

# Оценка анальгезирующей и противовоспалительной активностей нового производного изоиндолин-1,3-диона

Ю.А. Труханова, Д.А. Колесник, Е.В. Куваева, Е.Н. Кириллова, Д.Ю. Ивкин  
Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет,  
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Труханова Юлия Александровна** – магистрант 2-ого года обучения кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ). Тел.: +7 (915) 973-98-13. E-mail: [truhanova.yuliya@pharminnotech.com](mailto:truhanova.yuliya@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0002-4335-4488

**Колесник Денис Андреевич** – ассистент кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ). Тел.: +7 (812) 439-39-00 (доб. 4201). E-mail: [denis.kolesnik@spsrpu.ru](mailto:denis.kolesnik@spsrpu.ru). ORCID: 0000-0002-5527-6595

**Куваева Елена Владимировна** – доцент кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ), кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (812) 439-39-00 (доб. 4201). E-mail: [elena.kuvaeva@pharminnotech.com](mailto:elena.kuvaeva@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0002-1894-884X

**Кириллова Евгения Никитична** – доцент кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ), кандидат химических наук. Тел.: +7 (812) 439-39-00 (доб. 0020). E-mail: [eugenia.kirillova@pharminnotech.com](mailto:eugenia.kirillova@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0003-1275-0477

**Ивкин Дмитрий Юрьевич** – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ), директор центра экспериментальной фармакологии, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (812) 499-39-00 (доб. 4090). E-mail: [dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0001-9273-6864

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Производные изоиндолин-1,3-диона составляют большую группу биологически активных веществ, обладающих широким спектром действия. *N*-замещенный фталимидный фрагмент присутствует в структуре многих лекарственных средств (талидомид, талметоприм и др.). Поэтому актуальным является получение ранее неописанных производных изоиндолин-1,3-диона, оценка их фармакологического потенциала. Ранее авторами были получены новые *N*-замещенные производные изоиндолин-1,3-диона.

В настоящей статье представлены результаты исследования биологической активности данных соединений.

**Цель исследования** – определение острой токсичности синтезированных веществ ряда *N*-замещенных производных изоиндолин-1,3-диона, оценка биологической активности *in silico* и *in vivo* для наименее токсичного соединения.

**Материал и методы.** Компьютерный скрининг биологической активности проводили с помощью программы PASS-online. Прогнозирование острой токсичности с помощью локальной версии программного обеспечения GUSAR. Для экспериментальной оценки анальгезирующей активности применялась модель «уксуснокислые корчи» при использовании в качестве препарата сравнения – метамизол натрия, для исследования противовоспалительной активности были включены в работу две модели: «формалиновый отек лап мышей» и «ватная гранулема у крыс» при использовании в качестве препарата сравнения – диклофенак.

**Результаты.** В результате скрининга биологической активности получены данные о предположительной анальгезирующей активности. С помощью программы GUSAR определены начальные дозировки для исследования острой токсичности *in vivo*. По итогам оценки острой токсичности *in vivo* из ряда *N*-замещенных производных изоиндолин-1,3-диона найдено наименее токсичное соединение – 2-([4-нитрофенил]имино)(фенил)метилизоиндолин-1,3-дион Ia. Соединение относится к 5 классу токсичности – «практически нетоксично». Исследования биологической активности *in vivo* показали, что соединение Ia обладает выраженными анальгезирующим и противовоспалительным действиями.

**Заключение.** Экспериментально доказано, что 2-([4-нитрофенил]имино)(фенил)метилизоиндолин-1,3-дион обладает низкой токсичностью и проявляет выраженную анальгезирующую и противовоспалительную активности.

**Ключевые слова:** изоиндолин-1,3-дионы, компьютерное прогнозирование, острая токсичность, анальгезирующая активность, противовоспалительная активность, формалиновый отек, гранулема.

