

УДК 615.076:547.789

Д.Я.ГАВРИЛЮК, канд. фармац. наук, асистент, Г.М.СЕМЕНЦІВ, канд. фармац. наук, доц., Р.Б.ЛЕСИК, д-р фармац. наук, проф.

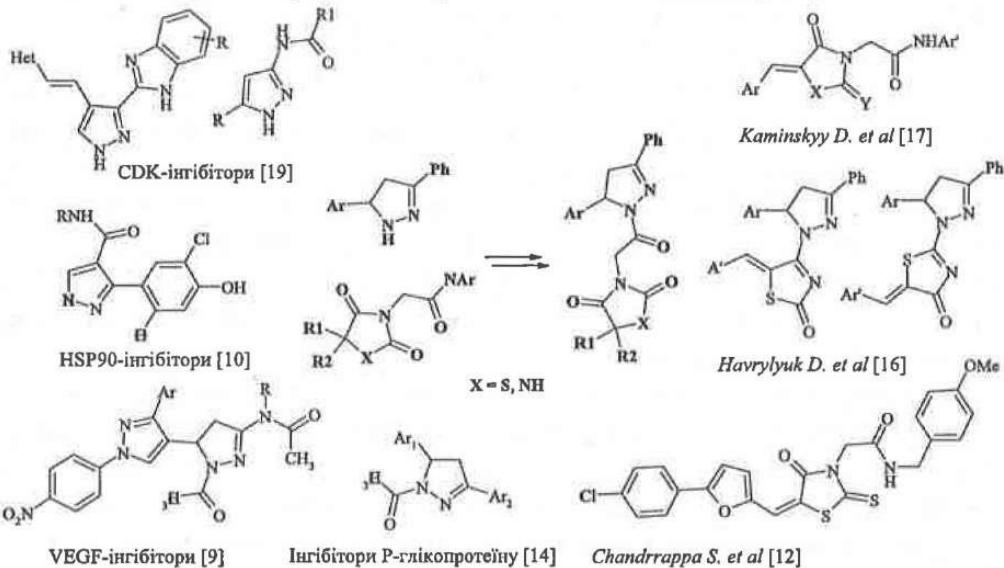
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**СИНТЕЗ НОВИХ 3-{2-[5-АРИЛ-3-ФЕНІЛ-4,5-ДИГІДРОПІРАЗОЛ-1-ІЛ]-2-ОКСОЕТИЛ}-АЗОЛІДИНДІОНІВ-2,4 ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ *IN VITRO***

**Ключові слова:** азолідиндіони-2,4, піразоліни, протипухлинна активність

Системне вивчення піразолінзаміщених 4-тіазолідонів дало нам змогу ідентифікувати ряд високоактивних сполук як потенційних протипухлинних агентів [1–3]. Загалом поєднання тіазолідинової та діазольних «матриць» в одній молекулі є виправданим напрямом дизайну нових «лікоподібних» молекул, враховуючи як значний протипухлинний потенціал 4-тіазолідонів [6, 18], так і афінітет похідних діазолів (у тому числі піразолів) до таких біомішеней, як циклінзалежна кіназа [19], хітшоковий протеїн HSP<sub>90</sub> [10], фактор росту судинного ендотелю VEGF [9] та Р-глікопротеїн [14].

Похідні 4-азолідонів, піразолів та піразолінів — потенційних протиракових агентів



