

1,2,3-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ 1,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-4H-ИНДАЗОЛ-4-ОНЫ И 6,7-ДИГИДРОБЕНЗО[d]ИЗОКСАЗОЛ-4(5H)-ОНЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2023 г. Т. С. Хлебникова^{1,*}, В. Г. Зинович¹, Ю. А. Пивень¹, А. В. Барановский¹,
Ф. А. Лахвич¹, Р. Е. Трифонов², Ю. А. Голубева^{3,4}, Л. С. Ключова⁴, Е. В. Лидер³

¹ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академика Купревича 5/2, Минск, 220084 Республика Беларусь

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Санкт-Петербург, 190013 Россия

³ Институт неорганической химии имени А. В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук,
Новосибирск, 630090 Россия

⁴ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, Федеральный исследовательский
центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, 630060 Россия
*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Поступило в редакцию 5 октября 2022 г.

После доработки 28 октября 2022 г.

Принято к печати 30 октября 2022 г.

Триазолсодержащие 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-оны и 6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5H)-оны синтезированы циклоконденсацией 2-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов с фенилгидразином (4-фторфенилгидразином) или гидроксиламином, соответственно. Строение и состав полученных соединений подтверждены методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и данными элементного анализа. Изучена цитотоксическая и цитостатическая активность ряда полученных соединений *in vitro* в отношении клеток гепатокарциномы человека HepG2, аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 и карциномы гортани человека Hep2.

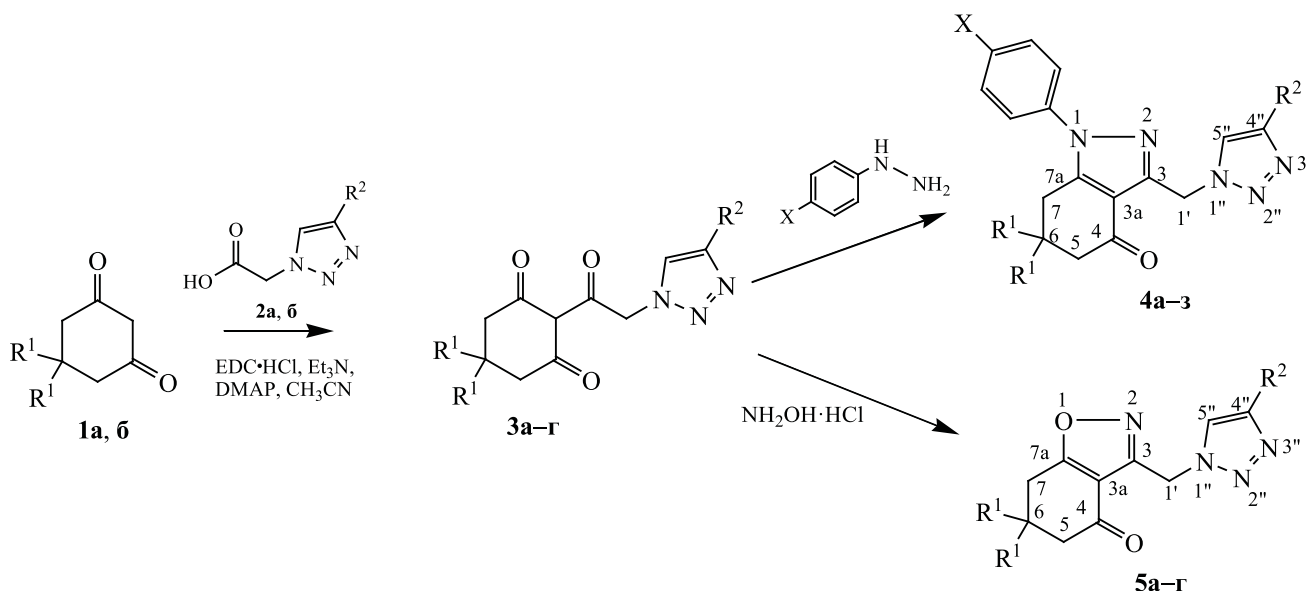
Ключевые слова: 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-оны, 6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5H)-оны, 1,2,3-триазолы, 2-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дионы, цитотоксическая активность, цитостатическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X23020063, EDN: QAHSDI

В области поиска и синтеза новых биоактивных молекул химия гетероциклических соединений играет важную роль. Широким диапазоном биологического действия обладают соединения, имеющие в своей структуре пятичленные азотсодержащие и кислородсодержащие гетероциклы, такие как триазольный [1–4], индазольный [5–9] и бензизоксазольный [10–12]. Ряд соединений, содержащие триазольный [13], индазольный [14]

или бензизоксазольный [15] структурный фрагмент, входят в состав многих современных лекарственных препаратов, включая противоопухолевые, противовирусные, противовоспалительные, антибактериальные и другие препараты. Некоторые препараты находятся на стадии клинических испытаний, как обладающий противоопухолевым действием препарат SNX-5422, фармацевтическая субстанция которого содержит производное тетра-

Схема 1.



$R^1 = \text{H}$ (**1a**), Me (**1б**); $R^2 = \text{Ph}$ (**2a**), $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ (**2б**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$ (**3a**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$ (**3б**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ (**3в**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ (**3г**); $R^1 = \text{X} = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$ (**4a**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{F}$ (**4б**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{H}$ (**4в**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{F}$ (**4г**); $R^1 = \text{X} = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ (**4д**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{X} = \text{F}$ (**4е**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{X} = \text{H}$ (**4ж**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{X} = \text{F}$ (**4з**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$ (**5a**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$ (**5б**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ (**5в**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ (**5г**).

гидроиндазолон [16]. 1,2,3-Триазольный цикл часто используется при создании новых гибридных молекул, обладающих повышенным терапевтическим потенциалом [17, 18]. Данная гетероциклическая система может служить не только линкером для объединения фармакофорных фрагментов, но и сама выступать как фармакофор. Таким образом, объединение индазолонового и триазольного или бензизоксазолонового и триазольного фрагментов в единую гибридную молекулу может приводить к получению соединений с высокой биологической активностью. Триазолсодержащие 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-оны и 6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5H)-оны в литературе не описаны.