**Для цитирования:** Труханова Ю.А., Колесник Д.А., Куваева Е.В., Кириллова Е.Н., Ивкин Д.Ю. Оценка анальгезирующей и противовоспалительной активностей нового производного изоиндолин-1,3-диона. Фармация, 2022; 71 (4): 40–45. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-04-06>

## EVALUATION OF ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF A NEW ISOINDOLINE-1,3-DIONE DERIVATIVE

Yu.A. Trukhanova, D.A. Kolesnik, E.V. Kuvaeva, E.N. Kirillova, D.Yu. Ivkin

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU), st. prof. Popova, 14, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Trukhanova Yulia Aleksandrovna** – Master's student of the Department of Organic Chemistry of St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). Tel.: +7 (915) 973-98-13. E-mail: [truhanova.yuliya@pharminnotech.com](mailto:truhanova.yuliya@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0002-4335-4488

**Kolesnik Denis Andreevich** – Assistant of the Department of Organic Chemistry of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). Tel.: +7 (812) 439-39-00 (ext. 4201). E-mail: [denis.kolesnik@spcpu.ru](mailto:denis.kolesnik@spcpu.ru). ORCID: 0000-0002-5527-6595

**Kuvaeva Elena Vladimirovna** – Associate Professor of the Department of Organic Chemistry of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU), PhD. Tel.: +7 (812) 439-39-00 (ext. 4201). E-mail: [elena.kuvaeva@pharminnotech.com](mailto:elena.kuvaeva@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0002-1894-884X

**Kirillova Evgeniya Nikitichna** – Associate Professor of the Department of Organic Chemistry of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU), PhD. Tel.: +7 (812) 439-39-00 (ext. 0020). E-mail: [eugenia.kirillova@pharminnotech.com](mailto:eugenia.kirillova@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0003-1275-0477

**Ivkin Dmitriy Yur'evich** – Associate Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU), Director of the Center for Experimental Pharmacology, PhD. Tel.: +7 (812) 499-39-00 (ext. 4090). E-mail: [dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0001-9273-6864

## SUMMARY

**Introduction.** Derivatives of isoindoline-1,3-dione make up a large group of biologically active substances with a wide spectrum of action. The N-substituted phthalimide fragment is present in the structure of many drugs (thalidomide, talmethoprim, etc.). Therefore, it is relevant to obtain previously undescribed derivatives of isoindoline-1,3-dione, as well as to evaluate their pharmacological potential. Previously, the authors obtained new N-substituted derivatives of isoindoline-1,3-dione. This article presents the results of a study of the biological activity of these compounds.

**Objective:** The aim of the study was to determine the acute toxicity of synthesized substances of a number of N-substituted derivatives of isoindoline-1,3-dione, evaluation of the biological activity *in silico* and *in vivo* for the least toxic compound.

**Material and methods.** Computer screening of biological activity was carried out using the PASS-online program. Prediction of acute toxicity – using the local version of the GUSAR software. For experimental evaluation of analgesic activity, the model "acetic acid cramps" was used when using sodium metamizole as a comparison drug, two models were included in the study of anti-inflammatory activity: "formalin edema of mouse paws" and "cotton granuloma in rats" when used as a comparison drug – diclofenac.

**Results.** As a result of screening of biological activity data on the presumed analgesic activity were obtained. The initial dosages for the study of acute toxicity *in vivo* were determined using the GUSAR software. According to the results of the assessment of acute toxicity *in vivo*, the least toxic compound was found from a number of N-substituted derivatives of isoindoline-1,3-dione – 2-([4-nitrophenyl]imino)(phenyl)methylisoindoline-1,3-dione **1a**. It belongs to the 5<sup>th</sup> class of toxicity – "practically non-toxic". Studies of biological activity *in vivo* have shown that compound **1a** has pronounced analgesic and anti-inflammatory effects.

**Conclusion.** It has been experimentally proved that 2-([4-nitrophenyl]imino)(phenyl)methylisoindoline-1,3-dione has low toxicity and exhibits pronounced analgesic and anti-inflammatory activity.

