



С.В. Хирков, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик

Синтез і протиухлинна активність неконденсованих систем з 2-оксоіндольним та 4-тіазолідиноновим фрагментами в молекулах

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: синтез, ізатин, 4-тіазолідинони, протиухлинна активність.

Ключевые слова: синтез, изатин, 4-тиазолидиноны, противоопухолевая активность.

Key words: synthesis, isatin, 4-thiazolidinones, antitumor activity.

На основі реакції *N*-алкілювання отримано групу похідних ізатину з ароматичними та гетероциклічними фрагментами для фармакологічного скринінгу на протиухлинну активність. При подальшій хімічній модифікації 2-(2,3-діксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-арил(гетерил)ацетамідів у реакції конденсації з 4-тіазолідинонами синтезовано 5-іліденопохідні 4-тіазолідинонів. Структуру синтезованих сполук підтверджено методом ПМР спектроскопії. Здійснено скринінг протиухлинної активності отриманих сполук.

На основе реакции *N*-алкилирования получена группа неконденсированных производных изатина с ароматическими и гетероциклическими фрагментами для фармакологического скрининга на противоопухолевую активность. При дальнейшей химической модификации 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидроиндол-1-ил)-*N*-арил(гетерил)ацетамидов в реакции конденсации с 4-тиазолидинонами синтезированы 5-илиденопроизводные 4-тиазолидинонов. Структура синтезированных соединений подтверждена методом ПМР спектроскопии. Проведен скрининг противоопухолевой активности полученных веществ.

Based on the reaction of *N*-alkylation the group of non-condensed isatin derivatives with aromatic and heterocyclic fragments have been synthesized for pharmacological screening of antitumor activity. The further chemical modification of 2-(2,3-dioxo-2,3-dihydroindol-1-yl)-*N*-aryl(heteryl)acetamides in condensation reaction with 4-thiazolidinone yielded the 5-ylidene derivatives of 4-thiazolidinone. Structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR spectra. Antitumor activity screening was carried out.

Одним із зручних та препаративних методів хімічної модифікації 2-оксоіндолів з метою пошуку нових біологічно активних сполук є синтез *N*-заміщених похідних ізатину, що характеризуються противірусною [1,2], протитуберкульозною [3,4], анальгетичною [5], протиухлинною [6] діями. Водночас, поєднання індольного фрагмента з іншими гетероциклами є перспективним напрямком сучасної медичної хімії. Так, серед неконденсованих систем, що поєднують 2-оксоіндольний і фармакологічно привабливий тіазолідиновий фрагменти, ідентифіковані сполуки з протиухлинною [7], антимікробною [8] та антивірусною [9] діями.

Мета роботи

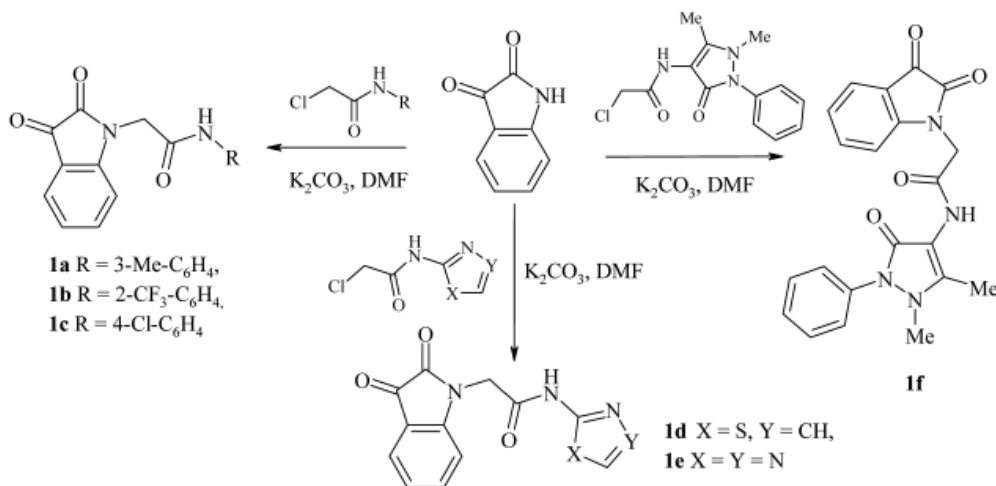
Синтез *N*-заміщених похідних ізатину та неконденсованих систем з 4-тіазолідиноновим і 2-оксоіндольним

фрагментами в молекулах як потенційних протиухлинних агентів.

