

А. П. Крысин, Т. Г. Толстикова, М. П. Долгих, Э. Э. Шульц*,
Л. М. Покровский

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТИРОЗОЛА И ЕГО СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ

ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН
Россия, 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9; тел. 8(383)3308533
e-mail: schultz@nioch.ru

Определена противовоспалительная эффективность тирозола и 12 структурных аналогов, включая 3 новых соединения. Выявлены некоторые зависимости взаимосвязи структура — противовоспалительная активность, введение *трет*-бутильного заместителя в ароматическое ядро, а также увеличение длины алкильной цепи приводит к снижению противовоспалительной активности. Найдена выраженная противоязвенная активность *n*-тирозола.

Ключевые слова: *n*-тирозол; гидроксикалкилфенолы; противовоспалительная и противоязвенная активность.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко используются во многих областях медицины, в том числе в ревматологии, кардиологии, неврологии, онкологии [1]. При этом незначительная доля населения приобретает противовоспалительные препараты по назначению врача, остальные покупают средства безрецептурно, полагая, что их приём приведёт к избавлению от ряда патологий, к которым относятся пневмония, перитонит, плеврит, гепатит, ревматоидный артрит, проявления воспалительных процессов различного генеза, вызывающие боль, лихорадку, заболевания соединительной ткани [2]. Побочное действие препаратов данной группы проявляется даже при кратковременном приеме их в небольших дозах [3].

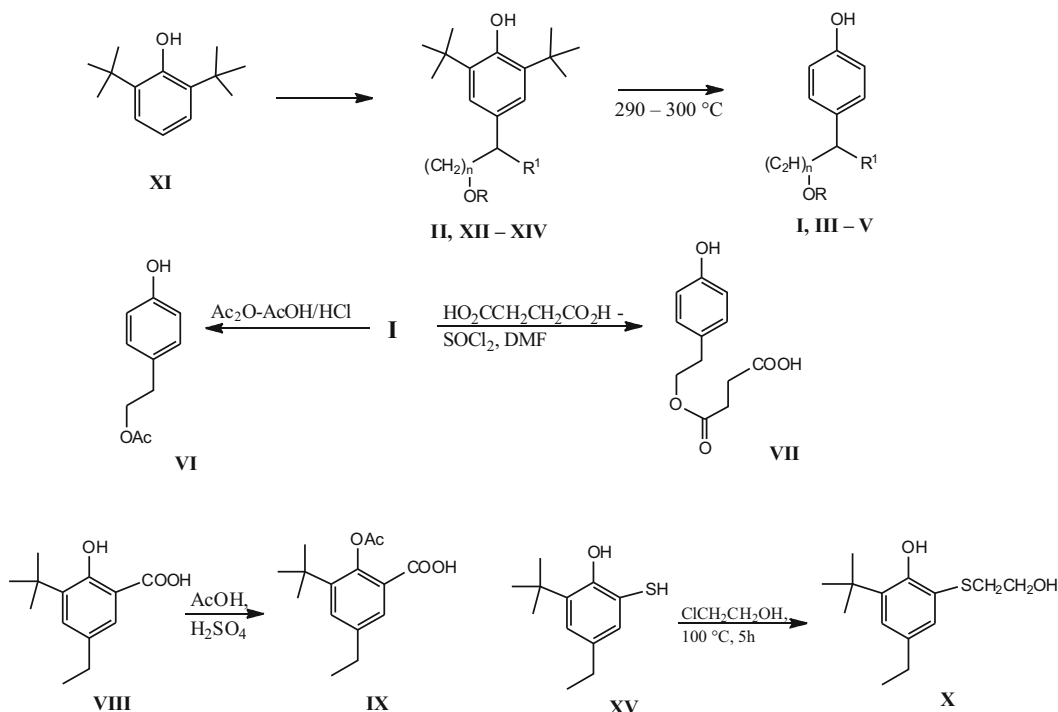
Основным побочным действием практически всех НПВС является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — язва желудка, эрозивный гастрит, а также печени — гепатотоксичность, гепатит смешанного типа [4]. В США смертность от индуцированных поражений ЖКТ, вызванных НПВС, такая же, как от СПИДА; выше, чем от меланомы, бронхиальной астмы, рака шейки матки или лимфогранулематоза [5]. Поиск противовоспалительных средств без побочного ulcerогенного действия является актуальным и привлёк для решения проблемы химиков-синтетиков и фармакологов.

