідинону на моделі коразолових судом у мишей,  $M \pm m$  ( $n = 10$ )*

Група	Тривалість латентного періоду, хв	Тривалість судом, хв	Летальність, абс. (%)	Інтенсивність судом, бал
Коразол (контроль)	$4,3 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,8$	10 (100)	3,9
Сибазон	$8,6 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,1^*$	0	0,2
Les-2658	$7,8 \pm 0,4^*$	$0,8 \pm 0,1^*$	0	0,5
Les-855	$2,3 \pm 0,8^*$	$10,9 \pm 0,3^*$	10 (100)	4,3
Les-1759	$2,9 \pm 0,5^*$	$11,1 \pm 0,9^*$	10 (100)	4,2
Les-2295	$5,4 \pm 0,4^*$	$4,3 \pm 0,2$	7 (70)	2,8
Les-1925	$3,0 \pm 0,4$	$8,8 \pm 0,9$	10 (100)	4,1
Les-1135	$2,1 \pm 0,9^*$	$10,2 \pm 0,6^*$	10 (100)	4,0
Les-1929	$3,3 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,2$	10 (100)	3,7
Les-1258	$1,9 \pm 0,7^*$	$9,5 \pm 0,4^*$	10 (100)	3,3
Les-1276	$2,2 \pm 0,6^*$	$10,9 \pm 0,7^*$	10 (100)	3,9
Les-1297	$2,3 \pm 0,5^*$	$8,1 \pm 0,5$	10 (100)	3,8
Les-889	$3,5 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,8^*$	10 (100)	4,2
Les-1068	$2,1 \pm 0,3^*$	$8,4 \pm 0,6$	10 (100)	4,1
Les-1205	$6,9 \pm 0,9^*$	$1,1 \pm 0,1^*$	2 (20)	1,2
Les-3365	$2,3 \pm 0,4^*$	$10,2 \pm 1,5^*$	10 (100)	4,0
Les-3367	$2,0 \pm 0,5^*$	$8,7 \pm 0,8$	10 (100)	3,3
Les-1195	$2,1 \pm 0,9^*$	$11,4 \pm 0,9^*$	10 (100)	3,4

Примітка. \*Відмінності достовірні порівняно з контролем,  $P < 0,05$ .

спостерігали лише при введенні сполуки Les-2658, часткову летальність (20 %) спостерігали при введенні сполуки Les-1205. У решті сполук летальність становить майже 100 %. У разі введення сполуки Les-2658 – практично відсутня судомна активність, у той час як застосування похідного Les-1205 характеризується слабкими гіперкінетичними проявами. У інших тварин відмічали виразні клонічні судоми передніх лапок, тоніко-клонічні судоми, була наявною фаза тонічної екстензії (характер судом від 2,8 до 4,3 бала за шкалою Геральда).

На другому етапі експерименту для сполук Les-2658 та Les-1205, які виявили виразну протисудомну дію за умов коразолового тесту, були проведені дослідження дозозалежних параметрів за умов максимального електрошокового тесту (MES), порогового судомного тесту, викликаного коразолом (scMET), нейротоксичності

(ротород-тест, MMI) та визначення гострої токсичності  $LD_{50}$ . Результати досліджень узагальнені в таблиці 2.

У результаті розширеного дослідження протисудомної активності сполук Les-2658 та Les-1205 встановлено, що вони є неактивними за умов максимального електрошокового тесту (MES) незалежно від застосованої дози. Тестовані речовини демонструють виразний протекторний ефект у дозі 300 мг/кг у scMET-тесті на мишах у двох паралельних дослідженнях. Згідно з процедурою скринінгу за програмою Antiepileptic Drug Development Program [15, 16], сполуки Les-2658 та Les-1205 були протестовані в scMET-тесті на щурах, унаслідок чого встановлено, що в дозі 50 мг/кг речовини виявляють помірний протекторний ефект протягом періоду спостереження від 0,5 до 4,0 год. Досліджувані сполуки характеризуються помірно нейротоксичністю за результатами дослідження в ротород-тесті (MMI).

