

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕТРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ 1,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-4H-ИНДАЗОЛ-4-ОНОВ

© 2022 г. Т. С. Хлебникова^{a,*}, В. Г. Зинович^a, Ю. А. Пивень^a, А. В. Барановский^a,
Ф. А. Лахвич^a, Р. Е. Трифионов^b, Ю. А. Голубева^{c,d}, Е. В. Лидер^c

^a Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академика Купревича 5/2, Минск, 220141 Беларусь

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

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

^d Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики – структурное подразделение
Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины,
Новосибирск, 630060, Россия
*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Поступило в Редакцию 22 декабря 2021 г.
После доработки 14 января 2022 г.
Принято к печати 16 января 2022 г.

Конденсацией 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов с фенилгидразином или 4-фторфенилгидразином в среде этанола при комнатной температуре синтезированы тетразолсодержащие 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-оны. Строение синтезированных соединений подтверждено методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F. Изучена цитотоксическая активность ряда полученных соединений *in vitro* в отношении клеток карциномы гортани человека Нер2.

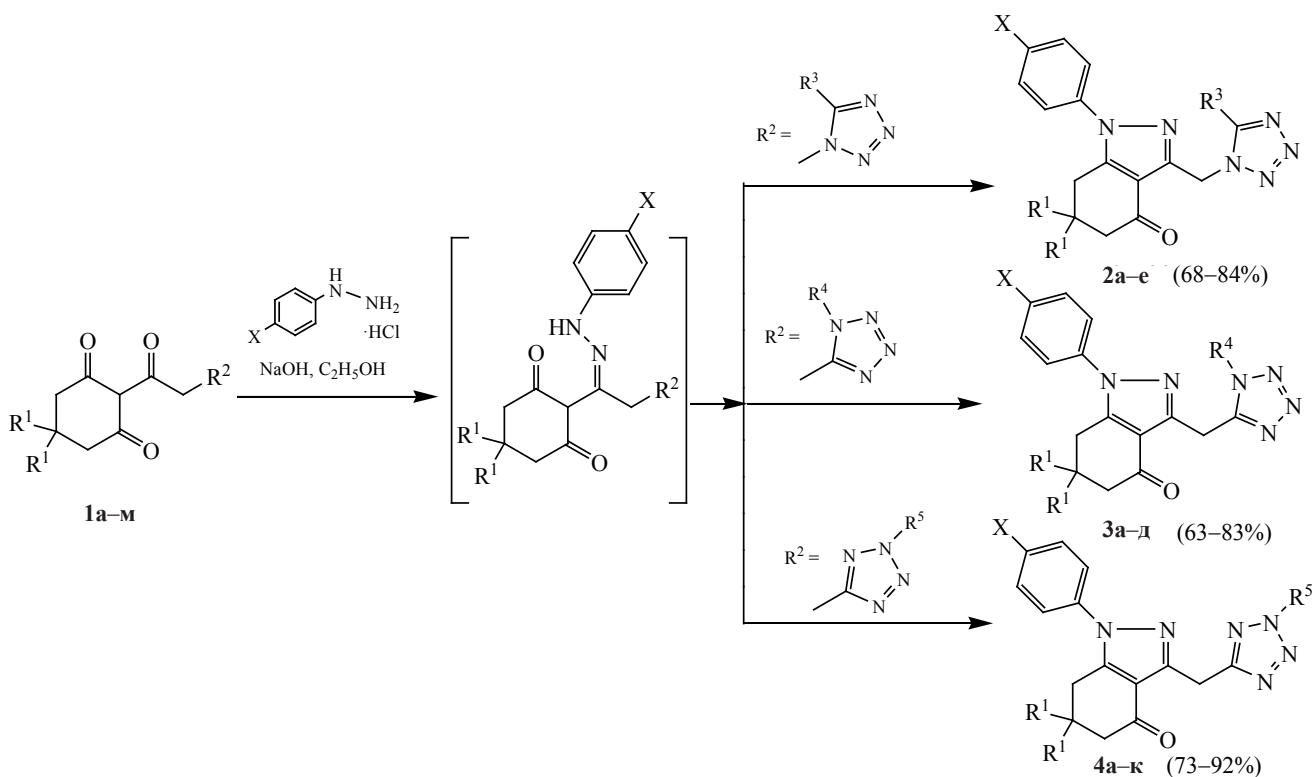
Ключевые слова: 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-оны, тетразолы, 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионы, цитотоксическая активность, Нер2

DOI: 10.31857/S0044460X22030040

В арсенале современных лекарственных средств большой удельный вес занимают гетероциклические соединения, а среди наиболее продаваемых лекарств этой группы – препараты, содержащие эндоциклические атомы азота [1]. Многочисленные гетероциклические соединения, содержащие пиразольный цикл (как изолированный, так и конденсированный с другими моно- или полициклическими системами), используются в качестве базовой структуры для дизайна многих фармацевтических препаратов [2]. В последнее десятилетие существенно возрос интерес к химии производных индазола благодаря открытию ряда

терапевтических свойств указанных соединений, включая противоопухолевую активность [3, 4]. Тетрагидроиндазолы играют важную роль в медицинской химии и проявляют разнообразную биологическую активность, такую как противоопухолевая [5], анальгетическая [6], противовирусная [7], противотуберкулезная активность [8] и другие виды фармакологического действия [9, 10]. В настоящее время проводятся клинические испытания препарата SNX-5422 на основе производного тетрагидроиндазолонна для лечения рака легких [11]. На фармацевтическом рынке представлен ряд высокоэффективных лекарственных средств, актив-

Схема 1.