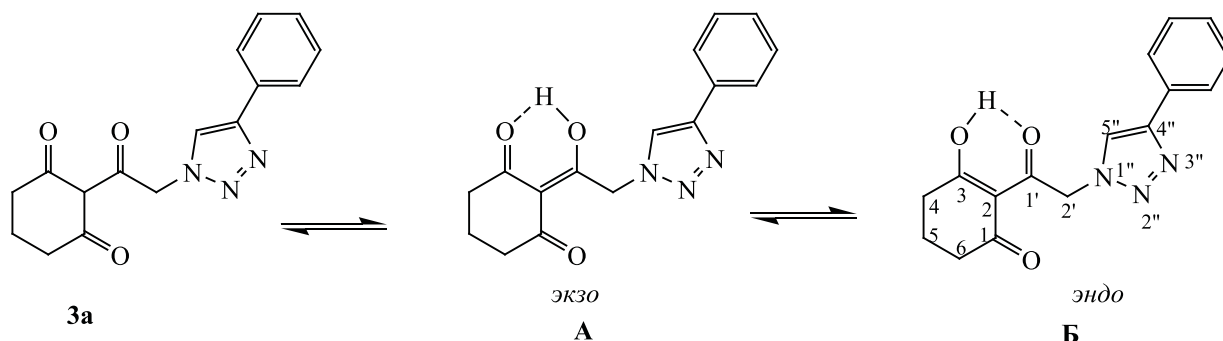
Целью настоящей работы является синтез триазолсодержащих 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-онов и 6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5H)-онов.

В настоящее время разработан ряд стратегий синтеза индазолов [19] и бензизоксазолов [20] и их производных. Благодаря наличию трех электрофильных центров (одной экзо-циклической и двух

эндо-циклических карбонильных групп) и высокой реакционной способности циклические триацилметаны могут использоваться для построения разнообразных гетероциклических структур [21]. Известно, что 2-ацилциклогексан-1,3-дионы взаимодействуют с N,N- и N,O-динуклеофилами, давая соответствующие индазолы и бензизоксазолы [22]. Для синтеза новых производных тетрагидроиндазолонов и дигидробензизоксазолонов, содержащих триазольный фрагмент, в качестве блок-синтонов нами использованы 2-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дионы (схема 1).

Путем C-ацилирования циклогексан-1,3-дионов **1a, б** триазилилуксусными кислотами **2a, б** по методике, предложенной нами ранее для получения 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов [23], получены 2-ацилциклогексан-1,3-дионы **3a-г**, содержащие триазольный цикл в боковой ацильной цепи, с выходом 75–80%. Взаимодействие 2-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов **3a-г** с небольшим избытком эквимолярной смеси гидрохлорида фенилгидразина

Схема 2.



или 4-фторфенилгидразина и гидроокиси натрия в этаноле в течение 48 ч при комнатной температуре приводило с высоким выходом (71–87%) к продуктам гетероциклизации промежуточных гидразонов – индазолонам **4a–з**. Для получения 6,7-дигидробензизоксазолонов **5a–г** использовали циклоконденсацию 2-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-ацетил]циклогексан-1,3-дионов **3a–г** с гидроксиламином. При обработке трикетонов **3a–г** эквимольной смесью гидроксилamina солянокислого и едкого натра в течение 8 ч при комнатной температуре в этаноле выделяли целевые бензизоксазолонны **5a–г** с выходом 61–81%.

Структура и состав синтезированных соединений **3a–г**, **4a–з**, **5a–г** подтверждена методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H трикетонов **3a–г** наряду с сигналами атомов водорода CH_2 , CH_3 групп имеется сигнал протона у атома углерода триазольного цикла в виде синглета в диапазоне 7.29–7.81 м. д. и сигнал енольного протона в виде уширенного синглета в области слабого поля порядка 16.41–16.45 м. д., что указывает на енолизацию трикарбонильной системы и сильную водородную связь. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3a–г** в области 195.6–197.5 м. д. присутствуют сигналы атомов углерода карбонильных групп. Сигнал углерода карбонильной группы цикла проявляется в области 195.6–195.8 м. д. (C^1), сигнал углерода енолизированной карбонильной группы – в области 195.6–196.7 м. д. (C^3) и сигнал углерода карбонильной группы ацильной цепи $\text{C}^{1'}$ – в области 196.6–197.5 м. д. ($\text{C}^{1'}$). Результаты согласуются

с данными, полученными ранее для родственных трикетонных систем [23, 24]. Для дополнительного подтверждения структуры синтезированных трикетонов **3a–г** записаны двумерные спектры ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{15}N для 2-[2-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-диона **3a** (схема 2).

Так, в спектрах НМВС *экзо*-циклическая карбонильная группа имеет кросс-пик с метиленовыми протонами, расположенными вне цикла, ядро C^3 енолизированной карбонильной группы взаимодействует с гидроксильным протоном и протонами при C^4 , а ядро $\text{C}^{1'}$, в свою очередь, дает сигнал с протонами при атоме C^6 . Можно сделать вывод о том, что енолизация наблюдается для карбонильной группы, находящейся в циклической части молекулы, т. е. трикетон **3a** находится в форме **Б**. Отнесение сигналов ядер азота триазольного цикла базируется на наблюдении взаимодействия ядра $\text{N}^{3''}$ (351.0 м. д.) с *орто*-протонами ароматического кольца, ядра $\text{N}^{1''}$ (239.6 м. д.) и $\text{N}^{2''}$ (368.6 м. д.) дают кросс-пики с протонами CH_2 -группы и протоном при атоме $\text{C}^{5''}$, интересно то, что ядро $\text{N}^{3''}$ не дает кросс-пика с протоном при атоме $\text{C}^{5''}$. Установление различий между ядрами $\text{N}^{1''}$ и $\text{N}^{2''}$ основано на величине химического сдвига: ядро азота при двойной связи расположено в более слабом поле.

Сигнал протона триазольного фрагмента индазолонов **4a–з** и бензизоксазолонов **5a–г** в спектрах ЯМР ^1H проявляется в виде синглета в области 7.57–8.18 м. д., а сигнал протонов метиленовой группы при атоме $\text{C}^{1'}$ – в области 5.75–5.89 м. д.

В спектрах ЯМР ^{13}C индазолонов **4а–з** сигнал атома углерода карбонильной группы (C^4) и сигналы атомов углерода C–N ($\text{C}^{7\text{a}}$) и C=N (C^3) групп наблюдаются в диапазонах 193.2–194.0, 149.7–150.7 и 147.8–148.4 м. д. соответственно, а в спектрах ЯМР ^{13}C бензизоксазолонов **5а–г** регистрируются сигналы при 192.2–193.0 (C^4), 181.8–182.4 ($\text{C}^{7\text{a}}$) и 155.0–155.3 м. д. (C^3). В соответствии с полученными спектроскопическими данными, циклоконденсация 2-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов **3а–г** с фенилгидразинами или гидроксиламином протекала по наиболее электрофильной *экзо*-циклической карбонильной группе, как установлено и для других циклических β -трикетонов [25–28].