**Key words:** isoindoline-1,3-diones, computer prediction, acute toxicity, analgesic activity, anti-inflammatory activity, formalin edema, granuloma.

**For reference:** Trukhanova Yu.A., Kolesnik D.A., Kuvaeva E.V., Kirillova E.N., Ivkin D.Yu. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of a new isoindoline-1,3-dione derivative. *Farmatsiya*, 2022; 71 (4): 40–45. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-04-06>

## Введение

Производные изоиндолин-1,3-диона составляют большую группу биологически активных веществ, обладающих широким спектром действия. Ранее было показано, что производные изоиндолин-1,3-диона, обладают анальгезирующей [1, 2], гиполипидемической [3], противовоспалительной [4], противосудорожной [5] активностями. N-замещенный фталимидный фрагмент присутствует в структуре таких лекарственных средств, как талидомид, алидомид, амфоталид,

талтритримид, талметоприм, обладающих седативным и снотворным действием. Таким образом, актуальным и перспективным является синтез ранее неописанных производных изоиндолин-1,3-диона, а также оценка их фармакологического потенциала. Ранее авторами были получены новые N-замещенные производные изоиндолин-1,3-диона формулы I (рис. 1) [6].

В настоящей статье представлены результаты исследования биологической активности данных соединений.

### Материал и методы

Компьютерный скрининг биологической активности проводили с помощью программы PASS, расположенной на веб-сервисе, свободно доступном через Интернет [7]. Прогнозирование острой токсичности исследуемых соединений Ia-c осуществляли с помощью локальной версии программного обеспечения GUSAR [8]. Определение острой токсичности *in vivo* проводили на белых аутбредных мышках-самцах массой 20±2 г. Соединения вводили однократно, внутривентриально в интервале доз от 600 до 2000 мг/кг в виде суспензии в смеси диметилсульфоксид (ДМСО) : вода для инъекций (1:5) с использованием в качестве стабилизатора образующейся суспензии гидроксиэтилированного сорбитана – твин-80. Выживаемость животных определяли, наблюдая за ними через 24 и 48 ч от момента введения препарата. Наблюдение за животными осуществляли в течение 72 ч. Регистрировали развитие основных симптомов и время гибели животных. Экспериментальная среднетлетальная доза (LD<sub>50</sub>) рассчитана с использованием инсталлированного программного обеспечения Statistica 7.0 [9], которое использует для расчета LD<sub>50</sub> метод наименьших квадратов.

Исследование анальгезирующей и противовоспалительной активностей проводили только для соединения Ia – 2-[[4-нитрофенил]имино](фенилметил)изоиндолин-1,3-диона, проявляющего наименьшую токсичность.

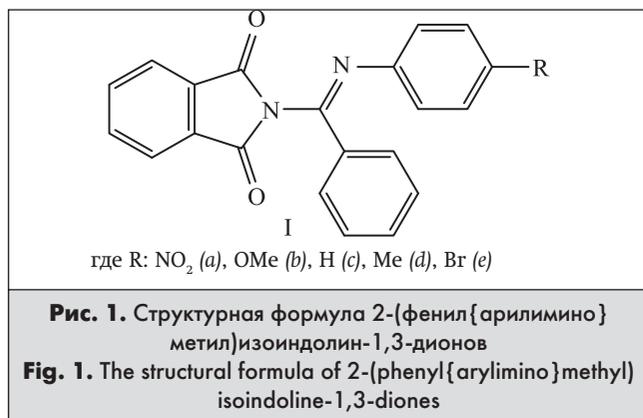
Анальгезирующее действие оценивали на модели «уксуснокислые корчи». Использовали белых аутбредных мышей-самцов массой 20±2 г, из которых были сформированы 3 группы по 5 особей в каждой. Судороги у животных вызывали при помощи внутривентриального введения 0,5 % раствора уксусной кислоты. Соединение Ia суспендировали в смеси диметилсульфоксид (ДМСО): вода для инъекций (1:5) с использованием в ка-