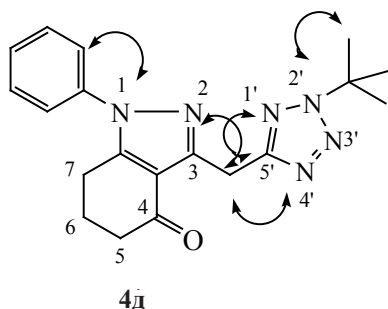
$R^1 = R^3 = H$ (**1a**); $R^1 = Me, R^3 = H$ (**1b**); $R^1 = R^3 = Me$ (**1c**); $R^1 = R^4 = Me$ (**1r**); $R^1 = Me, R^4 = Et$ (**1d**); $R^1 = Me, R^4 = CH_2C_6H_5$ (**1e**); $R^1 = R^5 = Me$ (**1ж**); $R^1 = H, R^5 = Et$ (**1з**); $R^1 = Me, R^5 = Et$ (**1и**); $R^1 = H, R^5 = t-Bu$ (**1к**); $R^1 = Me, R^5 = t-Bu$ (**1л**); $R^1 = Me, R^5 = CH_2C_6H_5$ (**1м**); $R^1 = R^3 = X = H$ (**2a**); $R^1 = R^3 = H, X = F$ (**2б**); $R^1 = CH_3, R^3 = X = H$ (**2в**); $R^1 = Me, R^3 = H, X = F$ (**2г**); $R^1 = R^3 = Me, X = H$ (**2д**); $R^1 = R^3 = Me, X = F$ (**2е**); $R^1 = R^4 = Me, X = H$ (**3a**); $R^1 = Me, R^4 = Et, X = H$ (**3б**); $R^1 = Me, R^4 = Et, X = F$ (**3в**); $R^1 = Me, R^4 = CH_2C_6H_5, X = H$ (**3г**); $R^1 = Me, R^4 = CH_2C_6H_5, X = F$ (**3д**); $R^1 = R^5 = Me, X = H$ (**4a**); $R^1 = X = H, R^5 = Et$ (**4б**); $R^1 = Me, R^5 = Et, X = H$ (**4в**); $R^1 = Me, R^5 = Et, X = F$ (**4г**); $R^1 = X = H, R^5 = t-Bu$ (**4д**); $R^1 = H, R^5 = t-Bu, X = F$ (**4е**); $R^1 = Me, R^5 = t-Bu, X = H$ (**4ж**); $R^1 = Me, R^5 = t-Bu, X = F$ (**4з**); $R^1 = Me, R^5 = CH_2C_6H_5, X = H$ (**4и**); $R^1 = Me, R^5 = CH_2C_6H_5, X = F$ (**4к**).

ные фармацевтические ингредиенты (субстанции) которых содержат тетразольный цикл [12, 13]. Различные изомерные формы тетразолов (NH-незамещенные, 1H-1-замещенные, 2H-2-замещенные тетразолы) успешно использовались в дизайне потенциальных противоопухолевых средств [14]. Таким образом, для расширения терапевтического действия и повышения их биологического потенциала представляется рациональным объединение данных гетероциклов в гибридную структуру. Тетразолсодержащие 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-оны в литературе не описаны.

Целью настоящей работы является синтез тетразолсодержащих 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-онов и оценка их цитотоксической активности.

В настоящее время интенсивно развиваются методы синтеза индазолов [15, 16]. Подход с использованием поликарбонильных строительных блоков представляется одним из наиболее перспективных для построения биологически активных гетероциклических соединений. К таким блок-синтонам относятся содержащие в боковой ацильной цепи тетразольный цикл 2-ацилциклогексан-1,3-дионы **1a-m**, синтез которых был недавно нами осуществлен.

Схема 2.



влен [17]. Химические превращения существующих в енольной форме β -трикетонов **1a–m** под действием N,N-динуклеофилов могут затрагивать как *экзо*-, так и *эндо*-циклические карбонильные группы.

Тетразолсодержащие 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-оны **2a–e**, **3a–d**, **4a–k** синтезированы конденсацией 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов **1a–m** с фенилгидразинами (схема 1).

Обработка трикетонов **1a–m** небольшим избытком эквимольной смеси гидрохлорида фенилгидразина или 4-фторфенилгидразина и гидроксида натрия в этаноле в течение 15 ч при комнатной температуре приводила к одному продукту реакции – тетрагидроиндазолону **2a–e**, **3a–d**, **4a–k**. Как и было показано ранее на примере других 2-ацилциклогексан-1,3-дионов [18, 19], конденсация 2-(тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионов **1a–m** с фенилгидразинами протекает по *экзо*-циклической карбонильной группе, связанной с тетразольным циклом, и приводит к образованию промежуточных гидразонов, последующая *in situ* внутримолекулярная циклизация которых дает целевые тетрагидроиндазолону **2a–e**, **3a–d**, **4a–k** с выходом 68–92%.

Строение и состав синтезированных соединений **2a–e**, **3a–d**, **4a–k** подтверждены методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2a–e**, **3a–d**, **4a–k** сигнал атома углерода карбонильной группы (C^4) и сигналы атомов углерода C–N (C^{7a}) и C=N (C^3) групп наблюдались в диапазоне 192.8–194.0, 149.3–152.8 и 144.7–149.9 м. д. соответственно, что согласуется с ли-

тературными данными для индазолонов [19]. В спектрах ЯМР ^{19}F фторсодержащих тетрагидроиндазолонов **2b**, **2g**, **2e**, **3b**, **3d**, **4g**, **4e**, **4z**, **4k** имеются сигналы атомов фтора в ароматическом кольце в диапазоне –111.40÷–112.97 м. д. Структура тетрагидроиндазолонов **2a–e**, **3a–d**, **4a–k** и положение заместителей в тетразольном цикле подтверждены методами двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии (HMBC ^{13}C – ^{15}N) на примере соединения **4d** (схема 2).

