УДК 615.012.1:547.789/.793

Д.Я. Гаврилюк, М.І. Лелюх, О.М. Грабоус, Р.Б. Лесик

Синтез і протипухлинна активність неконденсованих систем з 1,3,4-тіадіазольним і 4-тіазолідиноновим фрагментами

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: *синтез, 1,3,4-тіадіазол, 4-тіазолідинони, протипухлинна активність.*

Ключевые слова: *синтез, 1,3,4-тиадиазол, 4-тиазолидиноны, противоопухолевая активность.*

Key words: *synthesis, 1,3,4-thiadiazole, 4-thiazolidinones, antitumor activity.*

На основі реакції *S*-алкілювання отримано групу неконденсованих похідних 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу з ароматичними й гетероциклічними фрагментами. При подальшій хімічній модифікації 2-(5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-ацетамідів у реакціях ацилювання й гетероциклізації синтезовано 2-[5-(4-оксотіазолідин-2-іліденаміно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетаміди, що використано в реакції Кньовенагеля з ароматичними альдегідами, ізатином і 5-бромоізатином. Структуру синтезованих сполук підтверджено методом ПМР-спектроскопії. Здійснено скринінг протипухлинної активності отриманих сполук.

На основе реакции *S*-алкиллирования полученно группу неконденсированных производных 2-амино-1,3,4-тиадиазола с ароматическими и гетероциклическими фрагментами. При дальнейшей химической модификации 2-(5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-илсульфанил)-ацетамидов в реакциях ациллирования и гетероциклизации синтезировано 2-[5-(4-оксотиазолидин-2-илиденамино)-[1,3,4]тиадиазол-2-илсульфанил]-ацетамиды, которые использовано в реакции Кневенагеля с ароматическими альдегидами, изатином и 5-бромизатином. Структура синтезированных соединений подтверджена методом ПМР-спектроскопии. Проведен скрининг противоопухолевой активности полученных веществ.

Based on the reaction of S-alkylation the group of non-condensed derivatives of 2-amino-1,3,4-thiadiazole with aromatic and heterocyclic fragments have been synthesized. The further chemical modification of 2-(5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-acetamides in acylation and heterocyclization reactions yielded 2-[5-(4-oxothiazolidin-2-ylideneamino)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl]-acetamides, which were utilized in Knoevenagel condensation with aromatic aldehydes, isatin and 5-bromoisatin. Structures of synthesized compounds were confirmed by ^{1}H NMR spectra. Antitumor activity screening was carried out.

Ґрунтовні дослідження похідних 4-тіазолідинону показали, що поєднання зазначеного фрагменту з іншими гетероциклами є оправданим підходом до створення «лікоподібних» молекул [1,2]. Так, серед 4-тіазолідинонів з піразоліновим чи бензтіазольним фрагментами ідентифіковано високоактивні протипухлинні агенти, що знаходяться на стадії *in vivo* досліджень у Національному інституті раку (США) [3,4]. На нашу думку, достатньо перспективним напрямком розвитку протипухлинної тематики гетерилзаміщених 4-тіазолідинонів є поєднання ядра тіазолідину з тіадіазольним фрагментом, адже похідні 1,3,4-тіадіазолу також характеризуються антинеопластичним ефектом [5,6].

Мета роботи

Синтез нових похідних 5-меркапто-2-аміно-1,3,4-тіадіазолу та неконденсованих похідних 4-тіазолідинону з 1,3,4-тіадіазольним фрагментом у 2 положенні базового гетероциклу як потенційних протипухлинних агентів.

Матеріали і методи дослідження

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [7–10].

Результати та їх обговорення

Вихідним реагентом для здійснення запланованих досліджень обрано 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазол, що легко вступає в реакцію *S*-алкілювання з 2-хлорацетамідом і 2-хлор-*N*-арил-(гетерил)хлороацетамідами з утворенням відповідних 2-(5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-*N*-заміщених ацетамідів **1a-1i**.