честве стабилизатора образующейся суспензии гидроксиэтилированного сорбитана – твин-80, и вводили внутривентриально в дозе 20 мг/кг. Препарат сравнения – метамизол натрия, вводили в виде раствора для инъекций тем же путем в дозе 168,57 мг/кг. Животные первой опытной группы внутривентриально получали соединение Ia за 40 мин до начала эксперимента. Животные второй опытной группы внутривентриально получали препарат сравнения за 40 мин до начала эксперимента. Особям контрольной группы внутривентриально вводили только раствор 0,5 % уксусной кислоты. Регистрировали время начала судорог и их количество в течение 20 мин. Анальгезирующую активность исследуемого соединения оценивали по достоверному уменьшению числа корчей в получавшей соединении Ia группе относительно контрольной группы. Показателем эффективности являлся коэффициент угнетения болевой реакции (УБР), который рассчитывался по формуле:

$$\text{УБР, \%} = (1 - \frac{\text{среднее число корчей в группе}}{\text{среднее число корчей в контроле}}) \cdot 100\%$$

Противовоспалительную активность изучали на двух моделях: «формалиновый отек лап мышей» и «ватная гранулема у крыс». Для моделирования «формалинового отека» брали белых аутбредных мышей-самцов массой 20±2 г, из которых были сформированы 3 группы по 10 особей в каждой. Особям контрольной группы вводили только 2% формалин. Животные опытных групп получали исследуемое соединение Ia и препарат сравнения (диклофенак), которые вводили внутривентриально за 1 ч до начала эксперимента. Острый отек вызывали субплантарным введением (под подошвенный апоневроз) 2% раствора формалина в количестве 0,5 мл каждому животному. Соединение Ia суспендировали в смеси диметилсульфоксид (ДМСО): вода для инъекций (1:5) с использованием в качестве стабилизатора образующейся суспензии гидроксиэтилированного сорбитана – твин-80 и вводили внутривентриально в дозе 20 мг/кг. Препарат сравнения вводили в виде раствора для инъекций тем же путем в дозе 12,6 мг/кг. Выраженность отека оценивали по изменению толщины лапки (мм) с помощью электронного микрометра до и через 1, 2, 24 и 48 ч после введения раствора формалина. Противовоспалительную активность исследуемого соединения выражали в % угнетения воспаления по формуле:

$$\% \text{ угнетения воспаления} = (1 - \frac{S_1 - S_2}{S_3 - S_4}) \cdot 100\%$$



где  $S_1$  – толщина лапки, измеренной через определенный промежуток времени после введения формалина у животного, получавшего исследуемое соединение;  $S_2$  – толщина лапки, измеренной до введения формалина у животного, получавшего исследуемое соединение;  $S_3$  – толщина лапки, измеренной через определенный промежуток времени после введения формалина у контрольного животного;  $S_4$  – толщина лапки до введения формалина у контрольного животного.

Для моделирования «ватной гранулемы» брали белых крыс-самок массой  $300 \pm 20$  г, из которых были сформированы 3 группы по 5 особей в каждой. Крысам, находящимся под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг), в области спины выбривали шерсть и делали продольный надрез кожи и подкожной клетчатки. Затем пинцетом в подкожной клетчатке формировали полости, в которые помещали стерильные ватные шарики (15 мг) в количестве 5 штук и накладывали швы. Испытуемый препарат в виде суспензии в воде в дозе 7,90 мг/кг (эквивалентная концентрация) и препарат сравнения диклофенак в дозе 6,32 мг/кг вводили перорально 1 раз в сутки в течение 7 дней. Контрольной группе в течение 7 дней перорально вводили воду для инъекций. На 8-й день имплантированные шарики с образовавшейся фиброзно-грануляционной тканью извлекали и высушивали до постоянной массы при  $60^\circ\text{C}$ . Противовоспалительную активность оценивали по расчетным величинам массы гранулемы, характеризующим воспаление.