В данном случае наблюдались кросс-пики ядер азота $\text{N}^{1'}$ (302.2 м. д.) и $\text{N}^{4'}$ (330.7 м. д.) с протонами CH_2 -группы, а протоны *трет*-бутильной группы взаимодействовали только с ядром азота $\text{N}^{2'}$ (308.9 м. д.). Согласно литературным данным [20, 21], ядро азота $\text{N}^{4'}$ резонирует в более слабом поле. Поэтому сигнал при 330.7 м. д. соединения **4d** отнесен к этому ядру. Химический сдвиг ядер азота $\text{N}^{3'}$ методом HMBC установить не представлялось возможным из-за отсутствия вицинальных протонов относительно ядра азота $\text{N}^{3'}$. Дополнительным подтверждением правильности отнесения служило сравнение величины химического сдвига ядра углерода тетразольного цикла с литературными данными. В литературе отмечалось, что при наличии заместителя при атоме $\text{N}^{1'}$ сигнал ядер углерода $\text{C}^{5'}$ обнаруживается в диапазоне 151–154 м. д., а при атоме $\text{N}^{2'}$ – в более слабом поле при 161–165 м. д. Для соединения **4d** сигнал $\text{C}^{5'}$ проявлялся при 163.1 м. д., что подтверждает наличие *трет*-бутильного заместителя у атома $\text{N}^{2'}$. Ядра азота индазолонового цикла резонировали в соединении **4d** при 217.0 ($\text{N}^{1'}$, кросс-пик с *о*-протонами) и 308.2 м. д. ($\text{N}^{2'}$, кросс-пик с *экзо*- CH_2 -группой).

Цитотоксическая активность тетразолсодержащих тетрагидроиндазолонов **2b**, **2g**, **3d**, **4g**, **4e**, **4k** была оценена *in vitro* в отношении клеток карциномы гортани человека Hер2 с помощью флуоресцентной микроскопии на приборе IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, Великобритания). Значение IC_{50} для соединения **4k** рассчитывали, как концентрацию препарата, при которой гибель клеток составляет 50%.

Для соединений **2b**, **2g**, **3d**, **4g**, **4e** не наблюдалось гибели клеток в исследованном диапазоне концентраций 1–100 мкМ. Для данных тетразолсодержащих тетрагидроиндазолонов показано не-

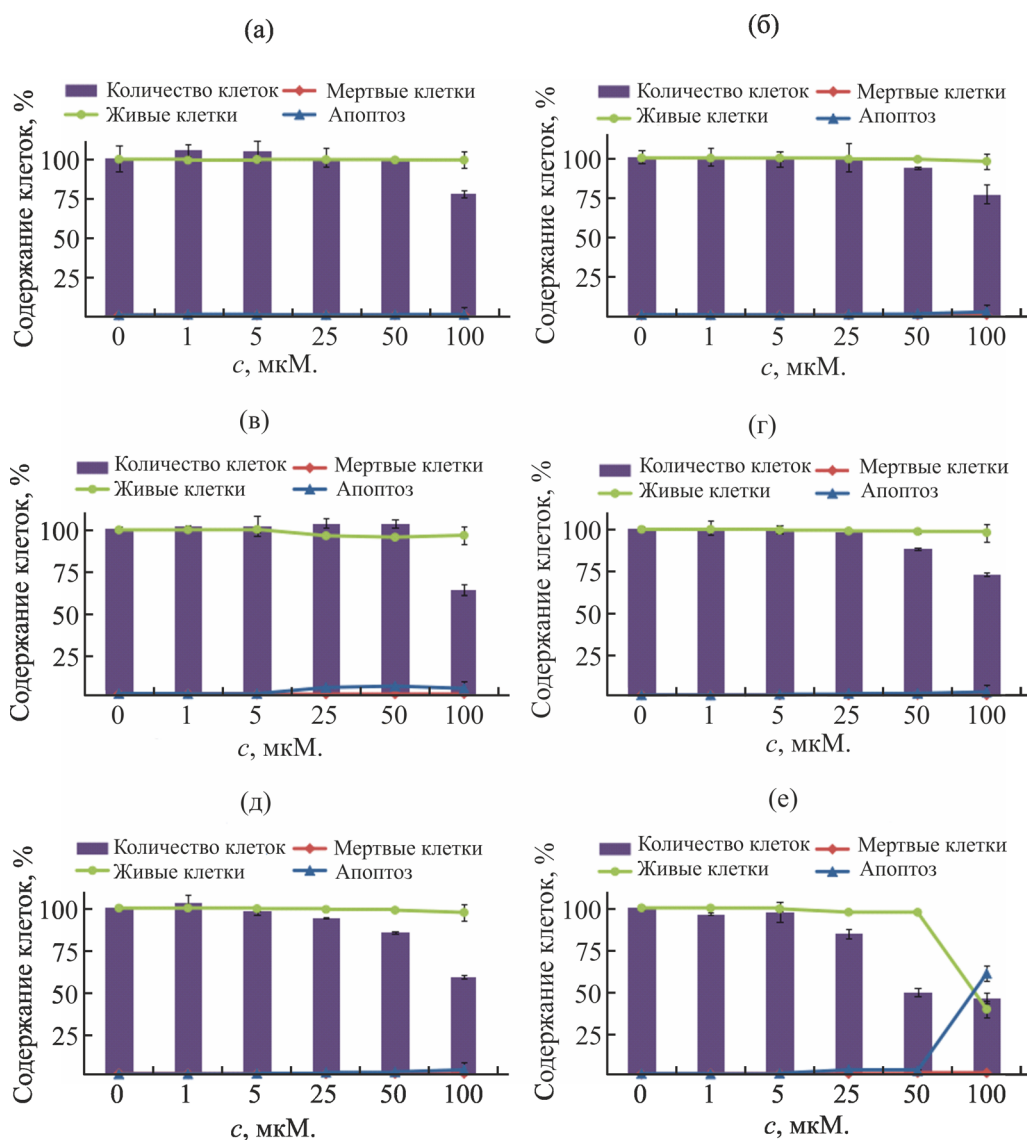


Рис. 1. Цитотоксический эффект соединений **2б** (а), **2г** (б), **3д** (в), **4г** (г), **4е** (д) и **4к** (е) по отношению к клеточной линии Her2 после 48 ч воздействия (данные трех независимых экспериментов).