В минувшее десятилетие выполнено более 40 научных работ, направленных на синтез и изучение свойств новых НПВС. Синтез новой группы противовоспалительных агентов с ослабленным ulcerогенным действием осуществлен на основе конденсации аминоксодержащих антиоксидантов и противоязвенных средств с известными НПВС, содержащими в своей структуре карбонильную группу, что привело к новым соединениям, у которых это действие значительно ослаблено. В качестве исходных использовали ряд НПВС и их эфиры, включая ацетилсалициловую кислоту [6] и её метиловый эфир [7], мефенаминовую

кислоту [8], *o*-аминобензойную кислоту [9], индометацин [10], диклофенак [11]. Изучены свойства ряда эфиров галловой кислоты, которые проявляли не только высокую противовоспалительную активность, но и обладали выраженным противоязвенным эффектом [12]. Показано, что увеличенный приём с пищей фруктов и овощей, благодаря наличию в них адаптогенов и флавоноидов, резко снижает порог чувствительности ЖКТ к повреждающему действию НПВС [13]. Это наблюдение привело к получению гибридных соединений кетопрофена с антиоксидантами растительного происхождения, у которых отмечено снижение ulcerогенной активности [14].

Работая в направлении синтеза на основе веществ растительного происхождения новых биологически активных соединений, мы обратили внимание на адаптоген — действующее начало родиолы розовой (*Rodiola kosia* L.): 4-(2-гидроксиэтил)фенол (**I**, *n*-тирозол, ауrol). При изучении явлений воспаления на клеточном уровне с использованием модели окислительного метаболизма гранулоцитов крови в присутствии соединения **I** нами была установлена его высокая противовоспалительная эффективность [15]. Позже этот подход был применен в работе [16] с целью выявления противовоспалительной активности сложных эфиров *n*-тирозола.

При длительном применении **I** малотоксичен и обладает стимулирующим действием. Клинические испытания его показали перспективность при лечении больных с нервно-психическими расстройствами и заболеваниями нервной системы [17], отмечена возможность его применения в онкологии, неврологии и кардиологии. Соединение **I** обладает способностью улучшать реологию крови [18] и рекомендовано для лечения последствий ишемии [19, 20], обладает антиаритмическим действием, что объясняют его мембраностабилизирующей активностью [21], изучена противомикробная и антилешманиозная активность **I** и его сложных эфиров [22].



R = R¹ = H, n = 1 (I, II); R = R¹ = H, n = 2 (III, XII); R = Me, R¹ = H, n = 1 (IV, XIII); R = H, R¹ = Me, n = 1 (V, XIV).

Соединение **I** представляет значительный интерес для профилактической медицины [23], так как повышает противоопухолевую резистентность организма, ослабляет токсичность цитостатиков, усиливает их противоопухолевое действие и значительно снижает метастазирование [17]. Клинические испытания **I** не выявили опасных отклонений в здоровье пациентов при длительном применении [13].

Разработана технология производства синтетической субстанции **I** из доступного сырья с получением продукта высокой степени чистоты [24, 25].

Ранее при сравнительном изучении **I** и экстракта родиолы розовой наблюдался в равной степени их противовоспалительный эффект с угнетением воспаления на 35 – 50 % в течение 1 сут [26].

В настоящей работе описан синтез структурных аналогов **I** — соединений **II – VII**, а также 2-замещенных 6-*tert*-бутил-4-этилфенолов (**VIII – X**), приведены данные противовоспалительной активности этих соединений на модели гистаминового воспаления, выявлены закономерности влияния различных групп на противовоспалительные свойства.