**Залежність протисудомної активності похідних 4-тіазолідинонів від дози,  
введеної мишам**

Сполука	Доза, мг/кг	додатковий тижень					
		MES		scMET		MMI	
		кількість «захищених» тварин /кількість тестованих тварин					
		0,5 год	4,0 год	0,5 год	4,0 год	0,5 год	4,0 год
Les-2658	30	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/2
	100	0/3	0/3	0/1	0/1	0/8	0/4
	300	0/1	0/1	4/5	1/1	2/4	1/2
Les-1205	30	0/1	0/1	0/1	0/1	0/4	0/2
	100	0/3	0/3	0/1	0/1	0/8	0/4
	300	0/1	0/1	1/1	1/1	1/4	1/2

Подібний профіль протиепілептичної активності характерний для класичних препаратів першої (етосуксемід, фенобарбітал, бензодіазепіни, вальпроати) та другої (фелбамат, габапентин, тіагабін, вагабатрин) генерації антиконвульсантів [21, 22]. Встановлені показники  $LD_{50}$  сполук Les-2658 621 ( $545 \div 697$ ) мг/кг та Les-1205 534 ( $465 \div 603$ ) мг/кг дозволяють віднести їх до малотоксичних сполук за класифікацією К. К. Сидорова (IV клас токсичності) [23].

#### Висновки

1. За результатами віртуального (PASS-прогноз) та первинного фармакологічного скринінгу на моделі коразолових судом у мишей серед похідних 4-тіазолідинону ідентифіковано сполуки Les-2658 та Les-1205, що виявляють протисудомну дію, еквівалентну референс-препарату сибазону.
2. При дослідженні протисудомних властивостей сполук Les-2658 та

Les-1205 встановлено, що вони демонструють виразну антиконвульсантну активність у scMET-тесті на мишах та щурах у дозах 300 мг/кг та 50 мг/кг відповідно протягом періоду спостереження від 0,5 до 4,0 год та задовільні параметри токсичності.

3. Встановлені показники протисудомної активності та токсичності сполук Les-2658 та Les-1205 дозволяють розглядати їх як нові потенційні протисудомні агенти, що можуть бути рекомендовані для поглибленого вивчення антиепілептичної дії.

Автори статті висловлюють щире подяку д-ру Л. Дж Мерфі (Dr. L. J. Murphee), Anticonvulsant Screening Program, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health, Rockville, MD, USA та фахівцям вказаної установи за проведене *in vivo* тестування антиконвульсантної активності синтезованих сполук.

1. Berg A. T. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century / A. T. Berg, I. E. Scheffer // *Epilepsia*. – 2011. – V. 52. – P. 1058–1062.
2. The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care [Електронний ресурс] // National Institute for Health and Clinical Excellence. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/cg137-epilepsy-full-guideline3>.
3. Perucca P. Adverse effects of antiepileptic drugs / P. Perucca, F. G. Gilliam // *Lancet*. – 2012. – V. 9. – P. 792–802.
4. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / K. Patrick, A. Alexis, A. T. Berg [et al.]. // *Epilepsia*. – 2010. – № 51. – P. 1069–1077.
5. Luszczki J. J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanism of action, pharmacokinetics and interactions / J. J. Luszczki // *Pharm. Rep.* – 2009. – V. 61. – P. 197–216.
6. Lesyk R. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – V. 8. – P. 1547–1578.
7. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. – 106 с.
8. Verma A. 4-Thiazolidinone: a biologically active scaffold / A. Verma, S. K. Saraf // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – V. 43. – P. 897–905.

9. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies / R. V. Shingalapuri, K. M. Hosamani, K. S. Rangappa, H. H. Mallinath. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – P. 1753–1759.
10. Synthesis, characterization and evaluation of anticonvulsant activity of some novel 4-thiazolidinone derivatives / A. Bhaumik, M. A. Chandra, S. Saha [et al.] // *Sch. Acad. J. Pharm.* – 2014. – V. 3 (2). – P. 128–132.
11. Malik S. Design, synthesis and anticonvulsant evaluation of N-(benzo[d]-thiazol-2-ylcarbamoyl)-2-methyl-4-oxoquinazoline-3(4H)-carbothioamide derivatives: A hybrid pharmacophore approach / S. Malik, R. S. Bachare, S. A. Khan. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 67. – P. 1–13.
12. Порошков В. В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ / В. В. Порошков [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ibmn.msk.su/PASS>
13. Головенко М. Я. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: Метод. рекомендації / М. Я. Головенко, Л. О. Громов. – Київ : ВД «Авіцена», 2003. – 26 с.
14. Gerald M. C. Acute and chronic effects of d- and l-amphetamine on seizure susceptibility in mice / M. C. Gerald, W. H. Rife // *Eur. J. Pharmacol.* – 1973. – V. 21 (3). – P. 323–330.
15. Stables J. P. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Anticonvulsant Screening Project Report. Chapter 16 / J. P. Stables, H. J. Kupferberg [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.ninds.nih.gov/about\\_ninds/anticonvulsant\\_screening\\_project.htm](http://www.ninds.nih.gov/about_ninds/anticonvulsant_screening_project.htm).
16. Stables J. P. The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: preclinical anticonvulsant screening project / J. P. Stables, H. J. Kupferberg // In *Molecular and Cellular Targets for Anti-Epileptic Drugs*; Ed. G. Avarzini, P. Tanganelli, M. Avoli. – John Libbey & Co, 1997. – P. 191–198.
17. Litchfield J. T. A simplified method of evaluating dose-effect experiments / J. T. Litchfield, F. Wilcoxon // *J. Pharm. Exp. Ther.* – 1949. – V. 96. – P. 99–113.
18. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках / Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – Т. 22, № 2. – С. 108–109.
19. Закон України. Про захист тварин від жорстокого поводження [Електронний ресурс] // Відомості Верховної Ради України (ВВР). – 2006. – Режим доступу до ресурсу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
20. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. – Strasbourg, Council of Europe, Publication and Documents Division. – Printed in France. – Edition November, 1987.
21. White H. S. Preclinical development of antiepileptic drugs: past, present, and future directions / H. S. White // *Epilepsia*. – 2003. – V. 44. – С. 2–8.
22. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs / W. Löscher // *Seizure*. – 2011. – V. 20. – С. 359–368.
23. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // *Токсикология новых промышленных химических веществ*. – 1973. – № 13. – С. 47–51.

**С. І. Мироненко, О. Р. Піняжко, Р. Б. Лесик**

### **Скринінг сполук з протисудомною активністю серед похідних 4-тіазолідину**

*Мета дослідження* – скринінг сполук з протисудомною активністю серед похідних 4-тіазолідину та дослідження їхніх антиконвульсантних та токсикологічних властивостей.

*Матеріали та методи*: бібліотека похідних 4-тіазолідину, віртуальний скринінг (PASS-прогноз), фармакологічний скринінг антиконвульсантної активності (модель пентилентетразолових (коразолових) судом, максимальний електрошоковий тест, ротород-тест), визначення гострої токсичності за методом Літчфілда та Уїлкоксона, статистичні методи обробки отриманих даних (програми Statistica 10.0, Microsoft Excel).

У результаті поєднання методів віртуального та фармакологічного скринінгу антиконвульсантної активності серед оригінальних похідних 4-тіазолідину та споріднених гетероциклів ідентифіковано сполуки Les-2658 та Les-1205, що покращують ключові параметри коразол-індукованих судом: збільшують латентний період на 81,4 % та 60,5 % відповідно, знижують період тривалості судом до рівня препарату «Сибазон», забезпечують практично повне виживання піддослідних тварин в експерименті та усувають прояви судомної активності. При дослідженні дозозалежних параметрів сполук Les-2658 та Les-1205 встановлено, що речовини демонструють виразну протисудомну активність у дозі 300 мг/кг на мишах та помірний протекторний ефект у дозі 50 мг/кг на щурах протягом періоду спостереження від 0,5 до 4,0 год за умов порогового судомного тесту. Встановлені показники LD<sub>50</sub> сполук Les-2658 та Les-1205 дозволяють віднести їх до малотоксичних сполук за класифікацією К. К. Сидорова (IV клас токсичності).

Таким чином, ідентифіковано похідні Les-2658 та Les-1205, що виявляють протисудомну дію, еквівалентну референс-препарату «Сибазон». Досліджені параметри протисудомної активності та токсичності сполук Les-2658 та Les-1205 дозволяють розглядати їх як нові потенційні протисудомні агенти, що можуть бути рекомендовані для поглибленого вивчення антиепілептичних властивостей.

*Ключові слова*: протисудомна активність, 4-тіазолідинони, PASS-прогноз, коразол-індуковані судми, МЕШ-тест, ротород-тест, гостра токсичність



---

**С. И. Мироненко, О. Р. Пиняжко, Р. Б. Лесик**  
**Скрининг соединений с противосудорожной активностью**  
**среди производных 4-тиазолидинона**

*Цель исследования* – скрининг соединений с противосудорожной активностью среди производных 4-тиазолидинона и исследование их антиконвульсантных и токсикологических свойств.