значительное ингибирование скорости роста клеток (цитостатический эффект) при максимальной концентрации 100 мкМ. (рис. 1). Соединение **4к** в отличие от остальных соединений обладает цитотоксическими свойствами, вызывая значительное увеличение процента клеток в состоянии апоптоза (60%). Значение IC_{50} для производного **4к** составляет 78.1 ± 7.7 мкМ. Введение бензильного заместителя в положение 2 тетразола приводит к появлению умеренной цитотоксической активности, что открывает возможности дальнейшей направ-

ленной модификации тетразолсодержащих тетрагидроиндазолонов для синтеза соединений с более выраженными цитотоксическими свойствами.

Таким образом, осуществлен синтез ранее неизвестных тетразолсодержащих тетрагидроиндазолонов, строение и состав которых подтверждены спектральными методами. Результаты проведенных биоиспытаний свидетельствует о перспективности дальнейшего поиска соединений, обладающих цитотоксической активностью, в указанном ряду.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{15}N получали на спектрометре AVANCE 500 Bruker-Biospin с рабочими частотами 500.13, 470.59, 125.77, 50.70 МГц для ядер ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{15}N соответственно. 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) регистрировали и обрабатывали с использованием стандартного программного обеспечения Bruker-Biospin. Температуры плавления определяли на блоке Voetius. 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.

2-(Тетразолилацетил)циклогексан-1,3-дионы **1a–ж**, **1i–m** описаны в работе [17].

2-[2-(2-Этил-2H-тетразол-5-ил)ацетил]-циклогексан-1,3-дион (1з) получен по методике [17]. Выход 72%, бесцветные кристаллы, т. пл. 46–49°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.63 т (3H, CH_3 , J 7.3), 2.01 квинтет (2H, CH_2 , J 6.5), 2.71 т (2H, CH_2 , J 6.4), 2.47–2.54 м (2H, CH_2), 4.64 к (2H, CH_2 , J 7.4), 4.69 с (2H, CH_2), 17.21 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.5, 19.1, 32.3, 38.4, 38.5, 48.4, 113.1, 160.5, 195.3, 197.1, 200.2. Найдено, %: С 52.68; Н 5.60; N 22.29. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52.79; Н 5.64; N 22.39.

Общая методика синтеза тетразолсодержащих 1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-онов 2a–з, 3a–д, 4a–к. К раствору 1 ммоль 2-ацилциклогексан-1,3-диона **1a–m** в 15 мл этилового спирта прибавляли эквимольную смесь гидрохлорида фенилгидразина или 4-фторфенилгидразина и гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток растворяли в 50 мл хлороформа, промывали разбавленной

1:10 соляной кислотой (3×15 мл), насыщенным раствором хлористого натрия (1×15 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. Хлороформ удаляли. Методом колоночной хроматографии остатка получали целевые соединения **2a–з**, **3a–д**, **4a–к** в виде бесцветных кристаллов с выходом 63–92%.

3-[(1H-Тетразол-1-ил)метил]-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (2a). Выход 68%, т. пл. 116–119°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18 квинтет (2H, CH_2 , J 6.3), 2.55 д. д (2H, CH_2 , J 7.2, 5.6), 2.97 т (2H, CH_2 , J 6.2), 5.89 с (2H, CH_2), 7.42–7.48 м (3H, H_{Ar}), 7.49–7.53 м (2H, H_{Ar}), 9.03 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.4, 38.0, 44.6, 117.5, 123.8, 126.3, 128.9, 129.7, 138.1, 143.5, 144.9 (C^3), 151.0 (C^7a), 194.0 (C^4). Найдено, %: С 61.30; Н 4.85; N 28.62. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 61.21; Н 4.79; N 28.55.

3-[(1H-Тетразол-1-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (2б). Выход 75%, т. пл. 139–141°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18 квинтет (2H, CH_2 , J 5.9), 2.54 т (2H, CH_2 , J 6.3), 2.93 т (2H, CH_2 , J 6.1), 5.87 с (2H, CH_2), 7.16–7.23 м (2H, H_{Ar}), 7.41–7.49 м (2H, H_{Ar}), 9.01 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 23.2, 23.6, 37.9, 44.5, 116.7 д ($^2J_{\text{CF}}$ 23.4), 117.4, 125.8 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.9), 134.2 д ($^4J_{\text{CF}}$ 2.5), 143.5, 145.0 (C^3), 151.0 (C^7a), 162.4 д ($^1J_{\text{CF}}$ 250.0), 193.9 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: –111.47÷–111.60 м (1F). Найдено, %: С 57.58; Н 4.15; N 26.83. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 57.69; Н 4.20; N, 26.91.

6,6-Диметил-3-[(1H-тетразол-1-ил)метил]-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (2в). Выход 84%, т. пл. 146–148°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09 с (6H, CH_3), 2.42 с (2H, CH_2), 2.81 с (2H, CH_2), 5.89 с (2H, CH_2), 7.42–7.48 м (3H, H_{Ar}), 7.49–7.54 м (2H, H_{Ar}), 9.01 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.5, 36.2, 37.1, 44.6, 52.1, 116.5, 123.9, 128.9, 129.7, 138.1, 143.5, 144.7 (C^3), 150.2 (C^7a), 193.5 (C^4). Найдено, %: С 63.25; Н 5.58; N 26.00. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 63.34; Н 5.63; N 26.07.