### Обґрунтування синтезу піразолінзаміщених азолідиндіонів-2,4

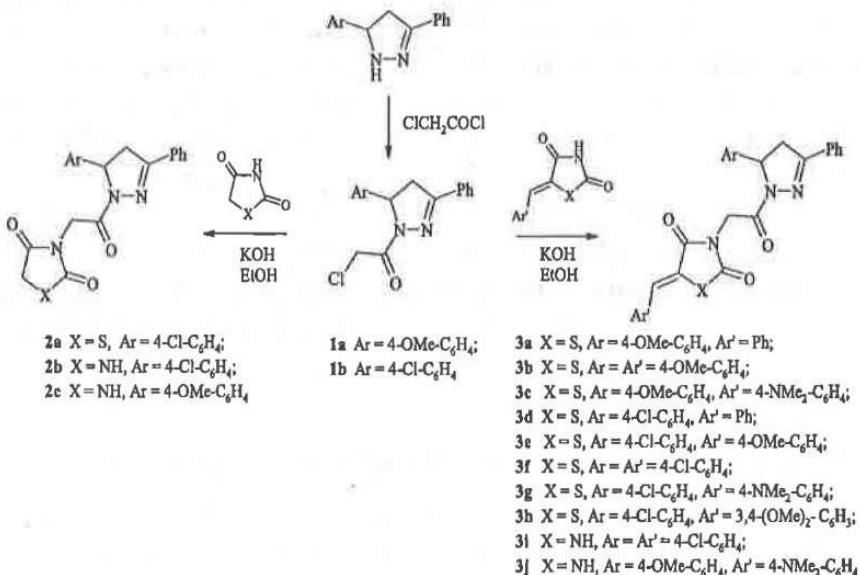
Продовжуючи розвиток тематики, ми здійснили синтез нових 3-{2-[5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-азолідиндіонів-2,4 для вивчення їх протиракової дії.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті попередніх досліджень шляхом ацилювання 3,5-діарил-4,5-дигідропіразолів хлорангіридом 2,4-тіазолідиндіон-5-іліденацетатної кислоти одержано групу 5-[2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-2-оксоетиліден]-2,4-тіазолідиндіонів для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність [2]. Для деталізації кореляції «структура — протиракова активність» у ряду піразолінзаміщених тіазолідонів ми одержали ряд нових 3-{2-[5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-азолідиндіонів-2,4. Зазначений фрагмент синтетичної роботи також обґрунтований значним протипухлинним потенціалом амідів 4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот [4, 12, 17].

3,5-Діарилпіразоліни, синтезовані за відомими методиками [3,13], легко вступають в реакцію ацилювання з хлорацетилхлоридом з утворенням відповідних хлорацетамідів **1a,b**. Одержані сполуки апробовано як алкілувальні реагенти в реакції з одержаними *in situ* калійними солями 2,4-тіазолідиндіону та гідантоїну, при цьому одержано відповідні похідні **2a,b,c**. Відомо, що природа ариліденового фрагменту в положенні 5 азолідіонового циклу має критичний вплив на прояв протипухлинної активності [5; 6]. Тому в аналогічних умовах ми здійснили алкілування 5-ариліденазолідин-2,4-діонів з одержанням продуктів **3a-j** за схемою (справа).

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, характеристи-



ки яких наведено в експериментальній частині. Так, для одержаних 3-[5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил]-азолідиніонів-2,4 спостерігається характерний субспектр піразолінового циклу з АМХ-системою фрагменту  $\text{CH}_2\text{CH}$ , кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів. Протони метиленової групи фрагменту  $\text{CH}_2\text{CO}$  характеризуються двома дублетами в ділянці 4,45–4,86 м.ч. та 4,56–4,94 м.ч., а протони метиленової групи азолідинового циклу у сполуках 2 – у вигляді синглету при 3,96–4,28 м.ч. Варто відзначити, що сигнал метиліденового протона сполук **За-3j** суттєво зміщений у слабке магнітне поле ~7,9 м.ч. (похідні 2,4-тiazолідиніону) чи ~6,6 м.ч. (похідні гідантоїну), що свідчить про Z-конфігурацію [7] синтезованих 5-ариліден-3-{2-[5-(4-арил)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-азолідиніонів-2,4.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [8, 11, 15]. Для сполук **2a**, **2b**, **3i** проводили вивчення протипухлинної активності (таблиця) у концентрації  $10^{-5}$  моль/л *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстого кишечнику, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Експериментальні дані представлені як відсоток росту клітин ліній раку (GP) на фоні речовин порівняно з контролем [8, 11, 15].