В качестве исходного соединения для синтеза необходимых для фармакологического исследования образцов использовали 2,6-ди-*tert*-бутилфенол (**XI**). Реакция **XI** с окисью этилена в присутствии SnCl₄ приводила к 2,6-ди-*tert*-бутил-4-(2-гидроксиэтил)фенолу (**II**), термическим де-*tert*-бутилированием которого получали **I** [24, 25]. Аналогично, де-*tert*-бутилированием 4-(3-гидроксипропил)-2,6-(ди-*tert*-бутил)фенола (**XII**) синтезировали 4-(3-гидроксипропил)фенол (**III**) [27], а из 4-(2-метоксиэтил)-2,6-ди-*tert*-бутилфенола (**XIII**) или 2,6-ди-*tert*-бутил-4-(1-гидроксипропан-2-ил)фенола (**XIV**) — 4-(2-меток-

сизтил)фенол (**IV**) или 4-(1-гидроксипропан-2-ил)фенол (**V**), соответственно [28]. Обработка **I** уксусным ангидридом в присутствии соляной кислоты приводила к ацетоксипроизводному (**VI**). Реакцией **I** с хлорангидридом янтарной кислоты получали 2-(гидроксибензил)этилсукцинат (**VII**).

4-Этил-2-*tert*-бутилсалициловую кислоту (**VIII**) получали карбоксилированием 4-этил-2-*tert*-бутилфенолята натрия по методике [29]. Соединение (**IX**) получали при обработке замещенной салициловой кислоты (**VIII**) уксусным ангидридом в присутствии кислоты. 2-Гидроксиэтилсульфанильное производное фенола (**X**) образуется при взаимодействии 2-меркапто-4-этил-6-*tert*-бутилфенола (**XI**) с 2-хлорэтанолом.

Соединения **I – X** представляют собой кристаллические вещества, устойчивые на воздухе, хорошо растворимые в полярных органических растворителях. Строение всех соединений подтверждено данными ЯМР (¹H и ¹³C) спектроскопии и масс-спектрометрии.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C растворов веществ в CDCl₃ записаны на приборах Bruker AM-400 [400,13 (¹H) и 100,78 МГц (¹³C)] и AV-600 [600,30 (¹H) и 150,96 МГц (¹³C)]. Химические сдвиги приведены относительно сигнала тетраметилсилана. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе “Hewlett-Packard”, включающем газовый хроматограф HP 5890 серии II и масс-селективный детектор HP 5971, капиллярная колонка HP-5, газ-носитель — гелий. Точки плавления соединений определяли, используя термосистему “Mettler Toledo” FP 900. ВЭЖХ МС анализ полученных соединений проводили с помощью гиб-

ридного квадруполь-времяпролётного масс-спектрометра micrOTOF-Q (фирма Bruker). Анализируемый раствор соединения подавался в распылительную камеру масс-детектора автосамплером жидкостного хроматографа Agilent 1200. Газ-осушитель — азот. Масс-детектирование осуществляли в режиме электростатического распыления при атмосферном давлении (API-ES). Температура газа-осушителя 250 °С. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствовали вычисленным значениям.

Соединения **I**, **II**, **III**, **IV**, **VI** и **VIII** — продукты опытного химического производства НИОХ СО РАН с содержанием основного вещества каждого из них не менее 99 %.

4-(2-Ацетоксиэтил)фенол (VI). К перемешиваемой суспензии 6,91 г (0,05 моль) **I** в 5 мл уксусной кислоты прибавляют 8,6 мл уксусного ангидрида 66 % в уксусной кислоте. Нагревают до 60 °С, после полного растворения в течение 5 мин прибавляют по каплям 1,0 мл 36 % HCl. Реакционную смесь нагревают до 80 °С и перемешивают 1 ч, затем выливают на лёд. Добавляют 10 мл хлористого метилена, органический слой промывают водой и оставляют в холодильнике на ночь. Осадок отфильтровывают, получают 7,34 г (выход 85 %) соединения **VI**, белые кристаллы, $T_{пл}$ 54 °С (литературные данные $T_{пл}$ 54 °С [30]). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,98 (с, 3H, CH_3COO), 2,76 (т, 2H, J 10 Гц, CH_2-Ar), 4,15 (т, 2H, J 10 Гц, CH_2OAc), 6,65 (д, 2H, J 7,4 Гц, H-2,6), 6,91 (д, 2H, J 7,4 Гц, H-3,5), 6,72 (с, 1H, OH).