Цитотоксическая активность триазолсодержащих тетрагидроиндазолонов **4в**, **4г** и 6,7-дигидробензизоксазолонов **5б**, **5в** была оценена *in vitro* в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 и карциномы гортани человека Hep2 с помощью флуоресцентной микроскопии на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, Великобритания).

Исследуемые соединения не проявили выраженной цитотоксической активности по отношению к опухолевым клеткам человека HepG2, MCF-7 и Hep2 в диапазоне концентраций 1–100 мкМ. ($\text{IC}_{50} > 100$ мкМ.). Незначительная гибель клеток (13% клеток в состоянии апоптоза и 7% мертвых клеток) наблюдалась при воздействии соединения **4в** на клетки MCF-7. Соединения **4в**, **4г**, **5б**, **5в** проявили умеренные цитостатические свойства (уменьшение скорости деления клеток и как следствие уменьшение общего количества клеток по сравнению с контролем) при концентрациях 25, 50 и 100 мкМ. (рис. 1).

Таким образом, осуществлен синтез ранее неизвестных триазолсодержащих 1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индазол-4-онов и 6,7-дигидробензо[*d*]-изоксазол-4(5*H*)-онов исходя из 2-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дионов. Строение и состав полученных соединений подтверждены спектральными методами. Результаты биоиспытаний показали перспективность дальнейшего поиска в данном ряду гетероциклов соединений с цитостатической активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{15}N получали на спектрометре AVANCE 500 фирмы Брукер-Биоспин с рабочими частотами 500.13, 470.59, 125.77, 50.70 МГц для ядер ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{15}N соответственно с использованием 5 мм датчика (BBO) с Z-градиентом. Спектры регистрировали при температуре образца 293 К для растворов в CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C использовали остаточный сигнал растворителя, для спектров ЯМР ^{15}N – сигнал нитрометана. В качестве внешнего стандарта для спектров ЯМР ^{19}F использовали сигнал α,α,α -трифтортолуола. Корреляционные спектры (HSQC, COSY, HMBC, NOESY) регистрировали и обрабатывали с использованием стандартного программного обеспечения фирмы «Bruker Biospin». Температуры плавления определяли на блоке Boetius. Элементный анализ выполняли на CHNS-O анализаторе Eurovector EA3000. Протекание реакций и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (этилацетат–петролейный эфир). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (70–230 меш) элюированием смесью этилацетат–петролейный эфир.

Триазолилуксусные кислоты 2а, б. К раствору 17.1 ммоль (1.97 г) метил-2-азидоацетата в смеси 50 мл *трет*-бутанола и 50 мл воды прибавляли 18.9 ммоль (1.92 г) фенилацетилена [или 18.9 ммоль (1.82 г) гепт-1-ина] и далее 23.6 ммоль (0.64 г) пентагидрата сульфата меди (0.64 г) и 23.6 ммоль (1.5 г) порошка меди. Реакционную смесь перемешивали 20 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении до половины изначального объема и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фракцию сушили безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли. Колоночной хроматографией остатка выделяли метиловый эфир 2-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты или 2-(4-пентил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты в виде масла с выходом 93 и 85% соответственно.

К раствору 16.0 ммоль полученного метилового эфира 2-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты или 2-(4-пентил-1*H*-1,2,3-триазолил)уксусной кислоты в смеси 50 мл метанола и 50 мл