#### Цитотоксичність сполук у концентрації $10^{-5}$ М на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Середня міtotична активність 60 ліній, %	Діапазон міtotичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин та міtotична активність, %
2a	84,37	-68,70 + 113,93	SR (лейкемія): 50,36 NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень): -68,70 LOX IMVI (меланома): 31,70 IGROV1 (рак яєчників): -51,27 CAKI-1 (рак нирок): -50,64
2b	97,11	64,96 + 119,33	SF-295 (рак ЦНС): 64,96 UO-31 (рак нирок): 69,67
3i	86,17	-4,03 + 121,25	SF-295 (рак ЦНС): -4,03 SF-539 (рак ЦНС): 41,70 SNB-75 (рак ЦНС): 48,97 RXF 393 (рак нирок): 35,13 HS 578T (рак молочної залози): 46,70

Взагалі тестовані сполуки виявили невисоку протипухлинну активність із середніми значеннями GP 86,17–97,11 %, проте важливо відмітити виражену селективність дії на окремі лінії ракових клітин. Так, заслуговує на увагу цитотоксичний ефект сполуки **2a** на лінії NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень, GP = -68,70 %), IGROV1 (рак яєчників, GP = -51,27 %) та CAKI-1 (рак нирок, GP = -50,64 %.). Сполука **3i** характеризується високою селективністю щодо лінії раку ЦНС SF-295 (GP = -4,03 %). У контексті кореляції «структурно-дія» спостерігається вплив ариліденового фрагменту в положенні 5 азолідинового циклу на показники протипухлинної дії. Так наявність 4-хлор-фенілметиліденового залишку зумовило вищу активність сполуки **3i** порівняно із сполукою **2b** на лініях раку ЦНС (рисунок), що може бути передумовою для подальшої структурної оптимізації зазначеного класу сполук.

#### Експериментальна хімічна частина

Спектри ПМР знімали на приладі «Varian Mercury VX-200», розчинник –  $\text{DMSO-D}_6$ , стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сір-

ки відповідають вирахуваним ( $\pm 0,3\%$ ). 3,5-Діарил-2-піразоліни [3,13] та *in situ* калійні солі 2,4-азолідиндіонів та їх 5-ариліденпохідних [4] синтезовані за методами, описаними раніше.

### Загальна методика синтезу 2-хлор-1-(5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонів (1a,b)

До розчину 0,05 моль відповідного діарилпіразоліну в 10 мл безводного діоксану послідовно додають 0,05 моль триетиламіну та 0,05 моль хлорацетилхлориду. Суміш витримують при кімнатній температурі протягом 30 хв та заливають водою. Утворений осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізовують з етанолу.

**2-Хлор-1-(5-(4-метокси)феніл-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанон (1a).**

Вихід – 86 %, Т.топл. – 110–112 °C.

**2-Хлор-1-(5-(4-хлор)феніл-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанон (1b).**

Вихід – 79 %, Т.топл. – 90–91 °C.

### Загальна методика синтезу 3-{2-[5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-азолідин-2,4-діонів(2a-c) та їх 5-ариліденпохідних (3a-j)

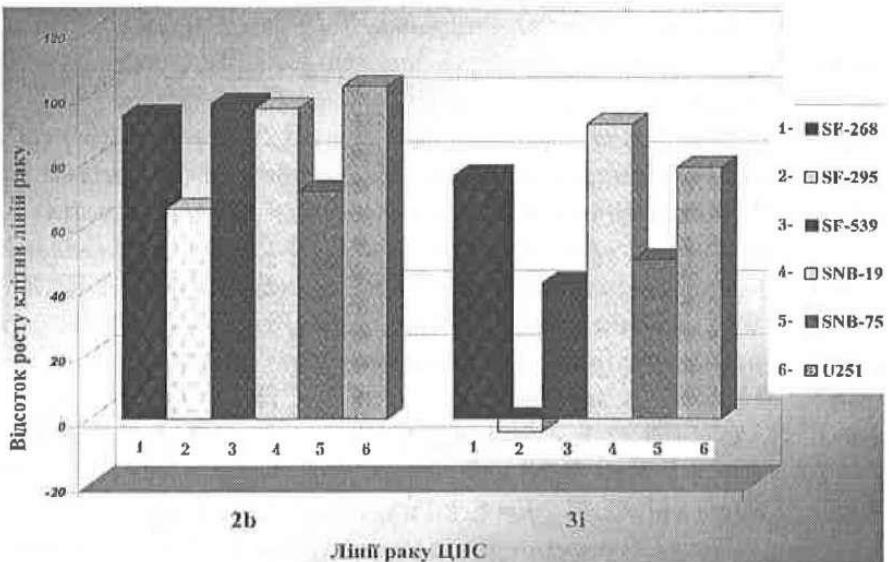
Суміш 0,005 моль одержаної *in situ* калійної солі відповідного азолідиндіону-2,4 чи 5-ариліденазолідиндіону-2,4 та 0,0055 моль відповідного 2-хлор-1-(5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанону (1a,b), каталітичних кількостей KI та  $K_2CO_3$  кип'ятять протягом 3 год в 10 мл етанолу (2a-c) або 10 мл суміші ДМФА-етанол (1:1) (3a–3h) чи 10 мл ДМФА (3i–3j). Після охолодження реакційну суміш виливають на воду, утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