Матеріали і методи дослідження

Синтетичні дослідження проведені з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структуру і склад ключових синтезованих сполук підтверджено елементарним аналізом і спектроскопією ПМР (О.М. Василенко, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України). Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом вискоєфективного біологічного скринінгу згідно до міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [10–13].

Схема 1



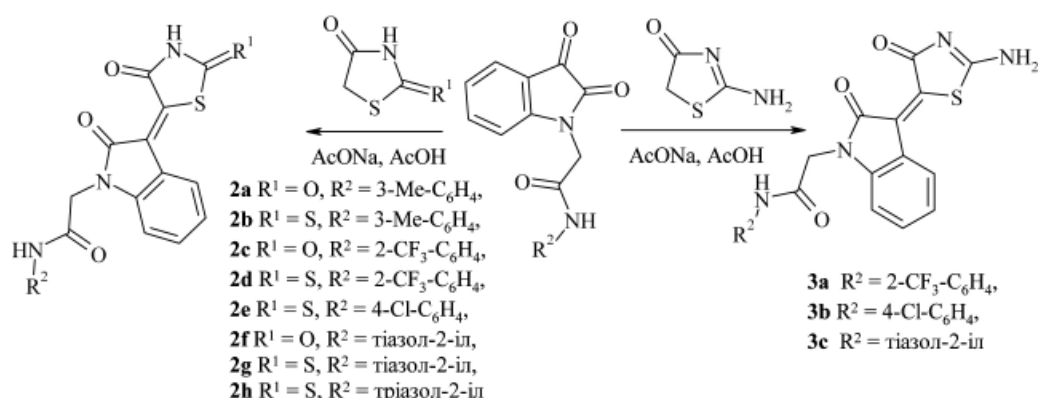


Схема 2

Результати та їх обговорення

Вихідним реагентом для здійснення запланованих досліджень обрано ізатин, що легко вступає в реакцію *N*-алкілювання з 2-хлоро-*N*-арил(гетерил)ацетамідами з утворенням відповідних 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-арил(гетерил)ацетамідів **1a-1f** (схема 1).

Для отримання неконденсованих похідних 4-тіазолідинону з 2-оксоіндолюним фрагментом у молекулах 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-арил(гетерил)ацетаміди **1a-1f** використано в якості карбонільних сполук у взаємодії з 2,4-тіазолідиндіоном, 2-тіоксо-4-

тіазолідиноном і псевдотіогідантоїном в умовах реакції Кньюенагеля (середовище – оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію) (схема 2).

Структуру синтезованих сполук підтверджено методом спектроскопії ПМР. У спектрах ПМР синтезованих сполук метиленова група CH₂CO утворює синглет при 4,52–5,05 та амідний протон NH-групи – синглет при 9,85–12,41 м.ч. відповідно.

Для 10 синтезованих сполук вивчали протипухлинну активність *in vitro* на 60 ліній ракових клітин, що охоплюють майже весь спектр ракових захворювань