2-трет-Бутил-4-этил-6-(2-гидроксиэтилсульфанил)фенол (X). К раствору 0,25 г натрия в 5 мл метанола прибавляют 2,1 г 2-меркапто-4-этил-6-трет-бутилфенола **XV**, упаривают метанол и выдерживают в

вакууме 1 ч при 80 °С. К твёрдому остатку прибавляют 0,5 мл диметилформаида (ДМФА) и 1 г 2-хлорэтанола и при перемешивании выдерживают 5 ч при 100 °С. По охлаждении реакцию массу растворяют в хлороформе и дважды промывают водой. Органический слой отделяют и упаривают, остаток кристаллизуют из *n*-гептана. Получают 2,0 г (выход 78 %) соединения **X**, $T_{пл}$ 48,5 – 50,5 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,19 (т, 3H, J 6,8 Гц, CH_3), 1,38 (с, 9H, $(CH_3)_3C$), 2,04 (с, 1H, OH), 2,54 (кв, 2H, J 6,8 Гц, CH_2), 2,84 (т, 2H, J 6,4 Гц, SCH_2), 3,68 (т, 2H, J 6,4 Гц, OCH_2), 7,09 (д, 1H, J 1,8 Гц, H-3), 7,19 (д, 1H, J 1,8 Гц, H-5), 7,20 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15,62 (CH_3), 27,97 (CH_2), 29,24 (2 · CH_3), 29,94 (CH_3); 34,83 (C-*t*-Bu), 39,14 (CH_2S), 60,35 (CH_2O), 117,86 (C-6), 128,46 (C-5), 132,50 (C-3), 135,23, 135,82 (C-2, C-4), 153,47 (C-1). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 254 (100, [M⁺]), 239 (47), 221 (29), 193 (73), 165 (30), 160 (36), 115 (35), 105 (29), 91 (57), 77 (33), 45 (39), 41 (45), 31 (90), 29 (65), 28(61). $C_{14}H_{22}O_2S$.

2-(Гидроксифенил)этилсукцинат (VII). К суспензии 1,0 г янтарной кислоты в 0,5 мл ДМФА при перемешивании прибавляют 1,0 г $SOCl_2$. После прекращения выделения газов одной порцией вводят 1,0 г **I** и перемешивают раствор при комнатной температуре 3 ч. Реакционную массу растворяют в трет-бутилметилом эфире, экстракт промывают водой, упаривают, остаток кристаллизуют из хлороформа. Получают 0,2 г соединения **VII**, выход 12 %, $T_{пл}$ 95,8 °С (с разложением). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2,55 – 2,68 (м, 4H, 2- CH_2), 2,85 (т, 2H, J 11 Гц, CH_2Ar), 4,30 (т, 2H, J 10 Гц, CH_2OCO), 6,72 (д, 2H, J 7,6 Гц, H-2,6), 7,02 (д, 2H, J 7,6 Гц, H-3,5), 9,27 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28,66, 28,83, 33,91, 65,56, 115,22, 129,41, 129,77, 154,37, 172,45, 177,83. Найдено (ESI MS): M⁺-H¹: 237,08. $C_{12}H_{14}O_5$. Вычислено: M⁺-H¹: 237,08.

2-Ацетокси-3-трет-бутил-5-этилбензойная кислота (IX). К раствору 3,0 г 2-гидрокси-3-трет-бутил-5-этилбензойной кислоты (**VIII**) в 2,0 мл уксусного ангидрида прибавляют 1 каплю концентрированной серной кислоты, смесь перемешивают 3 ч при температуре 75 °С, охлаждают и оставляют на ночь в холодильнике. Отфильтровывают 0,6 г исходной кислоты **VIII**. Фильтрат растворяют в *n*-гептане, промывают водой и охлаждают, осадок отфильтровывают и дважды кристаллизуют из *n*-гептана. Получают 0,64 г соединения **IX**, выход 20 %, $T_{пл}$ 114,5 – 114,9 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,25 (т, 3H, J 8 Гц, CH_3); 1,36 (с, 9H, $(CH_3)_3C$), 2,35 (с, 3H, CH_3CO), 2,65 (д, 2H, J 8 Гц, CH_2Ar), 7,45 (д, 1H, J 2,6 Гц, H-3), 7,80 (д, 1H, J 2,6 Гц, H-6), 10,5 (с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15,24 (CH_3), 21,71 (CH_3), 28,38 (CH_2), 30,26 (3 · CH_3), 34,80 (C-But), 122,44 (C-1), 129,41 (C-6), 132,49 (C-4), 141,01 (C-5), 142,42 (C-3), 147,61 (C-2), 170,18 (C=O), 170,93(C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 264 (30, [M⁺]), 247 (19), 222 (43), 204 (94), 189 (81), 175 (100), 162 (37), 161 (30), 134 (14), 115 (10), 91 (16), 43 (53). $C_{15}H_{20}O_4$.

