

Л. А. Балтина^{1*}, Т. А. Сапожникова¹, С. Ф. Габдрахманова¹,
Н. С. Макара¹, Р. М. Кондратенко², Ф. А. Зарудий¹

СИНТЕЗ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ПРОТИВОЯЗВЕННАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЬЮГАТА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С МЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ L-ФЕНИЛАЛАНИНА

¹ Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Россия, 450054, Уфа, проспект Октября, 71.

² ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3.

* e-mail: baltina@anrb.ru

Осуществлен синтез конъюгата глицирризиновой кислоты (ГК) с метиловым эфиром L-фенилаланина с использованием N-гидроксисукцинимид и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида. Показано, что химическая модификация ГК за счет введения остатков метилового эфира L-фенилаланина в углеводную часть гликозида приводит к образованию малотоксичного вещества, обладающего высокой противовоспалительной активностью, на моделях каррагенинового и формалинового воспалений у мышей, а также противоязвенным действием у крыс, что выгодно отличает данное соединение от известных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота; конъюгат; противовоспалительная и противоязвенная активность.

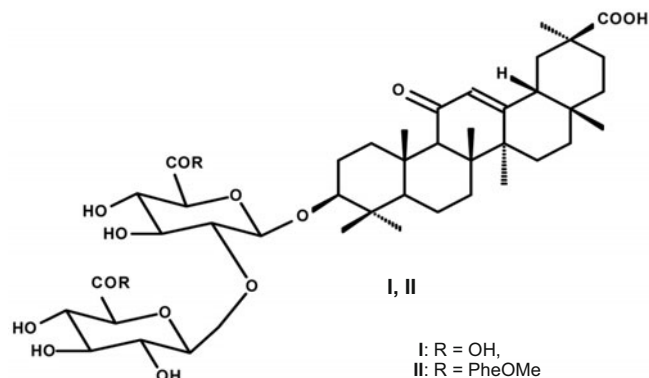
Известно, что широко применяемые в медицинской практике нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — диклофенак (ортофен), индометацин, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота (аспирин) и др. — обладают рядом побочных эффектов: вызывают раздражение или изъязвление желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обладают иммуносупрессивным действием, кардио- и нефротоксичностью [1–3]. У 30–40 % больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства, у 10–20 % — эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2–5 % — кровотечения и перфорации [4]. Поэтому поиск новых противовоспалительных препаратов с низкой токсичностью, не раздражающих слизистую оболочку желудка, является одной из актуальных проблем медицинской химии, фармации и фармакологии.

Перспективным современным подходом медицинской химии является конструирование новых лекарственных средств на основе доступных природных соединений растительного происхождения (вторичных метаболитов). Несмотря на конкуренцию с синтетическими лекарственными препаратами, природные соединения обеспечивают появление новых перспективных клинических кандидатов и лекарственных препаратов различного типа действия [5]. Природные соединения и их производные составляют до 40 % ежегодного мирового торгового оборота лекарственных средств и особенно интенсивно внедряются в области онкологии, метаболических и инфекционных заболеваний [5–7]. Продуцируемые растениями биоактивные вторичные метаболиты представляют интерес в качестве матриц для синтетических и полусинтетических модификаций, синтеза комбинаторных библиотек соединений и изучения зависимости структура — активность [8]. Оптимизация структуры природных соединений с установленной биологической активностью,

связанная с получением новых производных и их аналогов, может вывести на новые соединения-лидеры, представляющие интерес для доклинических исследований [9].

К числу доступных природных соединений с широким спектром биологической и фармакологической активности (противовоспалительной, противоязвенной, иммуномодулирующей, антиоксидантной, антидотной, нейро- и гепатопротекторной, противовирусной) относится глицирризиновая кислота (ГК, I) — основной тритерпеновый гликозид корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и уральской (*Gl. uralensis* Fisher), используемых с древнейших времен в традиционной медицине Китая, стран Востока и Запада [10, 11]. Химическая модификация ГК является перспективным путем получения новых биологически активных веществ медицинского назначения [12, 13]. Среди производных ГК нами найдены эффективные противовоспалительные, противоязвенные, иммуномодулирующие и противовирусные агенты [10, 12, 14]. Показано, что ряд производных ГК, содержащих уреидные, карбаматные, аминокислотные фармакофорные группы, являются перспективными малотоксичными противовоспалительными агентами [10, 12].