Таблиця 1

Результати прескринінгу протипухлинної активності сполук в концентрації 10⁻⁵ М

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин	Мітотична активність, %
1b	105,25	80,32 ÷ 127,50	SNB-75 (рак ЦНС)	80,32
1c	102,74	84,23 ÷ 121,41	CAKI-1 (рак нирок)	80,32
1d	48,70	-100,0 ÷ 122,77	CCRF-CEM (лейкемія) SR (лейкемія) A549/ATCC (рак легень) HOP-62 (рак легень) HOP-92 (рак легень) NCI-H522 (рак легень) HT29 (раку товстої кишки) KM12 (раку товстої кишки) SF-295 (рак ЦНС) LOX IMVI (меланома) MALME-3M (меланома) IGROV1 (рак яєчників) OVCAR-3 (рак яєчників) 786-0 (рак нирок) CAKI-1 (рак нирок) UO-31 (рак нирок) PC-3 (рак простати)	-46,39 -26,00 -28,09 -58,73 -72,40 -85,44 -34,83 -91,30 -39,09 -100,0 -32,94 -46,46 0,05 -96,66 9,66 -76,13 -58,54
1e	94,07	69,06 ÷ 122,45	LOX IMVI (меланома)	69,06
1f	107,74	69,12 ÷ 168,54	HOP-92 (рак легень)	69,12
2d	93,54	59,43 ÷ 127,35	HOP-92 (рак легень)	59,43
2h	97,88	-67,77 ÷ 151,16	CCRF-CEM (лейкемія) HL-60(TB) (лейкемія) SR (лейкемія)	-67,77 -13,91 -3,31
3a	58,63	-60,82 ÷ 112,35	SR (лейкемія) NCI-H460 (рак легень) HCT-116 (раку товстої кишки) KM-12 (раку товстої кишки) SW-620 (раку товстої кишки) SF-268 (рак ЦНС) U251 (рак ЦНС) MALME-3M (меланома) MDA-MB-435 (меланома) OVCAR-3 (рак яєчників) OVCAR-8 (рак яєчників) PC-3 (рак простати) MCF-7 (рак молочної залози) T-47D (рак молочної залози)	7,09 -60,82 10,64 14,97 -37,70 14,64 9,52 21,26 -12,43 15,63 7,51 12,88 23,41 -15,32
3b	100,72	68,82 ÷ 120,29	SNB-75 (рак ЦНС)	68,82

людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС) за умови 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 48,70–107,74%. Необхідно зазначити високу селективність дії сполуки **2h** на окремі лінії лейкемії (табл. 1).

Аналізуючи отримані результати в контексті «структура-протипухлинна активність», можна відзначити, що введення в 1*N*-положення ізатину тiazольного фрагменту (**1d**) сприяє посиленню цитостатичної дії на відміну від арильних (**1b**, **1c**), тiazольного (**1e**) чи піразолонового (**1f**) циклів. Водночас, ефективною виявилась хімічна модифікація сполуки **1b** в реакції з псевдотіогідантоном, про що свідчать високі показники протипухлинної активності сполуки **3a** в порівнянні з її хімічним прекурсором (**1b**).

За результатами прескринінгу сполуки **1d** та **3a**, що проявили цитостатичний ефект на більшості пухлинних ліній, відібрані для ґрунтового *in vitro* скринінгу, що полягав у вивченні активності речовин у 5 концентраціях при 10-кратному розведенні.

Проведені ґрунтовні дослідження протипухлинної активності *in vitro* дозволили ідентифікувати помітний цитостатичний ефект ($pGI_{50} > 5,00$) сполуки **1d** на 16 з

56 досліджуваних клітинних ліній і особливо сполуки **3a**, що характеризується виразною активністю на 28 з 57 ліній. Особливо заслуговує на увагу вплив **1d** на пухлинну лінію LOX IMVI (меланома) та сполуки **3a** на лінію SR (лейкемія) з високими показниками ефективного інгібування в мікромольних концентраціях ($pGI_{50} > 6,00$) (табл. 2).

Експериментальна частина. Спектри ПМР вимірювали на приладі «Varian VXR-400», розчинник – DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуванню ($\pm 0,3\%$).