**3-{2-[5-(4-Хлорфеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-тіазолідиндіон-2,4 (2a).** Вихід – 83 %, Т.топл. – 166–168 °C. ЯМР  $^1H$ , δ, м.ч.: 3,14dd (1H,  $CH_2CH$ ,  $J = 18,3$  Гц, 4,9 Гц), 3,83dd (1H,  $CH_2CH$ ,  $J = 18,3$  Гц, 11,7 Гц), 4,28c (2H,  $CH_2$ (тіаз)), 4,61d, 4,72d (2H,  $CH_2CO$ ,  $J = 17,0$  Гц), 5,53dd (1H,  $CH_2CH$ ,  $J = 11,7$  Гц, 4,9 Гц), 7,19d, 7,36d (4H,  $C_6H_4$ ,  $J = 8,4$  Гц), 7,49t, 7,79–7,85m (5H,  $C_6H_5$ ).

**3-{2-[5-(4-Хлорфеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-іміда-золідиндіон-2,4 (2b).** Вихід – 75 %, Т.топл. – 232–234 °C. ЯМР  $^1H$ , δ, м.ч.: 3,15dd (1H,  $CH_2CH$ ,  $J = 18,1$  Гц, 4,8 Гц), 3,85dd (1H,  $CH_2CH$ ,  $J = 18,1$  Гц, 11,7 Гц), 3,8–8c (2H,  $CH_2$ (імідаз)), 4,45d, 4,56d (2H,  $CH_2CO$ ,  $J = 17,2$  Гц), 5,54dd (1H,  $CH_2CH$ ,  $J = 11,7$  Гц, 4,8 Гц), 7,25d, 7,36d (4H,  $C_6H_4$ ,  $J = 8,5$  Гц), 7,49t, 7,79–7,86m (5H,  $C_6H_5$ ), 8,13c (1H, NH).

**3-{2-[5-(4-Метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-іміда-золідиндіон-2,4 (2c).** Вихід – 81 %, Т.топл. – 212–214 °C. ЯМР  $^1H$ , δ, м.ч.: 3,11dd (1H,  $CH_2CH$ ,  $J = 18,1$  Гц, 4,7 Гц), 3,69c (3H,  $CH_3$ ), 3,85dd (1H,  $CH_2CH$ ,  $J = 18,1$  Гц, 11,7 Гц), 3,96c (2H,  $CH_2$ (імідаз)), 4,43d, 4,53d (2H,  $CH_2CO$ ,  $J = 17,5$  Гц), 5,46dd (1H,  $CH_2CH$ ,  $J = 11,7$  Гц, 4,7 Гц), 6,84d, 7,09d (4H,  $C_6H_4$ ,  $J = 8,7$  Гц), 7,48t, 7,79–7,84m (5H,  $C_6H_5$ ), 8,13c (1H, NH).

**5-Фенілметиліден-3-{2-[5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-тіазолідиндіон-2,4 (3a).** Вихід – 82 %, Т.топл. – >220 °C.



Протипухлинна активність сполук 2b та 3i на лінії раку ЦНС

*5-(4-Метоксифеніл)метиліден-3-{2-[5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-тіазолідиндіон-2,4 (3b).* Вихід – 85 %, Т.топл. – 211–213 °C.

*5-(4-Диметилфеніл)метиліден-3-{2-[5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-тіазолідиндіон-2,4 (3c).* Вихід – 69 %, Т.топл. – >220 °C.

*5-Фенілметиліден-3-{2-[5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-тіазолідиндіон-2,4 (3d).* Вихід – 79 %, Т.топл. – >220 °C.

*5-(4-Метоксифеніл)метиліден-3-{2-[5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-тіазолідиндіон-2,4 (3e).* Вихід – 83 %, Т.топл. – 236–238 °C.