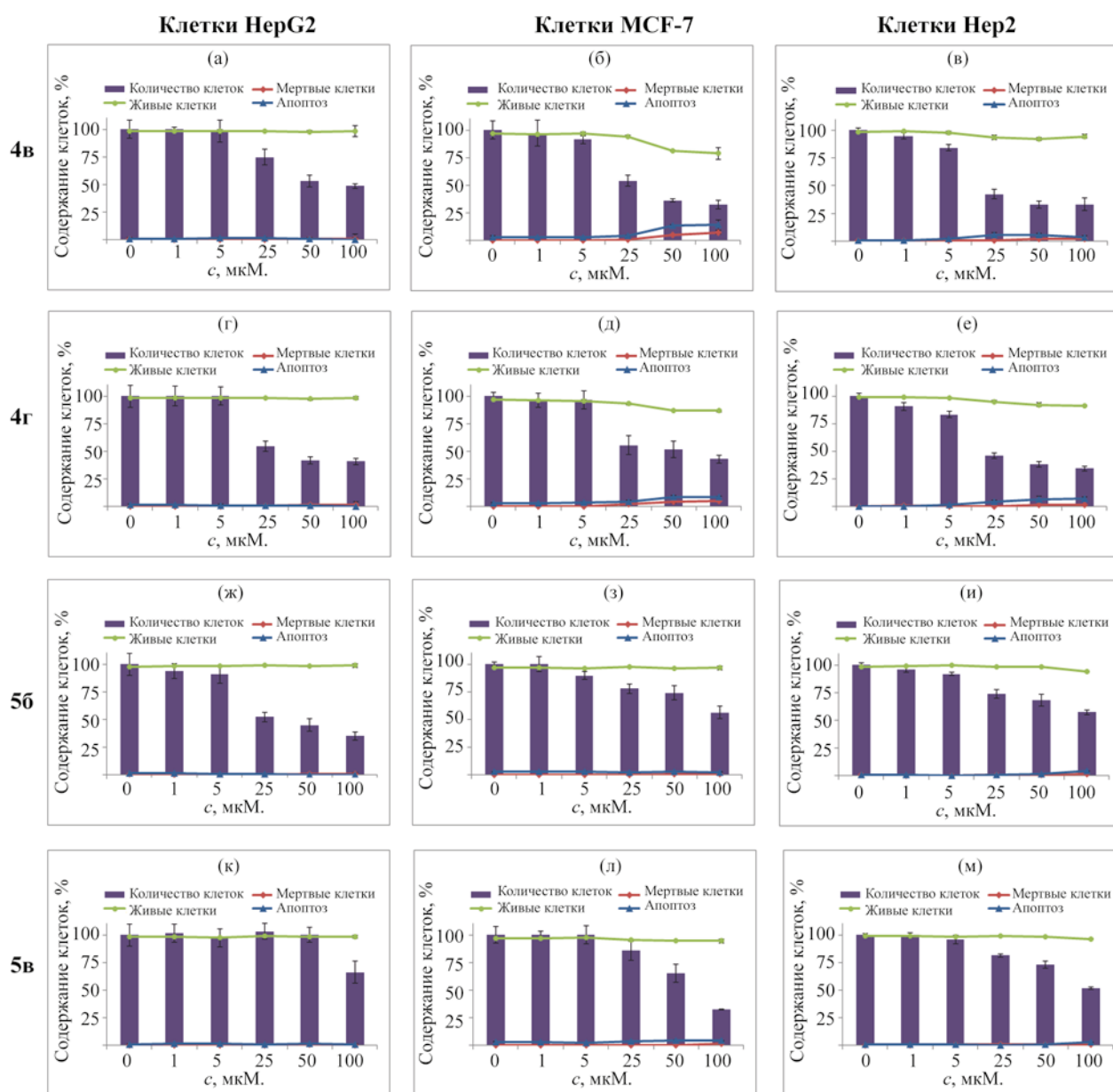


Рис. 1. Цитотоксический эффект соединений **4в** (а, б, в), **4г** (г, д, е), **5б** (ж, з, и), **5в** (к, л, м) по отношению к клеточным линиям H9G2, MCF-7 и H9r2 после 48 ч воздействия (данные трех независимых экспериментов).

воды прибавляли 16 ммоль (6.4 г) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали 24 ч, метанол удаляли, остаток подкисляли 20% соляной кислотой до pH 1. Для выделения триазилилуксусной кислоты **2а** выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе, получая 2-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)уксус-

ную кислоту **2а** с выходом 93% в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 198–200°C). Для выделения триазилилуксусной кислоты **2б** выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе, получая 1.99 г (63%) кислоты **2б**. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенную органическую фракцию сушили

безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя дополнительно получали 0.98 г (31%) кислоты **26**. Суммарный выход 2-(4-пентил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты (**26**) составил 2.97 г (94%) в виде бесцветных кристаллов (т. пл. 124–125°C). Физико-химические характеристики триазолилукусных кислот **2а**, **б** совпадают с литературными данными [29, 30].

2-[(1Н-1,2,3-Триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дионы **3а–г** синтезированы по аналогии с методикой [23].

2-[2-(4-Фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]-циклогексан-1,3-дион (3а) получен исходя из циклогексан-1,3-диона **1а** и 2-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты **2а**. Выход 80%, бесцветные кристаллы, т. пл. 139–142°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.07 квинтет (2Н, CH_2 , J 6.5), 2.56 т (2Н, CH_2 , J 6.6), 2.75 т (2Н, CH_2 , J 6.4), 5.88 с (2Н, CH_2), 7.31–7.36 м (1Н, H_{Ar}), 7.40–7.45 м (2Н, H_{Ar}), 7.80 с (1Н), 7.83–7.88 м (2Н, H_{Ar}), 16.42 уш. с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 19.2, 31.9, 38.1, 58.0, 112.4, 121.8, 125.9, 128.3, 128.9, 130.7, 148.0, 195.8 (C^1), 196.7 (C^3), 197.0 (C^1). Найдено, %: С 64.72; Н 5.13; N 14.18. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.64; Н 5.09; N 14.13.

5,5-Диметил-2-[2-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3б) получен исходя из 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **1б** и 2-(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты **2а**. Выход 77%, бесцветные кристаллы, т. пл. 136–138°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.13 с (6Н, 2CH_3), 2.42 с (2Н, CH_2), 2.61 с (2Н, CH_2), 5.89 с (2Н, CH_2), 7.31–7.36 м (1Н, H_{Ar}), 7.40–7.45 м (2Н, H_{Ar}), 7.81 с (1Н), 7.83–7.88 м (2Н, H_{Ar}), 16.41 уш. с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.3, 31.3, 45.4, 51.9, 57.9, 111.4, 121.8, 126.0, 128.3, 129.0, 130.7, 148.1, 195.6 (C^1 , C^3), 196.6 (C^1). Найдено, %: С 66.53; Н 5.94; N 12.96. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.45; Н 5.89; N 12.91.

2-[2-(4-Пентил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]-циклогексан-1,3-дион (3в) получен исходя из циклогексан-1,3-диона **1а** и 2-(4-пентил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты **2б**. Выход 75%, бесцветные кристаллы, т. пл. 68–71°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.85–0.91 м (3Н, CH_3), 1.28–1.39 м (4Н, CH_2), 1.63–1.74 м

(2Н, CH_2), 2.04 квинтет (2Н, CH_2 , J 6.5), 2.53 т (2Н, CH_2 , J 6.6), 2.73 т (4Н, CH_2 , J 7.7), 5.78 с (2Н, CH_2), 7.29 с (1Н), 16.45 уш. с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.1, 19.2, 22.5, 25.8, 29.2, 31.6, 31.9, 38.1, 57.8, 112.4, 122.7, 148.7, 195.7 (C^1), 196.6 (C^3), 197.5 (C^1). Найдено, %: С 61.92; Н 7.31; N 14.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 61.84; Н 7.27; N 14.47.

5,5-Диметил-2-[2-(4-пентил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)ацетил]циклогексан-1,3-дион (3г) получен исходя из 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **1б** и 2-(4-пентил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)уксусной кислоты **2б**. Выход 75%, бесцветные кристаллы, т. пл. 115–116°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.85–0.93 м (3Н, CH_3), 1.11 с (6Н, CH_3), 1.28–1.40 м (4Н, CH_2), 1.68 квинтет (2Н, CH_2 , J 7.5), 2.40 с (2Н, CH_2), 2.58 с (2Н, CH_2), 2.74 т (2Н, CH_2 , J 7.7), 5.79 с (2Н, CH_2), 7.30 с (1Н), 16.43 уш. с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.1, 22.5, 25.8, 28.3, 29.2, 31.3, 31.6, 45.4, 51.9, 57.7, 111.3, 122.7, 148.7, 195.6 (C^1 , C^3), 197.0 (C^1). Найдено, %: С 63.85; Н 7.86; N 13.10. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.93; Н 7.89; N 13.16.