*Загальна методика синтезу 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-арил(гетерил)ацетамідів (1a-1f).* До суміші 0,005 моль ізатину, 0,006 моль відповідного хлороацетаміду та 0,01 моль карбонату калію додають 30 мл ДМФА та перемішують за кімнатної температури протягом 12 год. Реакційну суміш виливають на воду. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

*2-(2,3-Діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-(3-метилфеніл)ацетамід (1a).* Вихід 84%. Т.топл. 242–244 °С.

*2-(2,3-Діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-(2-трифторометилфеніл)ацетамід (1b).* Вихід 81%. Т.топл. 224–225 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4,58с (2H, CH₂), 7,08д (1H, J = 7,9 Гц, ізатин), 7,17т (1H, J = 7,5 Гц, ізатин), 7,42–7,50м (2H, аром.), 7,60д (1H, J = 7,3 Гц, ізатин), 7,69–7,75м (3H, аром.), 10,05с (1H, NH).

Таблиця 2

Протипухлинна активність сполук **1b** та **3a** (результати ґрунтового *in vitro* скринінгу ($pGI_{50} > 5$))

Захворювання	1d			3a		
	Клітинна лінія	pGI_{50}	$pTGI$	Клітинна лінія	pGI_{50}	$pTGI$
Лейкемія	CCRF-CEM HL-60(TB)	5,71	5,29	K-562 SR	5,19	4,00
		5,77	5,42		6,23	5,31
Рак легень	EKVX HOP-92 NCI-H522	5,43	4,00	A549/ATCC HOP-62 HOP-92 NCI-522 NCI-H460	5,62	4,94
		5,65	5,32		5,44	4,82
		5,86	5,48		5,45	4,69
					5,35	4,70
				5,96	5,42	
Рак кишечника	HT-29 KM12	5,27	4,00	HCC-2998 HCT-116 HCT-29 SW-620	5,14	4,00
		5,47	4,00		5,87	5,47
					5,41	4,00
					5,90	5,60
Рак ЦНС	SF-268 SF-295	5,51	5,03	SF-268 SNB-19 SNB-75 U251	5,51	4,75
		5,57	-		5,31	4,80
					5,45	4,79
					5,72	5,19
Меланома	LOX IMVI MALME-3M	6,54	5,98	MDA-MB-435 SK-MEL-28	5,87	5,34
		5,83	5,42		5,26	4,63
Рак яєчників	OVCAR-3 OVCAR-8	5,29	4,00	OVCAR-3 OVCAR-4 OVCAR-8	5,73	5,33
		5,31	4,00		5,33	4,00
				5,78	4,99	
Рак нирок	CAKI-1 UO-31	5,08	4,35	786-0 TK-10	5,26	4,49
		5,88	5,42		5,06	4,59
Рак простати				PC-3 DU-14	5,60	4,52
					5,53	4,28
Рак молочної залози				MCF-7 MDA-MB-468 T-47D	5,69	4,77
					5,65	4,83
					5,87	5,84

2-(2,3-Діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-(4-хлорофеніл)ацетамід (**1c**). Вихід 79%. Т.топл. 274–276 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4,52с (2H, CH₂), 7,04д (1H, J = 7,9 Гц, ізатин), 7,14т (1H, J = 7,4 Гц, ізатин), 7,23д (2H, J = 8,6 Гц, 4-Cl-C₆H₄), 7,56–7,62м (4H, аром.), 10,16с (1H, NH).

2-(2,3-Діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-тіазол-2-ілацетамід (**1d**). Вихід 81%. Т.топл. 236–238 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 5,05с (2H, CH₂), 7,03д (1H, J = 7,8 Гц, ізатин), 7,14т (1H, J = 7,4 Гц, ізатин), 7,23д (1H, J = 4,8 Гц, тіазол), 7,38т (1H, J = 7,8 Гц, ізатин), 7,52д (1H, J = 4,8 Гц, тіазол), 7,58д (1H, J = 7,9 Гц, ізатин), 12,41с (1H, NH).

2-(2,3-Діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-(4H-[1,2,4]тріазол-3-іл)-ацетамід (**1e**). Вихід 72%. Т.топл. 276–278 °С.