### Результаты и их обсуждение

Согласно скринингу биологической активности, основанному на программном обеспечении PASS-online, 2-(фенил{арилимино}метил)изоиндолин-1,3-дионы с высокой вероятностью обладают анальгезирующей активностью [6]. Согласно концепции «3R» (от англ. Reduction, Refinement, Replacement) [10], основной целью которой является повышение сочувствия к животным, участвующим в научных экспериментах, все исследования *in vivo* проводятся только для соединений, представляющих наибольший научный интерес. Придерживаясь данной концепции, для исследований было выбрано 3 соединения: с сильным акцепторным заместителем – 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион **Ia**, с сильным донорным заместителем – 2-(фенил{[4-метоксифенил]имино}метил)изоиндолин-1,3-дион **Ib** и не содер-

жащим заместителей в N-бензольном ядре – 2-(фенил{фенилимино}метил)изоиндолин-1,3-дион **Ic**.

С помощью программного обеспечения GUSAR для исследуемых соединений было проведено прогнозирование острой токсичности. Результаты прогноза и экспериментальной оценки острой токсичности (среднелетальной дозы LD50) представлены в табл. 1. Было обнаружено, что данные, полученные *in silico* для соединений **Ib** и **Ic** коррелируют с экспериментальными результатами. Однако, для соединения **Ia** – 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-диона такой корреляции отмечено не было (см. табл. 1). Стоит отметить, что все исследуемые соединения относятся к 5 классу токсичности – «практически нетоксично» по классификации Сидорова К.К. [11].

Было обнаружено, что данные прогнозирования для соединений **Ib** и **Ic** коррелируют с экспериментально полученными результатами, но имеются отклонения для соединения **Ia**. 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион, прогнозируемый, как наиболее токсичный, по результатам экспериментальной оценки обладает наименьшей токсичностью, которая составила  $2000 \pm 10$  мг/кг. В силу этого для дальнейших биологических исследований был выбран 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион **Ia**.

Оценка анальгезирующей активности *in vivo* на модели «уксуснокислые корчи» показала, что соединение **Ia** обладает выраженной анальгезирующей активностью, действуя при боли, вызванной химическими раздражителями-альгогенами (модель перитовисцеральной боли). Соединение **Ia** превосходит по активности препарат сравнения (метамизол натрия). Результаты оценки анальгезирующей активности представлены в табл. 2.

Таблица 1

#### Прогнозируемые и экспериментальные среднелетальные дозы исследуемых соединений Ia-c

Table 1

#### Predicted and experimental average lethal doses of the studied compounds Ia-c

Исследуемое соединение	LD <sub>50</sub> (мг/кг) <i>in silico</i>	LD <sub>50</sub> (мг/кг) <i>in vivo</i>
Ia	716.0	2000±10
Ib	1144.8	1300±8
Ic	1445.2	1300±8

Для 2-((4-нитрофенил)имино)(фенил)метил-изоиндолин-1,3-диона Ia вероятность наличия противовоспалительного эффекта согласно данным *in*

*silico* довольно низка. Однако с точки зрения перспективы разработки и внедрения новых лекарственных средств интерес представляют не только

те виды биологической активности, достоверность прогноза которых для данного соединения высока, но и те, для которых она низка. Именно поэтому целесообразно оценить в эксперименте противовоспалительную активность

В ходе экспериментальной оценки противовоспалительной активности было выявлено, что 2-((4-нитрофенил)имино)(фенил)метил-изоиндолин-1,3-диона Ia эффективно тормозит воспалительную реакцию, действуя как на этапе острого экссудативного (модель «формалиновый отек») (табл. 3), так и на стадии хронического пролиферативного и иммунного воспаления (модель «ватная гранулема») (табл. 4, рис. 2).