Противовоспалительная активность соединений

Соединение	Индекс отека	Противовоспалительная активность относительно контроля, %
I	20 ± 1,1* $p < 0,01$	48,4
VII	30,2 ± 1,5* $p < 0,07$	22,7
VIII	26,3 ± 1,5* $p < 0,01$	32,2
Контроль (гистамин)	38,8 ± 3,3	
VI	27 ± 1,5* $p < 0,04$	19,6
X	23,2 ± 2,5* $p < 0,01$	22
Контроль	33,6 ± 1,8	
Ацетилсалициловая кислота XVI , 50 мг/кг	22,4 ± 1,8* $p < 0,01$	17
Ацетилсалициловая кислота XVI , 100 мг/кг	15,2 ± 2,3* $p < 0,01$	43,7
IX	27 ± 2,9* $p < 0,01$	0
Контроль (гистамин)	27 ± 2,9	0

p — величина достоверности относительно контроля.

Противовоспалительную активность соединений и препарата сравнения ацетилсалициловой кислоты **XVI** изучали на беспородных мышах массой 25 – 30 г на модели гистаминового отека [31]. Животных делили на группы по 8 мышей в каждой, через 1 ч после введения исследуемых веществ мышам под апоневроз левой задней лапы вводили 0,05 мл 1 % раствора гистамина. По прошествии 5 ч после введения флогогена животных умерщвляли, отрезали задние лапы по линии запястного сустава и измеряли их массу. Противовоспалительную активность представляли в виде среднего для каждой группы значения процента воспаления. Процент воспаления рассчитывали для каждой мыши по следующей формуле:

$$ПВ = \frac{m_{вл} - m_{кл}}{m_{кл}} \cdot 100 \%,$$

где ПВ — процент воспаления; $m_{кл}$ — масса контрольной лапы; $m_{вл}$ — масса воспаленной лапы.

Исследование противоязвенной (ульцерогенной) активности **I** и препарата **XVI** проводили на крысах-самцах массой 150 – 180 г. Контрольная и опытная группы состояли из 8 животных. В течение 1 сут животные находились на голодной диете. Воду давали в достаточном количестве. Через 1 сут соединения **I**, **XVI** вводили перорально каждому животному в опытной группе в количестве 50 мг/кг, а ацетилсалициловую кислоту в дозах 50 и 100 мг/кг. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор. Через 1 ч всем животным вводили внутривенно индометацин в дозе 25 мг/кг.

Через 1 сут животных умерщвляли, желудки извлекали, подсчитывали количество язв, затем был рассчитан индекс Паулса (ИП) для каждой экспериментальной группы по следующей формуле:

$$ИП = \frac{A \cdot B}{100},$$

где A — среднее количество язвенных дефектов, приходящихся на 1 животное; B — процент животных с язвами в группе.

Противоязвенную активность рассчитывали как отношение ИП для контрольной группы к ИП опытной группы:

$$ПА = \frac{ИП_{\text{контроль}}}{ИП_{\text{опыт}}}.$$

Вещества, индекс ПА которых превышает 2, считают обладающими высокой антиульцерогенной активностью [32].