N-(1,5-Диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)ацетамід (**1f**). Вихід 75%. Т.топл. 186–188 °С.

Загальна методика синтезу 2-[2-оксо-3-(4-оксо-тіазолідин-5-ілідене)-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-арил(гетерил)ацетамідів (2a–2h, 3a–3c). Суміш 0,002 моль роданіну, 2,4-тіазолідиндіону чи псевдотіогідантоїну, 0,0022 моль відповідного N-заміщеного ізатину та 0,002 моль ацетату натрію поміщають у круглодонну колбу, додають 15 мл оцтової кислоти і кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 5 год. Після повного охолодження продукт реакції відфільтровують і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:1).

2-[3-(2,4-Діоксотіазолідин-5-ілідене)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(3-метилфеніл)ацетамід (**2a**). Вихід 82%. Т.топл. 252–254 °С.

2-[2-Оксо-3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-ілідене)-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(3-метилфеніл)ацетамід (**2b**). Вихід 74%. Т.топл. 280–282 °С.

2-[3-(2,4-Діоксотіазолідин-5-ілідене)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід (**2c**). Вихід 76%. Т.топл. 216–218 °С.

2-[2-Оксо-3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-ілідене)-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід (**2d**). Вихід 84%. Т.топл. 312–314 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4,69с (2H, CH₂), 7,03д (1H, J = 7,9 Гц, ізатин), 7,15т (1H, J = 7,6 Гц, ізатин), 7,46–7,53м (3H, аром.), 7,66т (1H, J = 7,8 Гц, ізатин), 7,72д (1H, J = 7,7 Гц, аром.), 8,65д (1H, J = 7,7 Гц, ізатин), 9,85с (1H, NH), NH (тіазолідин) – дейтерообмін.

2-[2-Оксо-3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-ілідене)-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(4-хлорометилфеніл)ацетамід (**2e**). Вихід 86%. Т.топл. 328–330 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4,61с (2H, CH₂), 6,98д (1H, J = 8,0 Гц, ізатин), 7,10т (1H, J = 7,7 Гц, ізатин), 7,23д (2H, J = 8,5 Гц, 4-Cl-C₆H₄), 7,39т (1H, J = 7,5 Гц, ізатин), 7,58д (2H, J = 8,5 Гц, 4-Cl-C₆H₄), 8,91д (1H, J = 7,6 Гц, ізатин), 10,17с (1H, NH), NH (тіазолідин) – дейтерообмін.

2-[3-(2,4-Діоксотіазолідин-5-ілідене)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід (**2f**). Вихід 73%. Т.топл. 298–300 °С.

2-[2-Оксо-3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-ілідене)-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід (**2e**). Вихід 78%. Т.топл. 260–262 °С.

2-[3-(2-Аміно-4-оксо-4H-тіазол-5-ілідене)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід (**3a**). Вихід 83%. Т.топл. 322–324 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4,69с (2H, CH₂), 7,00д (1H, J = 7,8 Гц, ізатин), 7,12т (1H, J = 7,5 Гц, ізатин), 7,41–7,53м (3H, аром.), 7,66т (1H, J = 7,5 Гц, ізатин), 7,72д (1H, J = 7,7 Гц, аром.), 9,04д (1H, J = 7,6 Гц, ізатин), 9,22шс, 9,43шс (2H, NH₂), 9,86с (1H, NH).

2-[3-(2-Аміно-4-оксо-4H-тіазол-5-ілідене)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(4-хлорофеніл)ацетамід (**3b**). Вихід 80%. Т.топл. 380–382 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4,61с (2H, CH₂), 6,93д (1H, J = 7,7 Гц, ізатин), 7,08т (1H, J = 7,4 Гц, ізатин), 7,24–7,32м (3H, аром.), 7,59д (2H, J = 8,6 Гц, 4-Cl-C₆H₄), 9,08д (1H, J = 7,6 Гц, ізатин), 9,37–9,50м (2H, NH₂), 10,20шс (1H, NH).