*5-(4-Хлорфеніл)метиліден-3-{2-[5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-тіазолідиндіон-2,4 (3f).* Вихід – 77 %, Т.топл. – 240–242 °C. ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 3,22dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 17,8$  Гц, 4,7 Гц), 3,85dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 17,8$  Гц, 11,8 Гц), 4,85d, 4,94d (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J = 17,5$  Гц), 5,59dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 11,8$  Гц, 4,7 Гц), 7,28d, 7,37d (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J = 7,9$  Гц), 7,51шс, 7,84d (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,62d, 7,67d (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J = 8,1$  Гц), 7,97c (1H, CH).

*5-(4-Диметиламінофеніл)метиліден-3-{2-[5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-тіазолідиндіон-2,4 (3g).* Вихід – 68 %, Т.топл. – 272–274 °C.

*5-(3,4-Диметоксифеніл)метиліден-3-{2-[5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-тіазолідин-2,4-діон (3h).* Вихід – 71 %, Т.топл. – 204–206 °C. ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 3,22dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 18,3$  Гц, 4,9 Гц), 3,82c, 8,84c (6H,  $2^*\text{CH}_3$ ), 3,90dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 18,3$  Гц, 11,8 Гц), 4,83d, 4,92 d (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J = 17,2$  Гц), 5,60dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 11,8$  Гц, 4,9 Гц), 7,14d, 7,25d (3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7,27d, 7,38d (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J = 8,5$  Гц), 7,49–7,52m, 7,84d (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,92c (1H, CH).

*5-(4-Хлорфеніл)метиліден-3-{2-[5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-імідазолідиндіон-2,4 (3i).* Вихід – 69 %, Т.топл. – 296–298 °C. ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 3,15dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 18,2$  Гц, 4,7 Гц), 3,89dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 18,2$  Гц, 11,8 Гц), 4,61d, 4,71d (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J = 17,3$  Гц), 5,58dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 11,8$  Гц, 4,7 Гц), 6,55c (1H, CH), 7,25d, 7,36d (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J = 8,5$  Гц), 7,42d, 7,64d (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J = 8,4$  Гц), 7,47m, 7,80–7,84m (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 10,90c (1H, NH).

*5-(4-Диметиламінофеніл)метиліден-3-{2-[5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-імідазолідиндіон-2,4 (3j).* Вихід – 74 %, Т.топл. – 140–142 °C. ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.ч.: 2,64dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 18,3$  Гц, 4,8 Гц), 2,85шс, 2,95c (6H,  $2^*\text{CH}_3$ ), 3,11dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 18,3$  Гц, 11,8 Гц), 3,67шс (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,62d, 4,70d (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $J = 17,3$  Гц), 5,45dd (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J = 11,8$  Гц, 4,8 Гц), 6,52–6,68m, 8,84–6,89m, 7,05–7,14m, 7,32–7,48m, 7,69–7,81m (14H, CH, аром), 10,59c (1H, NH).

## Висновки

1. Здійснено синтез 2-хлор-1-(5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонів, які утилізовано в реакції алкілювання калійних солей тіазолідиндіону-2,4, гідантоїну та їх 5-ариліденпохідних, що дало змогу одержати серію 3-піразолілзаміщених азолідиндіонів-2,4.

2. На основі прескринінгу протипухлинного ефекту синтезованих 3-{2-[5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-азолідиндіонів-2,4 встановлено їх помірну активність *in vitro* з високою селективністю дії на окремі лінії недрібно-клітинного раку легень, раку яєчників, нирок та ЦНС.

1. Гаврилюк Д.Я. Синтез, перетворення та біологічна активність нових спіранових та неконденсованих біциклічних похідних на основі 4-тіазолідонів: Автореф. дис ... канд. фармац. наук. – Львів, 2007. – 20 с.
2. Гаврилюк Д.Я., Лесик Р.Б. // Фармац. журн. – 2009. – № 3. – С. 51–55.
3. Гаврилюк Д.Я., Лесик Р.Б., Матійчук В.С., Обушак М.Д. // Журн. органічної та фармацевтичної хімії. – 2006. – Т. 4, вип. 1(13). – С. 42–47.
4. Камінський Д.В. Синтез, перетворення та біологічна активність 4-азолідон-3-алканкарбонових кислот. Автореф. дис ... канд. фармац. наук. – Львів, 2009. – 20 с.

5. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 106 с.
6. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: Автореф. дис ... д-ра фармац. наук. — Львів, 2004. — 40 с.
7. Попов-Пергал К., Чековий Ж., Пергал М. // ЖОХ. — 1994. — Т. 61, № 9. — С. 2112–2116.
8. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // Cancer Research. — 1988. — Vol. 48. — P. 589–601.
9. Ashraf Hassan Abadi, Amal Abdel Haleem Eissa and Ghaneaya Sayed Hassan // Chem. Pharm. Bull. — 2003. — Vol. 51, Issue 7. — P. 838–844.
10. Beswick M.C., Brough P.A., James M. et al. // US 2007/0112192 A1
11. Carter P.H., Scherle P.A., Muckelbauer J.A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 2001. — Vol. 98. — P. 11879–11886.
12. Chandrappa S., Kavitha C. V., Shahabuddin M. S. et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. — 2009. — Vol. 17, № 6. — P. 2576–2584.
13. Erhan Palaskaa, Muthu Aytemira, I. Tayfun Uzbayb et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2001. — Vol. 36. — P. 539–543.
14. Fedele Manna, Franco Chimenti, Rossella Fioravanti // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2005. — Vol. 15, № 20. — P. 4632–4635.
15. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // Seminars in Oncology. — 1992. — Vol. 19, № 6. — P. 622–638.
16. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylchenko O. et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2008. — Vol. 44, № 4. — P. 1396–1404.
17. Kaminsky D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // Ibid. — 2009. — № 44, № 9. — P. 3627–3636.
18. Lesyk R. B., Zimenkovsky B. S. // Curr. Org. Chem. — 2004. — Vol. 8. — P. 1547–1577.
19. Ronghui Lin, George Chiu, Yang Yu. et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2007. — Vol. 17, № 16. — P. 4557–4561.

Надійшла до редакції 03.12.2009.

*Д.Я.Гаврилюк, Г.Н.Семенцов, Р.Б.Лесик*

**СИНТЕЗ НОВЫХ 3-{2-[5-АРИЛ-3-ФЕНИЛ-4,5-ДИГИДРОПИРАЗОЛ-1-ИЛ]-2-ОКСОЭТИЛ}-  
АЗОЛИДИНДИОНОВ-2,4 И ИЗУЧЕНИЕ  
ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ IN VITRO**

**Ключевые слова:** азолидиндионы-2,4, пиразолины, противоопухолевая активность

При взаимодействии 2-хлор-1-(5-арил-3-фенил-4,5-дигидропиразол-1-ил)-этанонов с калийными солями тиазолидиниона-2,4, гидантонина и их 5-арилidenпроизводных получена серия 3-{2-[5-арил-3-фенил-4,5-дигидропиразол-1-ил]-2-оксоэтил}-азолидиндионов-2,4. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами  $^1\text{H}$  ЯМР. Скрининг противоопухолевой активности синтезированных веществ показал их умеренную активность с высокой селективностью к отдельным линиям рака легких, яичников, почек и ЦНС.

*D.Ya.Havrylyuk, G.M.Semenciv, R.B.Lesyk*

**SYNTHESIS OF NEW 3-{2-[5-ARYL-3-PHENYL-4,5-DIHYDROPYRAZOL-1-YL]-2-OXOETHYL}-  
AZOLIDINEDIONES-2,4 AND EVALUATION OF THEIR ANTITUMOR ACTIVITY IN VITRO**

**Key words:** azolidinediones-2,4, pyrazolines, antitumor activity

**SUMMARY**

A series of 3-[2-(5-aryl-3-phenyl-4,5-dihydro-1-yl)-2-oxoethyl]-azolidinediones-2,4 were synthesized following the reaction of 2-chloro-(5-aryl-3-phenyl-4,5-dihydro-1-yl)-etanones with potassium salts of thiazolidinedione-2,4, imidazolidinedione-2,4 and their 5-arylidene derivatives. The structure of the synthesized compounds was confirmed by  $^1\text{H}$  spectra. Antitumor activity screening of the synthesized derivatives has shown their moderate activity with high selectivity to individual cell-lines of lung, renal, ovarian and CNS cancer.