Триазолсодержащие 1,5,6,7-тетрагидро-4Н-индазол-4-оны 4а–з. К раствору 37 ммоль 2-(триазолилацетил)циклогексан-1,3-диона **3а–г** в 15 мл этанола прибавляли 37 ммоль (0.05 г) гидрохлорида фенилгидразина [или 37 ммоль (0.06 г) гидрохлорида 4-фторфенилгидразина] и 37 ммоль (0.02 г) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем добавляли 12.3 ммоль (0.017 г) гидрохлорида фенилгидразина и 12.3 ммоль (0.01 г) гидроксида натрия [или 18.5 ммоль (0.03 г) гидрохлорида 4-фторфенилгидразина и 18.5 ммоль (0.01 г) гидроксида натрия] и реакционную смесь перемешивали 24 ч. Этиловый спирт удаляли, остаток растворяли в 60 мл хлороформа, промывали разбавленной 1:10 соляной кислотой (3×15 мл), водой (2×15 мл), сушили безводным сульфатом натрия. Хлороформ удаляли и колоночной хроматографией остатка выделяли индазолы **4а–з** с выходом 71–87%.

1-Фенил-3-[(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-метил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-индазол-4-он (4а). Выход 79%, бесцветные кристаллы, т. пл. 146–147°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.13–2.21 м (2Н, CH_2), 2.54–2.59 м (2Н, CH_2), 2.96

т (2H, CH₂, J 6.1), 5.89 с (2H, CH₂), 7.27–7.32 м (1H, H_{Ar}), 7.35–7.45 м (3H, H_{Ar}), 7.46–7.52 м (4H, H_{Ar}), 7.80–7.86 м (2H, H_{Ar}), 8.18 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 23.5, 23.7, 38.2, 46.5, 117.6, 121.0, 123.9, 125.9, 128.0, 128.7, 128.8, 129.6, 131.0, 138.3, 146.2, 147.8, 150.7, 194.0. Найдено, %: С 71.45; Н 5.13; N 18.90. C₂₂H₁₉N₅O. Вычислено, %: С 71.53; Н 5.18; N 18.96.

1-(4-Фторфенил)-3-[(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (4б). Выход 71%, бесцветные кристаллы, т. пл. 161–162°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.13–2.23 м (2H, CH₂), 2.52–2.60 м (2H, CH₂), 2.92 т (2H, CH₂, J 6.2), 5.87 с (2H, CH₂), 7.15–7.22 м (2H, H_{Ar}), 7.27–7.33 м (1H, H_{Ar}), 7.35–7.42 м (2H, H_{Ar}), 7.43–7.50 м (2H, H_{Ar}), 7.80–7.85 м (2H, H_{Ar}), 8.17 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д. (J , Гц): 23.4, 23.7, 38.2, 46.5, 116.6 д (² J_{CF} 23.0), 117.6, 121.0, 125.8 д (³ J_{CF} 8.8), 125.9, 128.1, 128.9, 131.0, 134.5 д (⁴ J_{CF} 2.5), 146.3, 147.8, 150.7, 162.4 д (¹ J_{CF} 249.4), 193.9. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –111.87÷–111.96 м (1F). Найдено, %: С 68.30; Н 4.72; N 18.14. C₂₂H₁₈FN₅O. Вычислено, %: С 68.21; Н 4.68; N 18.08.

6,6-Диметил-1-фенил-3-[(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (4в). Выход 82%, бесцветные кристаллы, т. пл. 71–74°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.10 с (6H, CH₃), 2.44 с (2H, CH₂), 2.81 с (2H, CH₂), 5.89 с (2H, CH₂), 7.27–7.31 м (1H, H_{Ar}), 7.35–7.40 м (2H, H_{Ar}), 7.40–7.45 м (1H, H_{Ar}), 7.45–7.52 м (4H, H_{Ar}), 7.80–7.85 м (2H, H_{Ar}), 8.16 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 28.5, 36.2, 37.2, 46.5, 52.3, 116.6, 120.9, 124.0, 125.9, 128.0, 128.7, 128.8, 129.6, 131.0, 138.3, 146.0, 147.8, 149.9, 193.4. Найдено, %: С 72.62; Н 5.88; N 17.70. C₂₄H₂₃N₅O. Вычислено, %: С 72.52; Н 5.83; N 17.62.

6,6-Диметил-1-(4-фторфенил)-3-[(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (4г). Выход 87%, бесцветные кристаллы, т. пл. 84–87°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.10 с (6H, CH₃), 2.42 с (2H, CH₂), 2.76 с (2H, CH₂), 5.86 с (2H, CH₂), 7.14–7.21 м (2H, H_{Ar}), 7.24–7.31 м (1H, H_{Ar}), 7.34–7.41 м (2H, H_{Ar}), 7.41–7.48 м (2H, H_{Ar}), 7.78–7.84 м (2H, H_{Ar}), 8.14 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д. (J , Гц): 28.5, 36.1, 37.0, 46.4, 52.2, 116.5, 116.5 д (² J_{CF} 22.9), 120.9, 125.8 (³ J_{CF} 8.8), 125.9, 128.1, 128.8, 130.9,

134.4 д (⁴ J_{CF} 2.5), 146.0, 147.8, 149.9, 162.3 д (¹ J_{CF} 249.6), 193.3. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –111.84÷–111.94 м (1F). Найдено, %: С 69.30; Н 5.31; N 16.81. C₂₄H₂₂FN₅O. Вычислено, %: С 69.38; Н 5.34; N 16.86.

3-[(4-Пентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (4д). Выход 75%, бесцветные кристаллы, т. пл. 44–46°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 0.82–0.89 м (3H, CH₃), 1.25–1.35 м (4H, CH₂), 1.63 квинтет (2H, CH₂, J 7.6), 2.16 квинтет (2H, CH₂, J 6.3), 2.50–2.57 м (2H, CH₂), 2.66 т (2H, CH₂, J 7.7), 2.95 т (2H, CH₂, J 6.1), 5.78 с (2H, CH₂), 7.37–7.43 м (1H, H_{Ar}), 7.43–7.50 м (4H, H_{Ar}), 7.64 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.1, 22.5, 23.5, 23.7, 25.7, 29.2, 31.5, 38.2, 46.3, 117.5, 121.9, 123.8, 128.6, 129.5, 138.3, 146.4, 148.3, 150.6, 193.9. Найдено, %: С 69.49; Н 6.97; N 19.35. C₂₁H₂₅N₅O. Вычислено, %: С 69.40; Н 6.93; N 19.27.