6,6-Диметил-3-[(1H-тетразол-1-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (2г). Выход 80%, т. пл. 130–133°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.10 с (6H, CH_3), 2.42 с (2H, CH_2), 2.77 с (2H, CH_2), 5.88 с (2H, CH_2), 7.18–7.24 м (2H, H_{Ar}), 7.41–7.47 м (2H,

H_{Ar}), 9.01 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (J , Гц): 28.5, 36.3, 37.0, 44.5, 52.1, 116.5, 116.7 д ($^2J_{CF}$ 23.0), 125.9 д ($^3J_{CF}$ 8.8), 134.2 д ($^4J_{CF}$ 2.5), 143.5, 144.8 (C^3), 150.2 (C^{7a}), 162.5 д ($^1J_{CF}$ 250.1), 193.3 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_F , м. д.: -111.40÷-111.50 м (1F). Найдено, %: С 59.89; Н 5.00; N 24.61. $C_{17}H_{17}FN_6O$. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.03; N 24.69.

6,6-Диметил-3-[(5-метил-1H-тетразол-1-ил)-метил]-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (2д). Выход 82%, т. пл. 141–142°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.10 с (6H, CH_3), 2.40 с (2H, CH_2), 2.68 с (3H, CH_3), 2.82 с (2H, CH_2), 5.78 с (2H, CH_2), 7.39–7.45 м (3H, H_{Ar}), 7.46–7.52 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 9.2, 28.5, 36.2, 37.2, 43.7, 52.2, 116.4, 123.8, 128.8, 129.6, 138.2, 144.9, 149.8 (C^3), 152.6 (C^{7a}), 193.2 (C^4). Найдено, %: С 64.18; Н 5.92; N 24.91. $C_{18}H_{20}N_6O$. Вычислено, %: С 64.27; Н 5.99; N 24.98.

6,6-Диметил-3-[(5-метил-1H-тетразол-1-ил)-метил]-1-(4-фторфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (2е). Выход 83%, т. пл. 159–160°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.10 с (6H, CH_3), 2.39 с (2H, CH_2), 2.67 с (3H, CH_3), 2.77 с (2H, CH_2), 5.76 с (2H, CH_2), 7.15–7.21 м (2H, H_{Ar}), 7.37–7.43 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (J , Гц): 9.2, 28.5, 36.2, 37.1, 43.6, 52.1, 116.4, 116.6 д ($^2J_{CF}$ 23.0), 125.8 д ($^3J_{CF}$ 8.4), 134.3 д ($^4J_{CF}$ 2.5), 145.0, 149.9 (C^3), 152.6 (C^{7a}), 162.4 д ($^1J_{CF}$ 249.8), 193.1 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_F , м. д.: -111.74÷-111.84 м (1F). Найдено, %: С 61.07; Н 5.44; N 23.76. $C_{18}H_{19}FN_6O$. Вычислено, %: С 61.01; Н 5.40; N 23.71.

6,6-Диметил-3-[(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-метил]-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (3а). Выход 83%, т. пл. 134–137°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.09 с (6H, CH_3), 2.38 с (2H, CH_2), 2.81 с (2H, CH_2), 4.13 с (3H, CH_3), 4.57 с (2H, CH_2), 7.38–7.46 м (3H, H_{Ar}), 7.46–7.51 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 22.3, 28.5, 34.0, 36.1, 37.2, 52.2, 116.5, 123.8, 128.5, 129.5, 138.4, 145.8, 149.6 (C^3), 152.8 (C^{7a}), 193.4 (C^4). Найдено, %: С 64.35; Н 6.04; N 25.06. $C_{18}H_{20}N_6O$. Вычислено, %: С 64.27; Н 5.99; N 24.98.

6,6-Диметил-1-фенил-3-[(1-этил-1H-тетразол-5-ил)метил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (3б). Выход 75%, т. пл. 150–153°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09 с (6H, CH_3), 1.55 т (3H, CH_3 , J 7.2), 2.38 с (2H, CH_2), 2.81 с (2H, CH_2), 4.46

к (2H, CH_2 , J 7.3), 4.57 с (2H, CH_2), 7.38–7.45 м (3H, H_{Ar}), 7.45–7.51 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 15.0, 22.3, 28.5, 36.1, 37.3, 42.7, 52.4, 116.5, 123.8, 128.5, 129.5, 138.4, 146.0, 149.6 (C^3), 152.1 (C^{7a}), 193.4 (C^4). Найдено, %: С 65.21; Н 6.39; N 24.07. $C_{19}H_{22}N_6O$. Вычислено, %: С 65.12; Н 6.33; N 23.98.

6,6-Диметил-1-(4-фторфенил)-3-[(1-этил-1H-тетразол-5-ил)метил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (3в). Выход 64%, т. пл. 106–109°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09 с (6H, CH_3), 1.55 т (3H, CH_3 , J 7.3), 2.37 с (2H, CH_2), 2.77 с (2H, CH_2), 4.46 к (2H, CH_2 , J 7.3), 4.55 с (2H, CH_2), 7.13–7.20 м (2H, H_{Ar}), 7.38–7.45 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (J , Гц): 15.0, 22.3, 28.5, 36.1, 37.1, 42.7, 52.2, 116.5, 116.5 д ($^2J_{CF}$ 23.1), 125.7 д ($^3J_{CF}$ 8.8), 134.5 д ($^4J_{CF}$ 2.5), 146.0, 149.6 (C^3), 152.0 (C^{7a}), 162.2 д ($^1J_{CF}$ 248.0), 193.3 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_F , м. д.: -112.17÷-112.26 м (1F). Найдено, %: С 61.85; Н 5.70; N 22.73. $C_{19}H_{21}FN_6O$. Вычислено, %: С 61.94; Н 5.75; N 22.81.