### Заключение

Результаты скрининга *in silico* позволили дать первичную оценку острой токсичности для ряда N-замещенных производных изоиндолин-1,3-диона Ia-с и выявить потенциальную биологическую активность. С помощью экспериментальных фармакологических исследований определены среднелетальные дозы синтезированных веществ Ia-с. На основании полученных данных было выбрано наименее токсичное соединение – 2-((4-нитрофенил)имино)(фенил)метил-изоиндолин-1,3-дион Ia ( $LD_{50}=2000\pm 10$  мг/кг) для дальнейших исследо-

### Влияние соединения Ia на болевую чувствительность мышей-самцов на модели химического болевого раздражения брюшины (тест «уксуснокислые корчи»), n=5

Таблица 2

### Effect of compound Ia on the pain sensitivity of male mice on a model of chemical pain irritation of the peritoneum (acetic acid cramps test), n=5

Table 2

Группа	Доза, мг/кг	Кол-во корчей за 20 мин, абс.	Латентное время развития, с	УБР, %
Контроль	–	74,30±3,85	344,50±18,35	–
Метамизол натрия	168,57	3,40±0,77*	911,80±3,99*	95,43
Исследуемое соединение Ia	20	1,40±0,96*.#	977,62±7,53*.#	98,12

Примечание. \* – Различия с группой «контроль» статистически значимы  $p\leq 0,05$ ; # – различия с группой «метамизол натрия» статистически значимы  $p\leq 0,05$ .

Note. \* – Differences with the "control" group are statistically significant  $p\leq 0,05$ ; # – Differences with the "metamizole sodium" group are statistically significant  $p\leq 0,05$ .

### Результаты оценки противовоспалительной активности на модели «формалиновый отек» лап мышей, n=10

Таблица 3

### Results of evaluation of anti-inflammatory activity using the murine formalin-induced paw edema model, n=10

Table 3

Группа	Угнетение воспаления, %			
	через 1 ч	через 2 ч	через 24 ч	через 48 ч
Диклофенак	9,1±2,86	28,93±5,16	48,88±3,38	67,84±4,05
Исследуемое соединение Ia	8,08±9,88	28,59±9,02	47,28±4,83	67,64±5,63

Примечание. \* – Статистически значимых различий с группой «диклофенак» нет.

Note. \* – There are no statistically significant differences with the «diclofenac» group.

### Результаты оценки противовоспалительной активности на модели «ватная гранулема» у крыс, n=5

Таблица 4

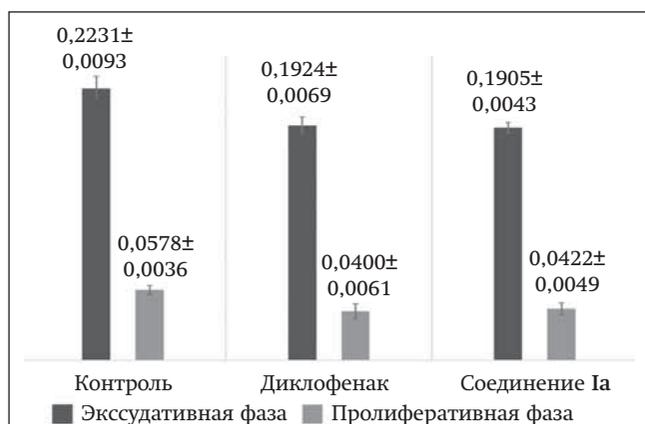
### Results of evaluation of anti-inflammatory activity using the rat cotton pellet-induced granuloma model in rats, n=5

Table 4

Группа животных	Масса гранулемы, г		Масса грануляционной ткани, г	
	сырая ( $M_1$ )	сухая ( $M_2$ )	экссудативная фаза ( $M_1-M_2$ )	пролиферативная фаза ( $M_2-M_{ш}$ )
Контроль	0,2961±0,0116	0,0730±0,0039	0,2231±0,0093	0,0578±0,0036
Диклофенак	0,2476±0,0127*	0,0552±0,0065*	0,1924±0,0069*	0,0400±0,0061*
Исследуемое соединение Ia	0,2479±0,0083*.#	0,0575±0,0050*.#	0,1905±0,0043*.#	0,0422±0,0049*.#

Примечание.  $M_{ш}$  – масса шарика (0,015 г); \* – Различия с группой «контроль» статистически значимы при  $p\leq 0,05$ ; # – Статистически значимых различий с группой «диклофенак» нет.