3-[(4-Пентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (4е). Выход 68%, бесцветные кристаллы, т. пл. 42–45°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 0.82–0.90 м (3H, CH₃), 1.25–1.35 м (4H, CH₂), 1.63 квинтет (2H, CH₂, J 7.3), 2.16 квинтет (2H, CH₂, J 6.2), 2.53 т (2H, CH₂, J 6.4), 2.66 т (2H, CH₂, J 7.8), 2.91 т (2H, CH₂, J 6.2), 5.77 с (2H, CH₂), 7.11–7.20 м (2H, H_{Ar}), 7.40–7.48 м (2H, H_{Ar}), 7.64 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д. (J , Гц): 14.1, 22.5, 23.3, 23.6, 25.8, 29.2, 31.5, 38.1, 46.2, 116.5 д (² J_{CF} 23.2), 117.5, 121.9, 125.8 д (³ J_{CF} 8.8), 134.5 д (⁴ J_{CF} 2.5), 146.5, 148.4, 150.6, 162.3 д (¹ J_{CF} 249.4), 193.8. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ_F, м. д.: –112.00÷–112.10 м (1F). Найдено, %: С 66.21; Н 6.39; N 18.44. C₂₁H₂₄FN₅O. Вычислено, %: С 66.12; Н 6.34; N 18.36.

6,6-Диметил-3-[(4-пентил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (4ж). Выход 72%, бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 0.82–0.90 м (3H, CH₃), 1.09 с (6H, CH₃), 1.25–1.35 м (4H, CH₂), 1.63 квинтет (2H, CH₂, J 7.3), 2.42 с (2H, CH₂), 2.67 т (2H, CH₂, J 7.7), 2.80 с (2H, CH₂), 5.79 с (2H, CH₂), 7.38–7.44 м (1H, H_{Ar}), 7.44–7.52 м (4H, H_{Ar}), 7.63 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.1, 22.5, 25.8, 28.5, 29.2, 31.5, 36.1, 37.2, 46.3, 52.3, 116.5, 121.8, 123.9, 128.6, 129.5, 138.3, 146.2, 148.4, 149.7, 193.3. Найдено, %: С 70.47; Н

7.42; N 17.80. $C_{23}H_{29}N_5O$. Вычислено, %: C 70.56; H 7.47; N 17.89.

6,6-Диметил-3-[(4-пентил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-индазол-4-он (4з). Выход 84%, бесцветные кристаллы, т. пл. 87–88°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.80–0.90 м (3Н, CH_3), 1.09 с (6Н, CH_3), 1.24–1.35 м (4Н, CH_2), 1.62 квинтет (2Н, CH_2 , J 7.3), 2.41 с (2Н, CH_2), 2.66 т (2Н, CH_2 , J 7.7), 2.75 с (2Н, CH_2), 5.77 с (2Н, CH_2), 7.12–7.20 м (2Н, H_{Ar}), 7.39–7.47 м (2Н, H_{Ar}), 7.62 с (1Н). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д. (J , Гц): 14.1, 22.5, 25.7, 28.4, 29.2, 31.5, 36.1, 37.1, 46.2, 52.2, 116.5, 116.5 д ($^2J_{CF}$ 23.2), 121.8, 125.8 д ($^3J_{CF}$ 8.8), 134.4 д ($^4J_{CF}$ 2.5), 146.3, 148.4, 149.8, 162.3 д ($^1J_{CF}$ 249.4), 193.2. Спектр ^{19}F ЯМР: –111.91 ÷ –112.10 м (1F). Найдено, %: C 67.38; H 6.82; N 17.03. $C_{23}H_{28}FN_5O$. Вычислено, %: C 67.46; H 6.89; N 17.10.

Триазолсодержащие 6,7-дигидробензо[d]-изоксазол-4(5Н)-оны 5а, в. К раствору 54 ммоль (0.16 г) 2-(триазиолацетил)циклогексан-1,3-диона **3а, в** в 15 мл этанола прибавляли 54 ммоль (0.04 г) гидроксилamina солянокислого и 54 ммоль (0.02 г) гидроксида натрия. Реакционную смесь кипятили 8 ч, этиловый спирт удаляли. Колоночной хроматографией остатка выделяли 6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5Н)-оны **5а, в** с выходом 81 и 61% соответственно.

3-[(4-Фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5Н)-он (5а). Выход 81%, бесцветные кристаллы, т. пл. 107–109°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.24 квинтет (2Н, CH_2 , J 6.3), 2.49–2.57 м (2Н, CH_2), 3.02 т (2Н, CH_2 , J 6.3), 5.84 с (2Н, CH_2), 7.29–7.34 м (1Н, H_{Ar}), 7.37–7.43 м (2Н, H_{Ar}), 7.79–7.85 м (2Н, H_{Ar}), 8.11 с (1Н). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 22.3, 23.1, 37.8, 44.3, 114.4, 121.1, 125.9, 128.3, 128.9, 130.6, 148.1, 155.1, 182.4, 193.0. Найдено, %: C 65.21; H 4.73; N 18.97. $C_{16}H_{14}N_4O_2$. Вычислено, %: C 65.30; H 4.79; N 19.04.

3-[(4-Пентил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5Н)-он (5в). Выход 61%, бесцветные кристаллы, т. пл. 69–70°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.80–0.92 м (3Н, CH_3), 1.25–1.37 м (4Н, CH_2), 1.59–1.69 м (2Н, CH_2), 2.24 квинтет (2Н, CH_2 , J 6.4), 2.50–2.55 м (2Н, CH_2), 2.64–2.71 м (2Н, CH_2), 3.01 т (2Н, CH_2 , J

6.3), 5.75 с (2Н, CH_2), 7.58 с (1Н). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 22.4, 22.5, 23.1, 25.7, 29.1, 31.5, 37.8, 44.1, 114.4, 122.0, 148.8, 155.3, 182.3, 192.8. Найдено, %: C 62.40; H 6.93; N 19.38. $C_{15}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: C 62.48; H 6.99; N 19.43.

Триазолсодержащие 6,7-дигидробензо[d]-изоксазол-4(5Н)-оны 5б, г. К раствору 37 ммоль (0.12 г) 5,5-диметил-2-(триазиолацетил)циклогексан-1,3-диона **3б, г** в 15 мл этанола прибавляли 37 ммоль (0.03 г) гидроксилamina солянокислого и 37 ммоль (0.02 г) гидроксида натрия. Реакционную смесь кипятили 8 ч, выдерживали при комнатной температуре 16 ч, прибавляли дополнительно 37 ммоль (0.03 г) гидроксилamina солянокислого и 37 ммоль (0.02 г) гидроксида натрия и кипятили полученную реакционную смесь 8 ч. После удаления растворителя целевые 6,7-дигидробензо[d]-изоксазол-4(5Н)-оны **5б, г** выделяли методом колоночной хроматографии с выходом 71 и 67% соответственно.