3-[(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)метил]-6,6-диметил-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (3г). Выход 63%, т. пл. 145–147°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.07 с (6H, CH_3), 2.35 с (2H, CH_2), 2.75 с (2H, CH_2), 4.48 с (2H, CH_2), 5.70 с (2H, CH_2), 7.12–7.18 м (2H, H_{Ar}), 7.27–7.32 м (3H, H_{Ar}), 7.37–7.44 м (3H, H_{Ar}), 7.44–7.51 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 22.5, 28.5, 36.1, 37.2, 51.0, 52.2, 116.6, 123.8, 127.6, 128.5, 128.7, 129.1, 129.5, 133.8, 138.4, 145.8, 149.5 (C^3), 152.7 (C^{7a}), 193.4 (C^4). Найдено, %: С 69.95; Н 5.91; N 20.42. $C_{24}H_{24}N_6O$. Вычислено, %: С 69.88; Н 5.86; N 20.37.

3-[(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)метил]-6,6-диметил-1-(4-фторфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (3д). Выход 70%, т. пл. 120–123°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.07 с (6H, CH_3), 2.34 с (2H, CH_2), 2.71 с (2H, CH_2), 4.46 с (2H, CH_2), 5.69 с (2H, CH_2), 7.10–7.20 м (4H, H_{Ar}), 7.27–7.31 м (3H, H_{Ar}), 7.33–7.39 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (J , Гц): 22.4, 28.5, 36.1, 37.0, 51.0, 52.1, 116.5, 116.5 д ($^2J_{CF}$ 23.2), 125.7 д ($^3J_{CF}$ 8.4), 128.7, 129.1, 133.8, 134.4 д ($^4J_{CF}$ 2.5), 145.8, 149.5 (C^3), 152.7 (C^{7a}), 162.2 д ($^1J_{CF}$ 249.3), 163.2, 193.3 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_F , м. д.: -112.19÷-112.29 м (1F). Найдено, %: С 66.84; Н 5.33; N 19.41. $C_{24}H_{23}FN_6O$. Вычислено, %: С 66.96; Н 5.39; N 19.52.

6,6-Диметил-3-[(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)-метил]-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индазол-4-он (4а). Выход 80%, т. пл. 156–158°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.10 с (6H, CH_3), 2.38 с (2H, CH_2), 2.81 с (2H, CH_2), 4.28 с (3H, CH_3), 4.60 с (2H, CH_2), 7.36–7.42 м (1H, H_{Ar}), 7.43–7.50 м (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.7, 28.5, 36.0, 37.4, 39.4, 52.4, 116.9, 124.0, 128.2, 129.4, 138.7, 148.1 (C^3), 149.4 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 164.1, 193.0 (C^4). Найдено, %: С 64.20; Н 5.94; N 24.91. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 64.27; Н 5.99; N 24.98.

1-Фенил-3-[(2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метил]-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индазол-4-он (4б). Выход 83%, т. пл. 96–99°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.60 т (3H, CH_3 , J 7.4), 2.15 квинтет (2H, CH_2 , J 6.2), 2.51 д. д (2H, CH_2 , J 7.1, 5.6), 2.95 т (2H, CH_2 , J 6.2), 4.60 к (2H, CH_2 , J 7.3), 4.61 с (2H, CH_2), 7.35–7.40 м (1H, H_{Ar}), 7.43–7.50 м (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.6, 23.6, 23.7, 24.7, 38.2, 48.2, 117.8, 123.8, 128.2, 129.4, 138.7, 148.3 (C^3), 150.2 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 163.8, 193.6 (C^4). Найдено, %: С 63.42; Н 5.68; N 26.15. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 63.34; Н 5.63; N 26.07.

6,6-Диметил-1-фенил-3-[(2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метил]-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индазол-4-он (4в). Выход 85%, т. пл. 132–134°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09 с (6H, CH_3), 1.59 т (3H, CH_3 , J 7.4), 2.38 с (2H, CH_2), 2.80 с (2H, CH_2), 4.59 к (2H, CH_2 , J 7.3), 4.60 с (2H, CH_2), 7.35–7.41 м (1H, H_{Ar}), 7.43–7.50 м (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.6, 24.7, 28.5, 36.0, 37.3, 48.3, 52.4, 116.9, 123.9, 128.2, 129.4, 138.6, 148.1 (C^3), 149.3 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 163.8, 193.1 (C^4). Найдено, %: С 65.01; Н 6.29; N 23.08. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 65.12; Н 6.33; N 23.98.

6,6-Диметил-1-(4-фторфенил)-3-[(2-этил-2*H*-тетразол-5-ил)метил]-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индазол-4-он (4г). Выход 92%, т. пл. 142–143°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10 с (6H, CH_3), 1.60 т (3H, CH_3 , J 7.4), 2.38 с (2H, CH_2), 2.76 с (2H, CH_2), 4.60 к (2H, CH_2 , J 7.3), 4.59 с (2H, CH_2), 7.12–7.20 м (2H, H_{Ar}), 7.41–7.49 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 14.6, 24.7, 28.5, 36.1, 37.2, 48.3, 52.3, 116.4 д ($^2J_{\text{CF}}$ 23.0), 116.9, 125.9 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.4), 134.8 д ($^4J_{\text{CF}}$ 1.3), 148.2 (C^3), 149.4 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 162.1 д ($^1J_{\text{CF}}$ 248.6), 163.7, 193.0 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: –112.65÷–112.80 м (1F). Найдено, %: С 61.82; Н 5.70; N 22.73. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 61.94; Н 5.75; N 22.81.