*Материалы и методы:* библиотека производных 4-тиазолидинона, виртуальный скрининг (PASS-прогноз), фармакологический скрининг антиконвульсантной активности (модель пентилентетразоловых (коразоловых) судорог, максимальный электрошоковый тест, ротород-тест), определение острой токсичности по методу Литчфилда и Уилкоксона, статистические методы обработки полученных данных (программы Statistica 10.0, Microsoft Excel).

В результате сочетания методов виртуального и фармакологического скрининга антиконвульсантной активности среди оригинальных производных 4-тиазолидинона и родственных гетероциклов идентифицированы соединения Les-2658 и Les-1205, которые улучшают ключевые параметры коразол-индуцированных судорог: увеличивают латентный период на 81,4 % и 60,5 % соответственно, снижают период продолжительности судорог на уровне препарата «Сибазон», обеспечивают практически полное выживание подопытных животных в эксперименте и устраняют проявления судорожной активности. При исследовании дозозависимых параметров соединений Les-2658 и Les-1205 установлено, что вещества демонстрируют выраженную противосудорожную активность в дозе 300 мг / кг на мышах и умеренный протекторный эффект в дозе 50 мг / кг на крысах за период наблюдения от 0,5 до 4,0 часов в условиях порогового судорожного теста, вызванного коразолом. Установленные показатели LD<sub>50</sub> соединений Les-2658 и Les-1205 позволяют отнести их к малотоксическим соединениям по классификации К. К. Сидорова (IV класс токсичности).

Таким образом, идентифицированы производные Les-2658 и Les-1205, которые проявляют противосудорожное действие, эквивалентное референс-препарату «Сибазон». Изученные параметры противосудорожной активности и токсичности соединений Les-2658 и Les-1205 позволяют рассматривать их как новые потенциальные противосудорожные агенты и как такие, которые могут быть рекомендованы для углубленного изучения антиэпилептических свойств.

*Ключевые слова:* противосудорожная активность, 4-тиазолидиноны, PASS-прогноз, коразол-индуцированные судороги, МЭШ-тест, ротород-тест, острая токсичность

**S. I. Myronenko, O. R. Pinyazhko, R. B. Lesyk**  
**Screening of compounds with anticonvulsant activity**  
**among 4-thiazolidinone derivatives**

*The purpose of research* – screening of compounds with anticonvulsant activity among 4-thiazolidinone derivatives and studying of their anticonvulsant and toxicological properties.

*Materials and methods:* the library of the 4-thiazolidinone derivatives, virtual screening (PASS-prediction), pharmacological screening of anticonvulsant activity: pentylentetrazol (metrazol) seizures, maximal electroshock test, rotorod test, determination of acute toxicity by Litchfield and Wilcoxon, statistical methods: software Statistica 10.0, Microsoft Excel).

Original 4-thiazolidinone derivatives Les-2658 and Les-1205 were identified using the combination of virtual and pharmacological screening of anticonvulsant activity. Compounds Les-2658 and Les-1205 improve key parameters of pentylentetrazol – induced seizures: increase latency by 81,4 % and 60,5 %, respectively, decrease duration of seizures at sibazon, provide almost complete survival of animals in the experiment and eliminate the manifestations of seizure activity. In the dose-dependent assay compounds Les-2658 and Les-1205 exhibit anticonvulsant activity at a dose of 300 mg/kg in mice and a moderate protective effect at a dose of 50 mg/kg in rats during the observation period from 0,5 to 4,0 hours under conditions pentylentetrazol-induced seizures. Established value of the LD<sub>50</sub> for compounds Les-2658 and Les-1205 allow to carry them to IV class of toxicity.

Thus, 4-Thiazolidinone derivatives Les-2658 and Les-1205 which exhibit anticonvulsant activity equivalent to the reference drug sibazon were identified. The studied parameters of anticonvulsant activity and toxicity of the compounds Les-2658 and Les-1205 can be considered as a potential new anticonvulsants, and as such, may be recommended for in-depth study of antiepileptic properties.

*Key words:* anticonvulsant activity, 4-thiazolidinones, PASS-prediction, pentylentetrazol-induced seizures, MES test, rotorod test, acute toxicity

---

Надійшла: 15.07.2015 р.

**Контактна особа:** Мироненко С. І., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, буд. 69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010. Тел.: + 38 032 275 76 32.