Цель данной работы — синтез и изучение противовоспалительной и противоязвенной активности производного ГК — конъюгата с метиловым эфиром L-фенилаланина (II) на экспериментальных моделях воспаления и деструкций слизистой оболочки желудка у мышей и крыс в сравнении с ГК и известными НПВС — диклофенаком (ортофеном), фенилбутазоном (бутадионом), ацетилсалициловой кислотой и противоязвенными препаратами карбенноксолоном (динатриевой солью кислого сукцината глицирретиновой кислоты) и омепразолом.



Синтез конъюгата **II** проводили методом активированных эфиров с помощью *N*-гидроксисукцинимид (HOSu) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (DEC) в среде ДМФА при соотношении ГК/HOSu/DEC/АК = 1/4,3 – 5,2/3,0 – 3,5/2,5 – 3,0 ммоль при 0 – 5 °С в течение 1 ч, при комнатной температуре в течение 24 ч в присутствии избытка *N*-этилморфолина (NEM) и выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 57 %. Физико-химические и спектральные характеристики соединения **II** совпали с характеристиками, опубликованными ранее, полученными при синтезе соединения **II** с помощью HOSu-*N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) [15].

Противовоспалительное действие конъюгата **II** исследовали на 2 моделях воспаления лапок мышей, вызванных 1 % раствором каррагинина и 3 % раствором формалина. Соединение **II** вводили внутривенно мышам за 1 ч до воспроизведения и через 1 и 2 ч после воспроизведения острого воспаления (отека) в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали ГК и широко применяемые в медицине противовоспалительные препараты — субстанции ортофена, бутадиона и ацетилсалициловой кислоты в лечебных дозах. Результаты опытов представлены в табл. 1.

На модели воспаления, вызванного каррагинином, конъюгат **II** в дозах 25 и 50 мг/кг оказывал выраженное противовоспалительное действие, превосходящее действие ГК в дозах 50 и 100 мг/кг и аналогичное дей-

ствие ортофена в лечебной дозе (8 мг/кг) (табл. 1). Противовоспалительная активность конъюгата **II** на данной модели в дозах 25 и 50 мг/кг также была более выражена, чем у известных препаратов бутадиона и ацетилсалициловой кислоты в лечебных дозах.

На модели воспаления, вызванного формалином, конъюгат **II** в дозе 50 мг/кг проявил более выраженное противовоспалительное действие, чем ГК в той же дозе (табл. 1). В дозе 50 мг/кг противовоспалительная активность конъюгата **II** была аналогична действию ортофена и превосходила активность бутадиона и ацетилсалициловой кислоты.

Противоязвенное действие соединения **II** изучали на крысах на модели экспериментальных язв желудка, вызванных индометацином, в дозе 100 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали ГК, карбенексолон [10, 16] в дозах 100 мг/кг, а также омепразол в лечебной дозе (20 мг/кг). Установлено, что конъюгат ГК **II** статистически значимо снижает степень поражения слизистой оболочки желудка на индометациновой модели деструкций язв желудка крыс и оказывает противоязвенное действие, аналогичное карбенексолону при введении в равных дозах (100 мг/кг). Результаты опытов представлены в табл. 2.

Противоязвенный эффект соединения **II** в 2 раза превосходит противоязвенное действие ГК и в 1,5 раза — противоязвенное действие омепразола на данной модели экспериментальных язв желудка крыс.