3-[(2-*трет*-Бутил-2*H*-тетразол-5-ил)метил]-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индазол-4-он (4д). Выход 82%, т. пл. 106–109°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.71 с (9H, CH_3), 2.10–2.18 м (2H, CH_2), 2.50 д. д (2H, CH_2 , J 7.2, 5.6), 2.95 т (2H, CH_2 , J 6.2), 4.59 с (2H, CH_2), 7.33–7.39 м (1H, H_{Ar}), 7.42–7.49 м (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.6, 23.8, 24.8, 29.4, 38.3, 63.5, 117.9, 123.8, 128.1, 129.4, 138.7, 148.5 (C^3), 150.1 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 163.1, 193.6 (C^4). Найдено, %: С 65.21; Н 6.38; N 24.06. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 65.12; Н 6.33; N 23.98.

3-[(2-*трет*-Бутил-2*H*-тетразол-5-ил)метил]-1-(4-фторфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индазол-4-он (4е). Выход 75%, т. пл. 90–93°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.71 с (9H, CH_3), 2.12–2.19 м (2H, CH_2), 2.49 д. д (2H, CH_2 , J 7.3, 5.4), 2.91 т (2H, CH_2 , J 6.1), 4.58 с (2H, CH_2), 7.11–7.17 м (2H, H_{Ar}), 7.42–7.48 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 23.5, 23.7, 24.8, 29.4, 38.2, 63.6, 116.3 д ($^2J_{\text{CF}}$ 23.0), 117.9, 125.7 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.7), 134.9 д ($^4J_{\text{CF}}$ 2.5), 148.6 (C^3), 150.1 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 162.1 д ($^1J_{\text{CF}}$ 250.0), 163.1, 193.5 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: –112.82÷–112.97 м (1F). Найдено, %: С 61.84; Н 5.69; N 22.72. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 61.94; Н 5.75; N 22.81.

3-[(2-*трет*-Бутил-2*H*-тетразол-5-ил)метил]-6,6-диметил-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индазол-4-он (4ж). Выход 73%, т. пл. 125–127°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.10 с (6H, CH_3), 1.70 с (9H, 3CH_3), 2.38 с (2H, CH_2), 2.81 с (2H, CH_2), 4.59 с (2H, CH_2), 7.35–7.41 м (1H, H_{Ar}), 7.43–7.49 м (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.8, 28.5, 29.4, 36.0, 37.4, 52.4, 63.5, 117.0, 123.9, 128.1, 129.4, 138.7, 148.3 (C^3), 149.3 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 163.1, 193.0 (C^4). Найдено, %: С 66.56; Н 6.85; N 22.16. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 66.64; Н 6.92; N 22.21.

3-[(2-*трет*-Бутил-2*H*-тетразол-5-ил)метил]-6,6-диметил-1-(4-фторфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индазол-4-он (4з). Выход 83%, т. пл. 127–129°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.10 с (6H, CH_3), 1.70 с (9H, 3CH_3), 2.37 с (2H, CH_2), 2.76 с (2H, CH_2), 4.58 с (2H, CH_2), 7.12–7.19 м (2H, H_{Ar}), 7.42–7.47 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 24.8, 28.5, 29.4, 36.0, 37.2, 52.4, 63.6, 116.4 д ($^2J_{\text{CF}}$ 23.0), 117.0, 125.8 д ($^3J_{\text{CF}}$ 8.7), 134.9 д ($^4J_{\text{CF}}$ 1.3), 148.4 (C^3), 149.3 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 162.1 д ($^1J_{\text{CF}}$ 246.3), 163.1, 192.8 (C^4). Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.:

–112.80÷–112.94 м (1F). Найдено, %: С 63.71; Н 6.42; N 21.79. C₂₁H₂₅FN₆O. Вычислено, %: С 63.62; Н 6.36; N, 21.20.

3-[(2-Бензил-2H-тетразол-5-ил)метил]-6,6-диметил-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (4и). Выход 77%, т. пл. 121–124°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.09 с (6H, CH₃), 2.37 с (2H, CH₂), 2.80 с (2H, CH₂), 4.60 с (2H, CH₂), 5.72 с (2H, CH₂), 7.28–7.35 м (5H, H_{Ar}), 7.36–7.41 м (1H, H_{Ar}), 7.42–7.49 м (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 24.8, 28.5, 36.0, 37.3, 52.4, 56.6, 116.9, 123.9, 128.2, 128.3, 128.8, 129.0, 129.4, 133.7, 138.7, 148.1 (C³), 149.3 (C^{7a}), 164.2, 193.0 (C⁴). Найдено, %: С 69.79; Н 5.81; N 20.30. C₂₄H₂₄N₆O. Вычислено, %: С 69.88; Н 5.86; N 20.37.

3-[(2-Бензил-2H-тетразол-5-ил)метил]-6,6-диметил-1-(4-фторфенил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он (4к). Выход 77%, т. пл. 104–107°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.09 с (6H, CH₃), 2.37 с (2H, CH₂), 2.75 с (2H, CH₂), 4.59 с (2H, CH₂), 5.72 с (2H, CH₂), 7.12–7.19 м (2H, H_{Ar}), 7.28–7.36 м (5H, H_{Ar}), 7.39–7.45 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д. (J, Гц): 24.8, 28.5, 36.0, 37.2, 52.3, 56.7, 116.4 д (²J_{CF} 22.9), 116.9, 125.8 д (³J_{CF} 8.4), 128.3, 128.8, 129.0, 133.7, 134.8 д (⁴J_{CF} 2.5), 148.2 (C³), 149.3 (C^{7a}), 162.1 д (¹J_{CF} 248.9), 164.2, 192.9 (C⁴). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ_F, м. д. (J, Гц): –112.72÷–112.85 м (1F). Найдено, %: С 66.85; Н 5.32; N 21.70. C₂₄H₂₃FN₆O. Вычислено, %: С 66.96; Н 5.39; N 19.52.