Note.  $M_p$  – the mass of a pellet (0.015 g); \* – The differences with the "control" group are statistically significant,  $p<0.05$ ; # – There are no statistically significant differences with the «diclofenac» group.



**Рис. 2.** Результаты оценки противовоспалительной активности на модели «ватная гранулема» у крыс, n=5  
**Fig. 2.** Results of evaluation of anti-inflammatory activity on the "cotton granuloma" model in rats, n=5

ваний. В ходе экспериментального изучения биологической активности выявлено, что данное вещество обладает выраженным анальгезирующим и противовоспалительным эффектами.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

**Литература/References**

1. Antunes R., Batista H., Srivastava R.M., Thomas G., Araújo C.C., Longo R.L., Magalhães H., Leão M.B.C., Pavão A. Synthesis, characterization and interaction mechanism of new oxadiazolo-phthalimides as peripheral analgesics. *J. Mol. Struct.* 2003; 660: 1–13. DOI:10.1016/S0022-2860(03)00418-6.  
 2. Reddy Y.D., Kumari Y.B., Dubey P.K. Synthesis of a novel water soluble phthalimide derivative of acetaminophen as poten-

tial analgesic and antipyretic agent. *Indian J. Chemistry.* 2013; 52B (39): 691–3.

3. Sena V.L., Srivastava R.M., Silva R.O., Lima V.L. Synthesis and hypolipidemic activity of N-substituted phthalimides. *Farm.* 2003; 58: 1283–8. DOI: 10.1016/S0014-827X(03)00185-X.

4. Machado A.L., Lima L.M., Araújo-Jr J.X., Fraga C.A.M., Gonçalves, Koatz V.L., Barreiro E.J. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of novel phthalimide derivatives, structurally related to thalidomide. *Bio. Med. Chem. Let.* 2005; 15: 1169–72. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.12.012.

5. Bailleux V., Vallee L., Nuyts J.-P. Comparative Anticonvulsant Activity and Neurotoxicity of 4-amino-N-(2,6-dimethylphenyl)phthalimide and Prototype Antiepileptic Drugs in Mice and Rats. *Epilepsia.* 1995; 36: 559–65. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb02567.x.

6. Труханова Ю.А., Колесник Д.А., Яковлев И.П., Куваева Е.В., Потапова А.Э., Щеголев А.Е., Федорова Е.В. Синтез новых производных пирролидин-2,5-диона, обладающих анальгезирующей активностью. *Бутлеровские сообщения.* 2022; 70 (4). [Trukhanova Yu.A., Kolesnik D.A., Yakovlev I.P., Kuvaeva E.V., Potapova A.E., Shchegolev A.E., Fedorova E.V. Synthesis of new pyrrolidine-2,5-dione derivatives with analgesic activity. *Butler's messages.* 2022; 70 (4) (in Russian)].

7. Developers A., Zakharov V., Porojykov. Electronic program GUSAR V. 2011.1: acute toxicity modeling system (for modeling). M., 2011 (Electronic distribution).

8. PASS Online. Way2Drug: Moscow. [Electronic resource]. Access mode (for registered users): www.way2drug.com/PASS On line (circulation date 08.01.2020).

9. Electronic program STATISTICA 7.0: statistical analysis system (for statistical analysis). Developer «Statsoft», America: 1984 (Electronic distribution).

10. Flecknell P. «Replacement, Reduction, Refinement», ALTEX. Alternatives to animal experimentation. 2002; 19: 73–8.

11. Mironov A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. M.: Grif and K, 2012; 944.

Поступила 19 апреля 2022 г.

Received 19 April 2022

Принята к публикации 1 июня 2022 г.

Accepted 1 June 2022