Изучена острая токсичность конъюгата **II** на белых беспородных мышцах-самках массой 18 – 20 г при условии однократного введения в желудок. Параметры токсичности вычислялись по Литчфильду и Уилкоксо-ну [17]. LD₅₀ конъюгата **II** составила 4000 мг/кг внутривенно. Соединение **II** относится к умеренно опасным веществам согласно классификации ГОСТ 12.1.007.76.

Таким образом, химическая модификация ГК введением остатков метилового эфира *L*-фенилаланина в углеводную часть гликозида оказала существенное влияние на противовоспалительные и противоязвенные свойства производного гликозида. Конъюгат **II** является малотоксичным веществом, обладающим высокой противовоспалительной активностью на моделях

Таблица 1

Противовоспалительное действие соединений на мышцах (*n* = 7)

| Соединение | Доза, мг/кг | Увеличение отека лап, %, вызванного | | | |
|---------------------------|-------------|-------------------------------------|----------|------------|----------|
| | | каррагинином | <i>p</i> | формалином | <i>p</i> |
| Конъюгат II | 100 | 50,0 ± 2,7 | < 0,001 | 39,0 ± 2,8 | < 0,001 |
| Конъюгат II | 50 | 34,8 ± 5,4 | < 0,001 | 35,0 ± 3,8 | < 0,001 |
| Конъюгат II | 25 | 35,6 ± 4,6 | < 0,001 | – | – |
| ГК | 100 | 59,1 ± 5,3 | < 0,05 | 41,5 ± 3,9 | < 0,001 |
| ГК | 50 | 60,4 ± 1,9 | < 0,05 | 44,3 ± 3,2 | < 0,001 |
| Ортофен | 8 | 39,0 ± 3,2 | < 0,001 | 35,2 ± 3,2 | < 0,001 |
| Бутадион | 56 | 40,4 ± 3,4 | < 0,001 | 46,1 ± 2,6 | < 0,05 |
| Ацетилсалициловая кислота | 98 | 49,5 ± 3,6 | < 0,001 | 46,3 ± 2,2 | < 0,001 |
| Контроль | | 68,6 ± 2,9 | | 70,0 ± 2,7 | |

m ± *M*; *n* — количество животных в группе; *p* < 0,05, достоверно относительно контроля согласно *t*-критерию Стьюдента.

каррагенинового и формалинового воспалений у мышей. Высокая противовоспалительная активность соединения **II** сочетается с противоязвенным действием, что выгодно отличает данное соединение от известных противовоспалительных препаратов и делает его перспективным для расширенных фармакологических исследований в качестве нового противовоспалительного и противоязвенного средства.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Brüker AMX-300 с рабочей частотой 300 и 75,5 МГц, внутренний стандарт — тетраметилсилан (ТМС). ИК-спектры сняты на спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu) в пасте с вазелиновым маслом. Оптическую активность измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 в трубке длиной 1 дм при 20–22 °С (λ_{Na} 546 нм).

ТСХ проводили на пластинках Сорбфил (Сорбполимер, Россия). Пятна веществ обнаруживали 5 % H_2SO_4 в этаноле с последующим нагреванием при 120–130 °С в течение 2–3 мин. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (фракция 50–160 мкм) (ООО “ИМИД”, Россия).

В работе использовали ГК с содержанием 96 %, полученную из субстанции фармакопейного глицирама [18], N-гидроксисукцинимид фирмы Aldrich (США), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид фирмы Roth (Германия), гидрохлорид метилового эфира L-фенилаланина фирмы Reanal (Венгрия). В качестве препаратов сравнения при изучении противовоспалительной активности использовали субстанции диклофенака (ортофен, Татхимфармпрепараты, Россия), фенилбутазона (бутадиион, Оболенское фармацевтическое предприятие, Россия), ацетилсалициловой кислоты (Медисорб, Россия) в лечебных дозах. Противоязвенную активность сравнивали с активностью карбеноксолона (динатриевая соль кислого сукцината глицирретиновой кислоты) [10, 16] и противоязвенного препарата омепразола (Omez, India).