Для отримання неконденсованих похідних 4-тіазолідинону з 1,3,4-тіадіазольним фрагментом обрано метод синтезу, що ґрунтується на взаємодії хлороацетамідів з тіоціанатами. Відомо, що дана реакція не зупиняється на стадії нуклеофільного заміщення, а проходить як спонтанна гетероциклізація з утворенням 4-тіазолідонового циклу і наступним перегрупуванням [11]. Враховуючи наведене, при взаємодії проміжних сполук **1a** і **1b** з хлороацетилхлоридом отримано відповідні 2-[5-(2-хлороацетиламіно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетаміди, що утилізовано у реакції циклізації з тіоціанатом амонію в середовищі ацетону з утворенням 2-[5-(4-оксотіазолідин-2-іліденаміно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетамідів **2a** і **2b**. Отримані похідні 4-тіазолідинону **2a**, **2b** є метиленактивними сполуками, що дозволило отримати серію 5-іліденпохідних (**3**,**4**) в умовах реакції Кньовенагеля з 4-хлоробензальдегідом і похідними ізатину (середовище – ацетатна кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію).

© Д.Я. Гаврилюк, М.І. Лелюх, О.М. Грабоус, Р.Б. Лесик, 2011

Схема 1

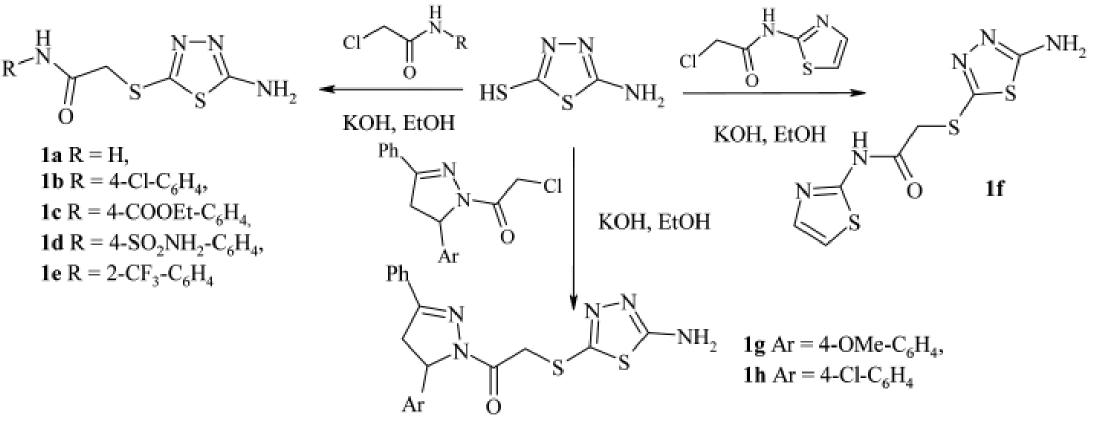
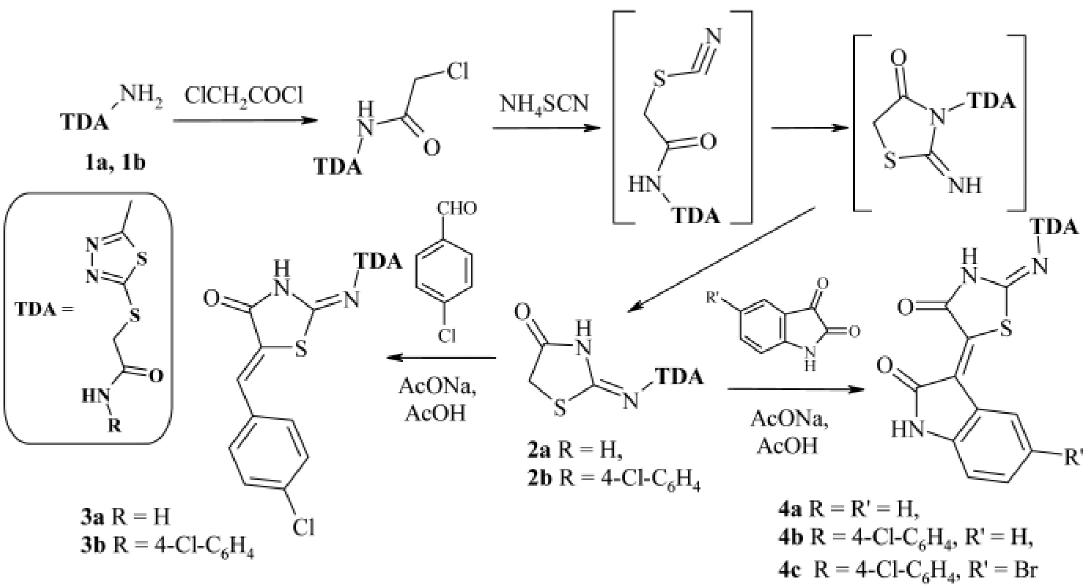