6,6-Диметил-3-[(4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5Н)-он (5б). Выход 71%, бесцветные кристаллы, т. пл. 156–157°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.15 с (6Н, CH_3), 2.42 с (2Н, CH_2), 2.87 с (2Н, CH_2), 5.85 с (2Н, CH_2), 7.28–7.34 м (1Н, H_{Ar}), 7.36–7.43 м (2Н, H_{Ar}), 7.78–7.84 м (2Н, H_{Ar}), 8.10 с (1Н). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 28.5, 36.0, 36.8, 44.4, 52.2, 113.4, 121.0, 126.0, 128.3, 128.9, 130.6, 148.1, 155.0, 181.9, 192.3. Найдено, %: C 67.15; H 5.68; N 17.44. $C_{18}H_{18}N_4O_2$. Вычислено, %: C 67.07; H 5.63; N 17.38.

5,5-Диметил-3-[(4-пентил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-6,7-дигидробензо[d]изоксазол-4(5Н)-он (5г). Выход 67%, бесцветные кристаллы, т. пл. 37–40°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.84–0.90 м (3Н, CH_3), 1.15 с (6Н, CH_3), 1.26–1.36 м (4Н, CH_2), 1.58–1.69 м (2Н, CH_2), 2.41 с (2Н, CH_2), 2.65–2.71 м (2Н, CH_2), 2.86 с (2Н, CH_2), 5.76 с (2Н, CH_2), 7.57 с (1Н). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.1, 22.5, 25.7, 28.5, 29.2, 31.5, 36.0, 36.8, 44.2, 52.3, 113.3, 121.9, 148.8, 155.2, 181.8, 192.2. Найдено, %: C 64.42; H 7.60; N 17.64. $C_{17}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, %: C 64.53; H 7.65; N 17.71.

Исследования цитотоксической активности проводили на трех клеточных линиях: HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека), MCF-7

(аденокарцинома молочной железы человека) и Нер2 (карцинома гортани человека), которые были приобретены в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор». Жизнеспособность клеток оценивалась методом двойного окрашивания флуоресцентными красителями Hoechst 33342 и пропидиййодидом (PI) по стандартной методике. Клетки высевали на 96 луночные планшеты и культивировали в среде IMDM в CO₂ инкубаторе при 37°C. Через 24 ч прибавляли соединения, растворенные в ДМСО, в диапазоне концентраций 1–100 мкМ. и инкубировали 48 ч. Клетки окрашивали флуоресцентными красителями – Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) и пропидиййодидом (Invitrogen) – в течение 30 мин при 37°C. Съемку проводили на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, Великобритания) в автоматическом режиме не менее 4 полей на лунку. Полученные изображения анализировали с помощью программы In Cell Investigator для определения живых, мертвых и апоптотических клеток во всей популяции. Результат представлен в виде процентного содержания клеток из трех независимых экспериментов ± стандартное отклонение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хлебникова Татьяна Степановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-6534>

Зинович Вероника Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2431-3752>

Пивень Юрий Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3640-0981>

Барановский Александр Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3463-4936>

Лахвич Федор Адамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7782-496X>

Голубева Юлия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-5357>

Лидер Елизавета Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4363-6829>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского Республиканского фонда фундаментальных исследований (проект X20P-226) и Российского фонда фундаментальных исследова-

ний (проект 20-53-00039-Bel_a) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Протеомный анализ» при поддержке Министерства образования и науки России (соглашение № 075-15-2021-691).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S00444460X23020063 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar S., Khokra S.L., Yadav A. // *Future J. Pharm. Sci.* 2021. Vol. 7. P. 106. doi 10.1186/s43094-021-00241-3
2. Kumar S., Sharma B., Mehra V., Kumar V. // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 212. P. 113069. doi 10.1016/j.ejmech.2020.113069
3. Dheer D., Behera C., Singh D., Abdullaha M., Chashoo G., Sandip B., Bharate S.B., Gupta P.N., Shankar R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 207. P. 112813. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112813
4. Zhang S., Xu Z., Gao C., Ren Q.-C., Chang L., Lv Z.-S., Shun Feng L.-S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 138. P. 501. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.051
5. Uppulapu S.K., Alam M.J., Kumar S., Banerjee S.K. // *Curr. Topics Med. Chem.* 2022. Vol. 22. N 14. P. 1177. doi 10.2174/1568026621666211214151534
6. Pal D., Sahu P. // *Curr. Topics Med. Chem.* 2022. Vol. 22. N 14. P. 1136. doi 10.2174/1568026622666220225152443
7. Shang C., Hou Y., Meng T., Shi M., Cui G. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. N 5. P. 363. doi 10.2174/156802662099201124154231
8. Lee J.C., Hong K.H., Becker A., Tash J.S., Schönbrunn E., Georg G.I. // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 214. P. 113232. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113232
9. Popova G., Ladds M.J.G.W., Johansson L., Saleh A., Larsson J., Sandberg L., Sahlberg S.H., Qian W., Gullberg H., Garg N., Gustavsson A.-L., Haraldsson M., Lane D., Yngve U., Lain S. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N. 8. P. 3915. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01658
10. Rakesh K.P., Shantharam C.S., Sridhara M.B., Manukumar H.M., Qin H.-L. // *Med. Chem. Commun.* 2017. Vol. 8. N. 11. P. 2023. doi 10.1039/c7md00449d
11. Piven Yu.A., Scherbakov A.M., Yastrebova M.A., Sorokin D.V., Shchegolev Yu.Yu., Matous A.E., Zinovich V.G., Khlebnicova T.S., Lakhvich F.A. // *Org.*