3-О-{2-О-[N-(β-D-Глюкопиранозилуроноил)-L-фенилаланина метилового эфира]-N-(β-D-глюкопиранозилуроноил)-L-фенилаланина метиловый эфир}- (3β,20β)-11-оксо-30-норолеан-12-ен (2). К раствору 1,64 г (2 ммоль) ГК в 40 мл ДМФА при 0–5 °С при-

бавляют 1,2 г (10,4 ммоль) HOSu , 1,14 г (6,0 ммоль) DEC , 5,0 ммоль гидрохлорида метилового эфира L-фенилаланина, 10 ммоль N-этилморфолина, перемешивают 1 ч при охлаждении и выдерживают при 20–22 °С 24 ч с периодическим перемешиванием. Разбавляют смесь холодной водой, подкисляют лимонной кислотой до $\text{pH} \sim 3-4$, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ — этанол, 300:10, 200:10, 100:10, 50:10 (v, %). Выход 0,65 г (57 %) (аморфное вещество). R_f 0,52 (бензол — этанол, 5:1); $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ\text{C}$ (с 0,05, этанол). Лит. [15]: $[\alpha]_D^{20} + 62^\circ\text{C}$ (с 0,04, этанол). ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3500–3200 (ОН, NH); 1743 (COOH); 1661 ($\text{C}^{11}=\text{O}$); 1528 (CONH), 1500 (Ph). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 0,74 (3H, с, CH_3), 0,81 (3H, с, CH_3), 0,91–0,96 (3H, м, CH , CH_2), 1,04 (3H, с, CH_3), 1,09 (3H, с, CH_3), 1,14 (3H, с, CH_3), 1,17 (3H, с, CH_3), 1,23–1,30 (2H, м, CH_2), 1,41 (6H, с, 2CH_3), 1,57–1,95 (6H, м, CH , CH_2), 2,40–2,70 (5H, м, CH , CH_2), 3,10–3,32 (5H, м, CH , CH_2), 3,50–3,40 (4H, м, CH , CH_2), 3,68, 3,70 (6H, оба с, 2OCH_3), 3,70–3,78 (4H, м, $\text{H}4'$, $\text{H}5'$, $\text{H}4''$, $\text{H}5''$), 4,55–4,82 (6H, м, $\text{H}1'-\text{H}3'$, $\text{H}1''-\text{H}3''$), 5,60 (1H, с, $\text{H}12$), 7,32–7,15 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 202,6 ($\text{C}11$), 180,5 ($\text{C}30$), 172,6 ($\text{C}6''$); 171,3 ($\text{C}13$), 171,3 ($\text{C}6'$), 128,9 ($\text{C}12$), 104,9 ($\text{C}1'$), 104,7 ($\text{C}1''$), 90,7 ($\text{C}3$), 81,0 ($\text{C}2'$), 77,9 ($\text{C}5''$), 77,3 ($\text{C}5'$), 76,0 ($\text{C}3''$), 75,8 ($\text{C}3'$), 75,4 ($\text{C}2''$), 73,5 ($\text{C}4'$), 73,4 ($\text{C}4''$), 63,1 ($\text{C}9$), 56,4 ($\text{C}5$), 48,2 ($\text{C}18$), 46,8 ($\text{C}8$), 44,9 ($\text{C}20$), 44,6 ($\text{C}14$), 42,5 ($\text{C}19$), 40,7 ($\text{C}4$), 40,3 ($\text{C}1$), 39,0 ($\text{C}22$), 38,1 ($\text{C}10$), 33,9 ($\text{C}7$), 33,0 ($\text{C}17$), 32,0 ($\text{C}21$), 29,2 ($\text{C}29$), 28,8 ($\text{C}23$), 28,4 ($\text{C}28$), 27,6, 27,4, 27,4 ($\text{C}15$, $\text{C}16$, $\text{C}2$), 23,9 ($\text{C}27$), 19,3 ($\text{C}26$), 18,5 ($\text{C}6$), 17,4 ($\text{C}25$), 17,1 ($\text{C}24$); 2PheOMe: 173,0, 172,9, 137,6, 130,5, 130,4, 129,7, 128,2, 54,9, 54,5, 53,0, 52,9, 38,4, 38,1. $\text{C}_{62}\text{H}_{84}\text{O}_{18}\text{N}_2$. Молек. масса 1145,3.