Результаты и их обсуждение

Изучение противовоспалительной активности соединений **I–X** и препарата сравнения ацетилсалициловой кислоты **XVI** показало, что эффективнее препа-

рата сравнения оказались 5 веществ: **I**, **VI**, моно-сукцинат **I–VII**, кислота **VIII** и 2,4,6-тризамещенный фенол **X** (таблица). Для соединений **II–V** установлено полное отсутствие противовоспалительной активности. Синтез моноэфира тирозола и янтарной кислоты **VII**, и изучение биологических свойств этого соединения предприняты нами в связи с сообщением о выделении из морского гриба *Penicillium griseofulvum* метилового эфира соединения **VII** [33]. Следует отметить, что по нашим данным, кислота **VII** проявила сравнимую с ацетатом **VI** противовоспалительную активность. Противовоспалительная активность кислоты **VIII**, по-видимому, может быть заметно повышена у её цинковых и медных солей, поскольку в работе [34] показано, что медная соль 3,5-диизопропилсалициловой кислоты гораздо более активна, в сравнении с самой кислотой, и это связано, по мнению авторов, с блокировкой кислотного центра кислоты атомами цинка или меди. При переходе от кислоты **VIII** к ацетату **IX** наблюдается нивелирование противовоспалительной активности (таблица). В то же время, из литературы известно, что она усиливается при переходе от салициловой кислоты к её ацетату **XVI**. Возможно, одна из причин связана с пространственным экранированием ответственного за биологическую эффективность центра, мы установили, что у пространственно-затрудненных фенолов, содержащих в n -положении гидроксильную группу, противовоспалительная активность отсутствует.

Нами установлено, что природа n -заместителя исследуемого фенола является решающей при создании на его основе противовоспалительного средства. Полученные данные указывают на ослабление противовоспалительной активности при разветвлении алифатической цепочки n -заместителя, особенно при наличии в $para$ -положении $tert$ -бутильной группы. На ослабление противовоспалительной активности также сказывается её удлинение и наличие пространственных затруднений гидроксильной фенольной группы.

Для выявления возможного ульцерогенного действия соединения **I** была выбрана индометациновая модель экспериментальной язвы желудка у крыс [28], поскольку другой известный подход изучения этого эффекта оказался менее информативен [35].

Установлено, что при введении **I** наблюдалось снижение количества язв и противоязвенная активность **I** (ПА) равна = 1,3. Экстракт корней родиолы розовой, по данным работы [32], оказался малоактивным (ПА = 1,1). Главным полученным результатом мы считаем уменьшение количества язв, т.е. снижение степени ульцерогенности индометацина.

Наше исследование выявило ряд веществ, обладающих противовоспалительной активностью. Оно открыло путь для возможности более широкого лекарственного применения **I** без опасений осложнений, свойственных НПВС. В настоящее время проводится поиск активных антиоксидантов [36], активизируются исследования, посвященные противовоспалительному эффекту **I** и его производных [16]. Этот интерес позво-