Схема 2



Структуру синтезованих сполук підтверджено методами спектроскопії ПМР. У спектрах ПМР 2-(5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-ацетамідів (**1a-h**) метиленова група CH_2CO та аміногрупа утворюють синглети при ~4,00 та ~7,30 м.ч. відповідно. У спектрі ПМР сполуки **1g** спостерігаємо характерний субспектр піразолінового кільця з АМХ-системою фрагменту CH_2CH, кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів. Метиленова група в положенні 5 тіазолідинового циклу (**2a, 2b**) у спектрі ПМР утворює синглет при ~4,10 м.ч. Необхідно відзначити, що метиліденовий протон 5-ариліденпохідного **3a** резонує як синглет при 7,97 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію 5-ариліденового фрагменту [12].

Для синтезованих сполук **1b**, **1d**, **1e**, **1f** та **3b** вивчали протипухлинну активність *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС) при дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л, в результаті якого визначали відсоток росту клітин ліній раку у порівнянні з контролем. За результатами прескринінгу тестовані сполуки виявили неоднозначну протипухлинну активність з середніми значеннями відсотків росту 66,22–102,36%, а похідні **1b**, **1d**, **1e** характерні селективністю дії на окремі лінії лейкемії CCRF-CEM (**1e**, GP = 4,44%), меланоми LOX IMVI (**1b**, GP = 9,39%;**1d**, GP = 28,51%), UACC-62 (**1b**, GP = -5.06%), раку нирок CAKI-1 (**1b**, GP = 14.66%) та раку ЦНС SF-295 (**1b**, GP = 1.95%).

За результатами прескринінгу сполуку **1b** обрано для ґрунтовного *in vitro* скринінгу, що полягав у вивченні активності речовини у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному розведенні й дозволив ідентифікувати помітний цитостатичний ефект нового похідного тіадіазолу на 36 з 56 досліджуваних клітинних ліній. Особливо заслуговує на увагу вплив **1b** на окремі пухлинні лінії з високими показниками ефективного інгібування у мікромолярних концентраціях (*табл. 1*).

Для визначення селективності дії сполуки **1b** на окремі види захворювань розраховано індекс селективності (SI)

Таблиця 1

Протипухлинна активність сполуки 1b (результати ґрунтовного *in vitro* скринінгу)