2-[3-(2-Аміно-4-оксо-4H-тіазол-5-ілідене)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-тіазол-2-ілацетамід (**3c**). Вихід 85%. Т.топл. 272–274 °С.

Висновки

На основі реакції N-алкілювання отримано групу похідних ізатину з ароматичними та гетероциклічними фрагментами для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність.

Синтезовані 2-(2,3-діксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-арил (гетерил)ацетаміди використано в якості карбонільних сполук в умовах реакції Кньюенагеля з 4-тіазолідинонами та отримано серію 5-іліденпохідних.

За результатами вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук ідентифіковано сполуки-хіти, що характеризуються виразним цитостатичним ефектом у мікромолярних концентраціях.

Список літератури

1. Selective human enterovirus and rhinovirus inhibitors: An overview of capsid-binding and protease-inhibiting molecules / Shin-Ru Shih, Shu-Jen Chen, Gholam Hossein Hakimelahi [et al.] // Medicinal Research Reviews – 2004. – Vol. 24, Iss. 4. – P. 449–474.
2. Development of integrase inhibitors for treatment of AIDS: An overview / S. Dubey, Y. D. Satyanarayana, H. Lavania // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42, Iss. 9. – P. 1159–1168.
3. Synthesis and structure–antituberculosis activity relationship

of 1H-indole-2,3-dione derivatives / N. Karali, A. Gürsoy, F. Kandemirli [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, Iss. 17. – P. 5888–5904.

4. Synthesis and antituberculosis activity of 5-methyl/trifluoromethoxy-1H-indole-2,3-dione 3-thiosemicarbazone derivatives / Ö. Güzel, N. Karali, A. Salman // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16, Iss. 19. – P. 8976–8987.
5. Design and synthesis of a novel series of N-alkyl isatin acylhydrazone derivatives that act as selective cannabinoid receptor 2 agonists for the treatment of neuropathic pain / P.

- Diaz, J. Xu, F. Astruc-Diaz [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, Iss. 16. – P. 4932–4947.
6. Synthesis of 1-(2,6-dichlorophenyl)-3-methylene-1,3-dihydro-indol-2-one derivatives and in vitro anticancer evaluation against SW620 colon cancer cell line V. Virsodia, A. Manvar, K. Upadhyay [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, Iss. 3. – P. 1355–1362
7. *Eshba N.H.* 5-(2-Oxo-3-indolinylidene)thiazolidine-2,4-dione-1,3-di-Mannich base derivatives: synthesis and evaluation for antileukemic activity / N.H. Eshba, H.M. Salama // *Die Pharmazie.* – 1985. – Vol. 40, Iss. 5. – P. 320–322.
8. Chemical probes of UDP-galactopyranose mutase / E.E. Carlson, J.F. May, L.L. Kiessling // *Chemistry & Biology.* – 2006. – Vol. 13, Iss. 8. – P. 825–837.
9. Quinolone 3-carboxylic acid pharmacophore: design of second generation HIV-1 integrase inhibitors / R. Dayam, L. Q. Al-Mawsawi, Z. Zawahir [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, Iss. 5. – P. 1136–1144.
10. *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.
11. 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.
12. *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.
13. *Shoemaker R.H.* The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R. H. Shoemaker // *Nature Reviews Cancer.* – 2006. – Vol. 6. – P. 813–823.

Відомості про авторів:

Хирков С.В., аспірант каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛМНУ ім. Данила Галицького.

Гаврилюк Д.Я., к. фарм. н., асистент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛМНУ ім. Данила Галицького.

Зіменковський Б.С., д. фарм. н., зав. каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ректор ЛМНУ ім. Данила Галицького.

Лесик Р.Б., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, декан фармацевтичного факультету ЛМНУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Лесик Роман Богданович. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛМНУ ім. Данила Галицького.

Тел.: (0322) 75 59 66.

E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net

Надійшла в редакцію 27.02.2012 р.