ляет надеяться на скорый выход на рынок лекарственных форм *n*-тирозола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Л. Насонов, *Рус. мед. ж.*, **11**(7), 375 – 378 (2003).
2. M. C. Sturkenboom, K. M. Verhamme, A. Nicolosi, et al., *British Med. J.*, **337**, 2245 – 2255 (2008).
3. Е. Л. Насонов, Е. С. Цветкова, Р. М. Балабанова, *Клин. мед.*, № 4, 4 – 8 (1996).
4. F. Salvo, A. Fourrier-Reglat, F. Bazin, P. Robinson, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **89**, 855 – 865 (2011).
5. J. Dequeker, C. Hawkey, A. Kahan, et al., *Brit. J. Rheumatol.*, **37**(9), 946 – 951 (1998).
6. Патент WO 2006125016 A1; *Chem. Abstr.*, **146**, 7607 (2007).
7. M. W. Whitehouse, K. D. Rainsford, *J. Pharmaceut. Pharm.*, **32**(11), 795 – 796 (1980).
8. K. Shah, S. K. Shivastava, P. Mishra, *Acta Pol. Pharm.-Drug Res.*, **70**(5), 905 – 911 (2013).
9. В.-L. Yu, S.-P. Zhao, *Med. Hypotheses*, **69**(1), 90 – 94 (2007).
10. S. Sawraj, T. R. Bhardawaj, P. D. Sharma, *Med. Chem. Res.*, **21**(6), 834 – 843 (2012).
11. В. Manon, P. В. Sharma, *Indian J. Chem.*, **48B**(9), 1279 – 1287 (2009).
12. M. Sachdeva, D. Sameer, C. Renu, et al., *Med. Chem. Res.*, **23**(11), 4771 – 4788 (2014).
13. А. А. Маркарян, Г. Г. Николаева, И. Г. Николаева, *Поиск и создание лекарственных средств с адаптогенной активностью на основе растительного сырья*, БНЦ СО РАН, Улан-Удэ (2013), сс. 20 – 21.
14. S. Q. Dhurgham, K. H. M. Ahmed, A. A. L. Ammar, et al., *World J. Pharm. Res.*, **4**(1), 310 – 319 (2015).
15. Н. К. Зенков, А. П. Крысин, *Научный вестник Тюменской мед. академии*, № 1, 48 – 49 (2003).
16. I. C. Vlachogianni, E. Fragopoulou, G. M. Stamatakis, et al., *Prostaglandins Lipid Mediators*, **121**, 176 – 183 (2015).
17. А. С. Саратиков, Е. А. Краснов, *Родиола розовая (золотой корень)*, Томск (2004), сс. 189 – 234.
18. Патент России 2239423 (2003); *Chem. Abstr.*, **141**, 388699 (2004).
19. Патент России 2181587 (2002). *Chem. Abstr.*, **138**, 309 (2003).
20. И. В. Голубева, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Томск (2007).
21. Г. А. Чернышова, М. Б. Плотников, В. И. Смолякова и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **143**(6), 631 – 636 (2007).
22. I. Aissa, R. M. Sghair, M. Bouaziz, *Lipids Health Dis.*, **11**(1), 13 – 16 (2012).
23. А. П. Крысин, В. С. Кобрин, И. В. Сорокина, *Химия в интересах устойчивого развития*, **18**(5), 543 – 550 (2010).
24. Патент РФ 2385858. 2009; *Chem. Abstr.*, **152**, 429376 (2010).
25. Патент РФ 2558329. 2015; *Бюл. изобрет.*, № 21 (2015).
26. Л. К. Михалёва, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Томск (1991).
27. Патент РФ 2063395 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, P343385 (1997).
28. Патент РФ 2100341 (1996); *Chem. Abstr.*, **128**, P294597 (1998).
29. Патент РФ 1139723 (1983); *Chem. Abstr.*, **103**, P7275 (1985).
30. А. Кравczyk, E. Lipkowska, J. Wzobel, *Bul. Pol. Acad. Sci. Chem.*, **34**(3 – 4), 115 – 122 (1986).
31. S. Jain, S. Tran, M. A. M. El. Gendy, et al., *J. Med. Chem.*, **55**(2), 688 – 696 (2012).
32. С. Г. Крылова, *Автореф. дис. докт. биол. наук*, Томск (2005).
33. Y.-N. Wang, L. Tian, H.-M. Hua, et al., *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **11**(11), 912 – 917 (2009).
34. V. Brumas, H. Miche, M. Fiallo, *J. Inorg. Biochem.*, **101**(4), 565 – 577 (2007).
35. M. Verma, J. N. Sinha, V. R. Gujrati, et al., *Pharm. Res. Commun.*, **13**(10), 967 – 970 (1981).
36. I. C. Vlachogianni, E. Fragopoulou, I. K. Kostakis, S. Antonopoulou, *Food Chem.*, **177**, 165 – 173 (2015).

Поступила 31.03.16

SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF TYROSOL AND ITS STRUCTURAL ANALOGS

A. P. Krysin, T. G. Tolstikova, M. P. Dolgikh, E. E. Shul'ts*, and L. M. Pokrovskii

N. N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

* e-mail: schults@nioch.nsc.ru

Tyrosol and twelve structural analogs, including three new compounds, were evaluated for anti-inflammatory and anti-ulcer activity in animal with reference to acetylsalicylic acid. Some structure – activity relationships have been established. The introduction of *tert*-butyl substituent in the aromatic ring, as well as longer alkyl chain between the phenyl and hydroxyl group led to decrease in the anti-inflammatory activity in the series of hydroxyalkyl phenols. Tyrosol proved to be the most active anti-inflammatory agents without the ulcer effect.

Keywords: tyrosol; hydroxyalkyl phenols; anti-inflammatory activity; anti-ulcer activity.