Вид раку MID GI_{50} / SI	Лінії клітин раку	GI_{50}, μM	Вид раку MID GI_{50} / SI	Лінії клітин раку	GI_{50}, μM
Лейкемія (Leukemia) 27,90 / 1,76	CCRF-CEM	25,20	Меланома (Melanoma) 49,31 / 1,0	LOX IMVI	**0,849**
	RPMI-8226	30,80		MDA-MB-435	**3,71**
Недрібноклітинний рак легень (Non-Small Cell Lung Cancer) 50,70 / 0,97	A549/ATCC	59,70		SK-MEL-5	11,80
	EKVX	48,40		UACC-257	47,40
	HOP-62	6,29		UACC-62	0,90
	HOP-92	85,60	Рак яєчників (Ovarian Cancer) 86,41 / 0,57	NCI/ADR-RES	4,90
	NCI-H23	39,10	Рак нирок (Renal Cancer) 43,69 / 1,13	786-0	4,38
	NCI-H460	3,81		A498	44,10
	NCI-H522	13,40		ACHN	22,70
Епітеліальний рак (Colon cancer) 36,56 / 1,35	COLO 205	6,32		CAKI-1	1,06
	HCC-2998	4,13		UO-31	3,66
	HCT-15	36,0	Рак молочної залози (Breast Cancer) 51,45 / 0,96	MCF7	12,60
	KM12	3,66		BT-549	13,60
	SW-620	5,81		T-47D	**6,57**
Рак ЦНС (CNS Cancer) 67,93 / 0,72	SF-295	**2,33**	Рак простати (Prostate Cancer) 28,68 / 1,71	PC-3	1,45
	SF-539	5,22		DU-145	55,90

як відношення середнього значення показника активності (MID GI_{50} = 49,18 μM) для всіх ліній ракових клітин до середнього значення відповідного показника для окремого виду захворювання. Величину індексу селективності між 3 і 6 трактують як помірну селективність, значення SI>6 свідчить про високу селективність протипухлинного ефекту [13].

Загалом, необхідно відзначити виразну протиміточну активність сполуки **1b** на всі види ракових захворювань з середніми значеннями ефективної концентрації (GI_{50}) 27,90–86,41μM без вираженої селективності впливу на окремі види онкологічних захворювань (SI<2).

Експериментальна частина

Спектри ПМР вимірювали на приладі «Varian VXR-300», розчинник – DMSO-D6, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваним (±0,3%).

Загальна методика синтезу 2-(5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-ацетамідів (1a-e) та 2-(5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразоліл]-етанонів (1g-h). До суспензії 0,004 моль 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазолу в 10 мл етанолу додають еквівалентну кількість KOH у 2–3 мл етанолу і до утвореного розчину калійної солі вносять 0,004 моль відповідного хлороацетаміду, кілька кристалів KI та кип'ятять під зворотним холодильником протягом 1–2 год. Реакційну суміш після повного охолодження виливають на воду. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізовують з етанолу.

2-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-ацетамід (**1a**). Вихід 78%. Т.топл. 210–211°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3,99с (2Н, CH_2), 7,30с (1Н, $CONH_2$), 7,33 шс (2Н, NH_2), 7,70 с (1Н, $CONH_2$).

2-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-N-(4-хлорофеніл)-ацетамід (**1b**). Вихід 89%. Т.топл. 204–203°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3,99с (2Н, CH_2), 7,32 шс (2Н, NH_2), 7,37 д (2Н, *J* = 8,8 Гц, 4-Cl-C_6H_4), 7,60 д (2Н, *J* = 8,8 Гц, 4-Cl-C_6H_4), 10,40 с (1Н, NH).

2-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-N-(4-карбоксиетилфеніл)-ацетамід (**1c**). Вихід 69%. Т.топл. 230–231°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 1,24 т (3Н,CH_3), 3,98 с (2Н, CH_2), 4,27 кв (2Н, $\underline{CH_2}CH_3$), 7,33 шс (2Н, NH_2), 7,71д (2Н, *J* = 8,7 Гц, 4-COOEt-$\underline{C_6H_4}$), 7,90 д (2Н, *J* = 8,7 Гц, 4-COOEt-$\underline{C_6H_4}$), 10,41 с (1Н, NH).

2-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-N-(4-сульфамоїлфеніл)-ацетамід (**1d**). Вихід 84%. Т.топл. >260°С.