Экспериментальная фармакологическая часть

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г и белых беспородных мышках обоего пола массой 18–20 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к корму и воде. Эксперименты на животных выполнены в соответствии с международными правилами [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other Scientific Purposes, N 123 Strasbourg (1986); Protocol of Amendment to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, Strasbourg, 22 June 1998] и одобрены комиссией по биомедицинской этике Уфимского института химии — подразделения УФИЦ РАН.

Противовоспалительное действие конъюгата **II** изучали на белых беспородных мышках-самцах на 2 моделях острого воспаления, вызванных 1 % раствором каррагенина и 3 % раствором формалина согласно [19, 20]. Флогогены вводили в апоневроз стопы правой задней лапы животного в дозе 0,05 мл, при этом левая лапа служила интактным контролем. В каждой группе было по 7 животных. В качестве препаратов сравнения

Таблица 2
Противоязвенная активность соединений на крысах ($n = 6$)

| Соединение | Доза, мг/кг | Среднее число деструкций желудка, вызванных | |
|--------------------|-------------|---|-----------|
| | | индометацином | p |
| Конъюгат II | 100 | $5,8 \pm 0,6$ | $< 0,001$ |
| ГК | 100 | $12,1 \pm 1,5$ | $> 0,05$ |
| Карбеноксолон | 100 | $5,8 \pm 0,4$ | $< 0,001$ |
| Омепразол | 20 | $9,0 \pm 0,7$ | $< 0,05$ |
| Контроль | - | $14,0 \pm 1,8$ | - |

$m \pm M$; n — количество животных в группе; $p < 0,05$, достоверно по сравнению с контролем согласно t -критерию Стьюдента.

использовали ГК и широко применяемые противовоспалительные препараты — субстанции диклофенака (ортофен), фенилбутазона (бутадион), ацетилсалициловой кислоты в лечебных дозах. Все соединения вводили перорально за 1 ч до и через 1 и 2 ч после воспроизведения воспаления. Конъюгат **II** вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, ГК — в дозах 50 и 100 мг/кг, ортофен в дозе 8 мг/кг, бутадион — в дозе 56 мг/кг, ацетилсалициловую кислоту — в дозе 98 мг/кг. Контрольные животные получали разводящий раствор (дистиллированная вода с полисорбатом-80). Выраженность отека определяли через 3 ч по разнице в объеме между здоровой и опытной лапами и сравнивали с данными контрольной группы, результаты выражали в процентах.

Противоязвенная активность конъюгата **II** изучена на крысах (по 6 животных в группе) на индометациновой модели язв желудка [21] в сравнении с ГК и известными противоязвенными средствами карбенексоном и омепразолом. Язвы слизистой оболочки желудка вызывали внутрибрюшинным введением индометацина в дозе 20 мг/кг. За 1 сут до эксперимента крыс лишали доступа к пище без ограничения доступа к воде. Изучаемое соединение **II** и препараты сравнения (ГК, карбенексон) вводили животным внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг, омепразол — в дозе 20 мг/кг за 1 ч до воспроизведения деструкций желудка. Поражения слизистой оболочки желудка оценивали визуально через 24 ч после введения ulcerогенного агента.

Острая токсичность конъюгата **II** изучена на белых беспородных мышках-самках (18–20 г) (по 5 животных в группе) при условии однократного введения в желудок. Дозы подбирали, исходя из данных об острой токсичности ГК ($LD_{50} = 5000$ мг/кг) [10]. Конъюгат **II** вводили в дозах 1000, 2000, 3000, 4000 и 5000 мг/кг. Наблюдения за животными проводили в течение 14 дней, отмечая отсроченную гибель животных, общее состояние, двигательную активность, потребление пищи и воды. Параметры токсичности вычисляли с соблюдением рекомендаций по изучению общетоксического действия биологически активных веществ [17, 19].

Статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 10.0. Данные представлены как средние (m) и их ошибки ($\pm M$). Межгрупповые

различия оценивали по t -критерию Стьюдента, результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Работа выполнена по теме госзадания АА-АА-А20-120012090029-0.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Л. Насонов, А. Е. Каратеев, *Рус. мед. ж.*, **14**, 1769–1773 (2006).
2. T. M. Laidlaw, K. N. Cahill, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, **5**, 537–545 (2017).
3. S. Harirforoosh, W. Asghar, F. Jamali, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **16**, 821–847 (2013).
4. Я. С. Циммерман, *Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии (Unsolved and Debatable Issues of Modern Gastroenterology)*, МЕДпресс-информ, Москва (2013).
5. G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochim Biophys. Acta*, **1830**, 3670–3695 (2013).
6. D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, **79**, 629–661 (2016).
7. S. R. Leicach, H. D. Chludil, *Studies Nat. Prod. Chem.*, **42**, 267–304 (2014).
8. E. C. Barnes, R. Kumar, R. A. Davis, *Nat. Prod. Rep.*, **33**, 372–381 (2016).
9. J. M. Rollinger, T. Langer, H. Stuppner, *Cur. Med. Chem.*, **13**, 1491–1507 (2006).
10. Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, В. П. Гранкина и др., *Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине*, Академическое изд-во “Гео”, Новосибирск (2007).
11. X. Wang, H. Zhang, L. Chen, et al., *J. Ethnopharm.*, **150**, 781–790 (2013).
12. L. A. Baltina, *Cur. Med. Chem.*, **10**, 155–171 (2003).
13. C. S. Graebin, H. Verli, J. A. Guimaraes, *J. Braz. Chem. Soc.*, **21**, 1595–1615 (2010).
14. L. A. Baltina, R. M. Kondratenko, L. A. Baltina (jr.), et al., *Pharm. Chem. J.*, **43**, 539–548 (2009).
15. L. A. Baltina, V. V. Zarubaev, L. A. Baltina (jr.), et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 1742–1745 (2015).
16. R. S. H. Finney, A. L. Tarnoky, *Pharm. Pharmacol.*, **12**, 49–58 (1960).
17. J. T. Litchfield, F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **96**, 99–113 (1949).
18. R. M. Kondratenko, L. A. Baltina, S. R. Mustafina, et al., *Pharm. Chem. J.*, **35**, 101–104 (2001).
19. L. A. Baltina, N. G. Serdyuk, A. F. Ismagilova, et al., *Pharm. Chem. J.*, **31**, 480–481 (1997).
20. А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2013).
21. S. Y. Lim, J. S. Byun, D. J. Kim, M. A. Kwak, *J. Physiol. Pathol. Kor. Med.*, **26**, 181–188 (2012).

Поступила 27.01.20

SYNTHESIS AND COMPARATIVE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANTI-ULCER ACTIVITY OF GLYCYRRHIZIC ACID CONJUGATE WITH L-PHENYLALANINE METHYL ESTER

L. A. Baltina^{1*}, T. A. Sapozhnikova¹, S. F. Gabdrakhmanova¹, N. S. Makara¹, R. M. Kondratenko², and F. A. Zarudii¹

¹ Ufa Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Bashkortostan, 450054 Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, 450008 Russia

* e-mail: baltina@anrb.ru

Glycyrrhizic acid (GA) conjugate with L-phenylalanine methyl ester (**II**) was synthesized using N-hydroxysuccinimide and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide. Conjugate **II** is a low-toxic substance with high anti-inflammatory activity in experimental carrageenan and formalin induced inflammation models in mice, combined with pronounced antiulcer activity in rats, which is a significant advantage in comparison to well-known anti-inflammatory drugs.

Keywords: glycyrrhizic acid; conjugate; anti-inflammatory activity; anti-ulcer activity.