- Biomol. Chem. 2021. Vol. 19. N 47. P. 10432. doi 10.1039/d1ob01614h
12. Piven Yu.A., Yastrebova M.A., Khamidullina A.I., Scherbakov A.M., Tatarskiy V.V., Rusanova Ju.A., Baranovsky A.V., Zinovich V.G., Khlebnicova T.S., Lakhvich F.A. // Bioorg. Med. Chem. 2022. Vol. 53. P. 16521. doi 10.1016/j.bmc.2021.116521
13. Matin M.M., Matin P., Rahman Md.R., Hadda T.B., Almalki F.A., Mahmud S., Ghoneim M.M., Alruwaily M., Alshehri S. // Front. Mol. Biosci. 2022. Vol. 9. P. 864286. doi 10.3389/fmolb.2022.864286
14. Cao Ya., Luo C., Yang P., Li P., Wu C. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. N. 3. P. 501. doi 10.1007/s00044-020-02665-7
15. Uto Yo. // Expert Opin. Ther. Pat. 2015. Vol. 25. N 6. P. 643. doi 10.1517/13543776.2015.1027192
16. Gutierrez M., Guo R., Giaccone G., Liu S.V., Hao Z., Hilton C., Hinson Jr. J.M., Kris M.G., Orlemans E.O., Drilon A. // Lung Cancer. 2021. Vol. 162. N 12. P. 23. doi 10.1016/j.lungcan.2021.10.001
17. Bozorov K., Zhao J., Aisa H.A. // Bioorg. Med. Chem. 2019. Vol. 27. N 16. P. 3511. doi 10.1016/j.bmc.2019.07.005
18. Xu Z., Zhao S.-J., Liu Y. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 183. P. 111700. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111700
19. Raut S., Tidke A., Dhotre B., Arif P.M. // Mini Rev. Org. Chem. 2020. Vol. 17. N 4. P. 363. doi 10.2174/1570193X16666190430160324
20. Shastri R.A. // Chem. Sci. Transact. 2016. Vol. 5. N 1. P. 8. doi 10.7598/cst2016.1120
21. Reber K.P., Burdge H. // Org. Prep. Proc. Int. 2018. Vol. 50. N 1. P. 2. doi 10.1080/00304948.2018.1405332
22. Rubinov D.B., Rubinova I.L., Akhrem A.A. // Chem. Rev. 1999. Vol. 99. N 4. P. 1047. doi 10.1021/cr9600621
23. Хлебникова Т.С., Зинович В.Г., Пивень Ю.А., Барановский А.В., Лахвич Ф.А., Трифонов Р.Е. // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 8. С. 1159; Khlebnicova T.S., Zinovich V.G., Piven Yu.A., Baranovsky A.V., Lakhvich F.A., Trifonov R.E. // Rus. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 8. P. 1438. doi 10.1134/S1070363221080028
24. Кузьмина Н.Е., Мусеев С.В., Лутцева А.И. // ХФЖ. 2021. Т. 55. № 4. С. 60. Kuz'mina N.E., Moiseev S.V., Luttseva A.I. // Pharm. Chem. J. 2021. V. 55. N 4. P. 396. doi 10.1007/s11094-021-02434-9
25. Хлебникова Т.С., Зинович В.Г., Пивень Ю.А., Барановский А.В., Лахвич Ф.А., Трифонов Р.Е., Голубева Ю.А., Лидер Е.В. // ЖОХ. 2022. Т. 92. Вып. 3. С. 405; Khlebnicova T.S., Zinovich V.G., Piven Yu.A., Baranovsky A.V., Lakhvich F.A., Trifonov R.E., Golubeva Yu.A., Lider E.V. // Rus. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 3. P. 359. doi 10.1134/S1070363222030045
26. Хлебникова Т.С., Исакова В.Г., Барановский А.В., Лахвич Ф.А. // ЖОХ. 2008. Т. 78. Вып. 10. С. 1718; Khlebnikova T.S., Isakova V.G., Baranovskii A.V., Lakhvich F.A. // Rus. J. Gen. Chem. 2008. Vol. 78. N 10. P. 1954. doi: 10.1134/S1070363208100241
27. Хлебникова Т.С., Пивень Ю.А., Исакова В.Г., Барановский А.В., Лахвич Ф.А. // Химия гетероцикл. соед. 2017. Т. 53. № 11. С. 1254; Khlebnicova T.S., Piven' Yu.A., Isakova V.G., Baranovskii A.V., Lakhvich F.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N 11. P. 1254. doi 10.1007/s10593-018-2198-x
28. Khlebnicova T.S., Piven' Yu.A., Isakova V.G., Baranovskii A.V., Lakhvich F.A., Sorochinsky A.E., Gerus I.I. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 7. P. 1791. doi 10.1002/jhet.3218
29. Maisonia A., Serafin P., Traïkia M., Debiton E., Théry V., Aitken D.J., Lemoine P., Viossat B., Gautier A. // Eur. J. Inorg. Chem. 2008. N 2. P. 298. doi 10.1002/ejic.200700849
30. Sabbah M., Fontaine F., Grand L., Boukraa M., Efrit M.L., Doutheau A., Souleure L., Queneau Yv. // Bioorg. Med. Chem. 2012. Vol. 20. N 15. P. 4727. doi 10.1016/j.bmc.2012.06.007

1,2,3-Triazole-Containing 1,5,6,7-Tetrahydro-4*H*-indazol-4-ones and 6,7-Dihydrobenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ones: Synthesis and Biological Activity

T. S. Khlebnicova^{a,*}, V. G. Zinovich^a, Yu. A. Piven^a, A. V. Baranovsky^a, F. A. Lakhvich^a, R. E. Trifonov^b, Yu. A. Golubeva^{c,d}, L. S. Klyushova^d and E. V. Lider^c

^a Institute of Bioorganic chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220084 Belarus

^b St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

^c A. V. Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

^d Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, 630060 Russia

*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Received October 5, 2022; revised October 28, 2022; accepted October 30, 2022

Triazole-containing 1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indazol-4-ones and 6,7-dihydrobenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ones were synthesized by cyclocondensation of 2-[(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones with phenylhydrazine (4-fluorophenylhydrazine) or hydroxylamine, respectively. Structure and composition of the obtained compounds were confirmed by ¹H, ¹³C, ¹⁹F NMR spectroscopy methods and by data of elemental analysis. Cytotoxic and cytostatic activities of the series of obtained compounds were investigated *in vitro* against human hepatocellular carcinoma cells HepG2, mammary adenocarcinoma cells MCF-7 and laryngeal cancer cells Hep2.

Keywords: 1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indazol-4-ones, 6,7-dihydrobenzo[*d*]isoxazol-4(5*H*)-ones, 1,2,3-triazoles, 2-[(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetyl]cyclohexane-1,3-diones, cytotoxic activity, cytostatic activity