2-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-N-(2-трифторометилфеніл)-ацетамід (**1e**). Вихід 79%. Т.топл. 142–144°С.

2-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-N-[1,3,4]тіазол-2-іл-ацетамід (**1f**). Вихід 72%. Т.топл. 258–259°С.

2-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразоліл]-етанон (**1g**). Вихід 81%. Т.топл. 224–225°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3,35дд (1Н, *J* = 18.3, 3.9 Hz, $CHCH_2$), 3,73 с (3Н, OCH_3), 3,99 с (2Н, CH_2), 4,07 дд (1Н, *J* = 18.3, 11.1 Hz, $CHCH_2$), 5,68 дд (1Н, *J* = 11.1, 3.9 Hz, $CHCH_2$), 6,89 д (2Н, *J* = 8,7 Гц, 4-MeO-$\underline{C_6H_4}$), 7,18 д (2Н, *J* = 8,7 Гц, 4-MeO-$\underline{C_6H_4}$), 7,33 шс (2Н, NH_2), 7,46–7,53 м (3Н, C_6H_5), 7,85д (2Н, C_6H_5).

2-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-хлорофеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразоліл]-етанон (**1h**). Вихід 86%. Т.топл. 227–228°С.

Загальна методика синтезу 2-[5-(4-оксотіазолідин-2-іліденаміно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетамідів (2a-b). Суміш 0,0025 моль відповідного 2-[5-(2-хлороацетиламіно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетаміду та 0,005 моль тіоціанату амонію поміщають у круглодонну колбу, додають 10–15 мл ацетону і кип'ятять протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджують, заливають водою. Утворений осад відфільтровують і перекристалізовують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

2-[5-(4-Оксотіазолідин-2-іліденаміно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетамід (**2a**). Вихід 62%. Т.топл. >260°С . ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3,99 с (2Н, CH_2), 4,11 с (2Н, CH_2, тіазолідин), 7,30 с (1Н, $CONH_2$), 7,70 с (1Н, $CONH_2$), 12,33 с (1Н, NH).

N-(4-хлорофеніл)-2-[5-(4-Оксотіазолідин-2-іліденаміно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетамід (**2b**). Вихід 69%. Т.топл. 239–241°С.

Загальна методика синтезу 2-{5-[5-(4-хлорофенілметиліден)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл}-ацетамідів (3a-b) та 2-{5-[5-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл}-ацетамідів (4a-c). Суміш 0,002 моль сполуки **2a** чи **2b**, 0,0022 моль 4-хлоробензальдегіду або відповідного ізатину та 0,002 моль ацетату натрію поміщають у круглодонну колбу, додають 15 мл оцтової кислоти і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 год. Після повного охолодження продукт реакції відфільтровують і перекристалізовують з суміші ДМФА-етанол (1:1).

2-{5-[5-(4-хлорофенілметиліден)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл}-ацетамід (**3a**). Вихід 82%. Т.топл. 236–238°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 4,00 с (2Н, CH_2), 7,20 шс (1Н, $CONH_2$), 7,64 д (2Н, *J* = 8,4 Гц, 4-Cl-C_6H_4), 7,68 д (2Н, *J* = 8,4 Гц, 4-Cl-C_6H_4), 7,77 шс (1Н, $CONH_2$), 7,97 шс (1Н, СН), 12,23 шс (1Н, NH).

2-{5-[5-(4-хлорофенілметиліден)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл}-N-(4-хлорофеніл)-ацетамід (**3b**). Вихід 74%. Т.топл. >260°С.

2-{5-[5-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]-[1,3,4]-тіадіазол-2-ілсульфаніл}-ацетамід (**4a**). Вихід 80%. Т.топл. 282–284°С. ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3,99 с (2Н, CH_2), 7,22 шс (1Н, $CONH_2$), 7,86 д, 6,98 т, 7,28 т, 8,88 д (4Н, C_6H_4), 7,75 шс (1Н, $CONH_2$), 11,02 с (1Н, NH), 12,23 шс (1Н, NH).

2-{5-[5-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]-[1,3,4]-тіадіазол-2-ілсульфаніл}-N-(4-хлорофеніл)-ацетамід (**4b**). Вихід 78%. Т.топл. 278–279°С.

2-{5-[5-(5-бромо-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксотіазолідин-2-іліденаміно]-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл}-N-(4-хлорофеніл)-ацетамід (**4c**). Вихід 69%. Т.топл. 284–286°С.

Висновки

На основі реакції *S*-алкілювання отримано групу похідних 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу з ароматичними й гетероциклічними фрагментами для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність.

Запропоновано метод синтезу 2-[5-(4-оксотіазолідин-2-іліденаміно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетамідів, що ґрунтуються на взаємодії 2-[5-(2-хлороацетиламіно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетамідів з тіоціанатом амонію у середовищі ацетону. Синтезовані 2-[5-(4-оксотіазолідин-2-іліденаміно)-[1,3,4]тіадіазол-2-ілсульфаніл]-ацетаміди є метиленактивними сполуками, що дозволило отримати серію 5-іліденпохідних в умовах реакції Кньовенагеля.

За результатами вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук ідентифіковано сполуку-хіт, що характеризується виразним цитостатичним ефектом у мікромолярній концентрації.

Література

1. *Зіменковський Б.С.* 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. –106 с.
2. *Lesyk R.* 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol.8, №16. – P. 1547–1578.
3. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, Iss. 11. – P. 5012–5021.
4. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // Eur. J. Med. Chem. –2009. – Vol. 44, Iss. 4. – P. 1396–1404.
5. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells / A.Ts. Mavrova, D. Wesselinova, Y.A. Tsenov [et al.] // Eur. J. Med. Chem. –2009. – Vol. 44, Iss. 1. – P. 63–69.
6. Synthesis and anticancer activity of 5-(3-indolyl)-1,3,4-thiadiazoles / D. Kumar, N. M. Kumar, Kuei-Hua Chang [et al.] // Eur. J. Med. Chem. –2010. – Vol. 45, Iss. 10. – P. 4664–4668.
7. *Boyd M.R.* Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen / M.R. Boyd, K.D. Paull // Drug Development Research. – 1995. – Vol. 34. – P. 91–109.
8. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M.C. Alley, D.A Scudiero, P.A. Monks [et al.] // Cancer Research. – 1988. – Vol. 48. – P. 589–601.
9. *Grever M.R.* The national cancer institute: cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // Seminars in Oncology. –1992. –Vol. 19, №6. – P. 622–638.
10. *Shoemaker R.H.* The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R.H. Shoemaker // Nature Reviews Cancer. – 2006. – Vol. 6. – P. 813–823.
11. *Остап'юк Ю.В.* α-Функціоналізовані тіоціанати – реагенти для синтезу гетероциклів: автореф. дис. ... канд. хім. наук. / Остап'юк Ю.В. – Львів, 2008. – 20 с.
12. *Попов-Пергал К.* Конденсация 2,4-тетрагидро-1,3-тиазола с ароматическими альдегидами / К. Попов-Пергал, Ж. Чекович, М. Пергал // ЖОХ. – 1994. – Т. 61, №9. – С. 2112–2116.
13. *Rostom S. A. F.* Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]-pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems / S.A.F. Rostom // Bioorganic & Medicinal Chemistry –2006. – Vol. 14. – P. 6475–6485.

Відомості про авторів:

Гаврилюк Д.Я., к. фарм. н., асистент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Лелюх М.І., ст. лаборант каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Грабоус О.М., к. фарм. н., доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Лесик Р.Б., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, декан фарм. факультету ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Гаврилюк Дмитро Ярославович. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького. E-mail: d-gavrylyuk@ukr.net