Жизнеспособность клеток оценивали методом флуоресцентной микроскопии с помощью прибора IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, Великобритания). Клеточная линия Нер2 (карцинома гортани человека) приобретена в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор». Клетки линии Нер2 высевали на 96 луночные планшеты и культивировали в среде IMDM в СО₂ инкубаторе при 37°C. Через 24 ч добавляли соединения, растворенные в ДМСО, в диапазоне концентраций 1–100 мкМ. и инкубировали 48 ч. Затем 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 анализировались с

помощью программы In Cell Investigator. Результат представлен в виде процентного содержания живых, мертвых и апоптотических 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>

Трифонов Ростислав Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9295-3279>

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

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект Х20Р-226) и Российского фонда фундаментальных исследований (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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baumann M., Baxendale I.R., Ley S.V., Nikbin N. // Beilstein J. Org. Chem. 2011. Vol. 7. P. 442. doi 10.3762/bjoc.7.57
2. Khan M. F., Alam M.M., Verma G., Akhtar W., Akhter M., Shaquiquzzaman M. // Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 120. P. 170. doi 10.1016/j.ejmech.2016.04.077
3. Gaikwad D.D., Chapolikar A.D., Deykate C.G., Warad K.D., Tayade A.P., Pawar R.P., Domb A.J. // Eur.

- J. Med. Chem. 2015. Vol. 90. P. 707. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.029
4. *Denya I., Malan S.F., Joubert J.* // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2018. Vol. 28. N 6. P. 441. doi 10.1080/13543776.2018.1472240
 5. *Huang K.H., Veal J.M., Fadden R.P., Rice J.W., Eaves J., Strachan J.-P., Barabasz A.F., Foley B.E., Barta T.E., Ma W., Silinski M.A., Hu M., Partridge J.M., Scott A., DuBois L.G., Freed T., Steed P.M., Ommen A.J., Smith E.D., Hughes P.F., Woodward A.R., Hanson G.J., McCall W.S., Christopher J., Markworth C.J., Hinkley L., Jenks M., Geng L., Lewis M., Otto J., Pronk B., Verleysen K., Hall S.E.* // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. N. 7. P. 4288. doi 10.1021/jm900230j
 6. *Cheng M.-F., Ou L.-C., Chen S.-C., Chang W.-T., Law P.-Y., Loh H.H., Chao Y.-S., Shih C., Yeh S.-H., Ueng S.-H.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. Vol. 22. P. 4694. doi 10.1016/j.bmc.2014.07.012
 7. *Faidallah H.M., Khan K.A., Rostom S.A.F., Asiri A.M.* // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2013. Vol. 28. N 3. P. 495. doi 10.3109/14756366.2011.653354
 8. *Guo S., Song Y., Huang Q., Yuan H., Wan B., Wang Y., He R., Beconi M.G., Franzblau S.G., Kozikowski A.P.* // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. N 2. P. 649. doi 10.1021/jm901235p
 9. *Lee J.C., Hong K.H., Becker A.B., Tash J.S., Schönbrunn E., Georg G.I.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 214. P. 113232. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113232
 10. *Iyamu I.D., Lv W., Malik N., K. Mishra R.K., Schiltz G.E.* // *ChemMedChem.* 2019. Vol. 14. N 8. P. 1248. doi 10.1002/cmde.201900203
 11. *Gutierrez M., Guo R., Giaccone G., Liu S.V., Hao Z., Hilton C., Hinson Ir. J. M., Kris M.G., Orlemans E.O., Drlon A.* // *Lung Cancer.* 2021. Vol. 162. N 12. P. 23. doi 10.1016/j.lungcan.2021.10.001
 12. *Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А.* // *Усп. хим.* 2019. Т. 88. № 6. С. 644; *Popova E.A., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A.* // *Russ. Chem. Rev.* 2019. Vol. 88. N 6. P. 644. doi 10.1070/RCR4864
 13. *Мызников Л.В., Храбалек А., Колдобский Г.И.* // *ХГС.* 2007. Т. 43. N 1. С. 1; *Myznikov L.V., Hrabalek A., Koldobskii G.I.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007. Vol. 43. N 1. P. 1. doi 10.1007/s10593-007-0001-5
 14. *Popova E.A., Protas A.V., Trifonov R.E.* // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2017. Vol. 17. N 14. P. 1856. doi 10.2174/1871520617666170327143148
 15. *Raut S., Tidke A., Dhotre B., Arif P.M.* // *Mini-Rev. Org. Chem.* 2020. Vol. 17. N 4. P. 363. doi 10.2174/1570193X16666190430160324
 16. *Zhang S.-G., Liang C.-G., Zhang W.-H.* // *Molecules.* 2018. Vol. 23. N 11. P. 2783. doi 10.3390/molecules23112783
 17. *Хлебникова Т.С., Зинович В.Г., Пивень Ю.А., Барановский А.В., Лахвич Ф.А., Трифонов Р.Е.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 8. С. 1159; *Khlebnikova T.S., Zinovich V.G., Piven Yu.A., Baranovsky A.V., Lakhvich F.A., Trifonov R.E.* // *Rus. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. P. 1438. doi 10.1134/S1070363221080028
 18. *Стракова И.А., Страков А.Я., Страутзеле М.Т., Гудринице Э.Ю.* // *Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим.* 1968. № 5. С. 597.
 19. *Хлебникова Т.С., Исакова В.Г., Барановский А.В., Лахвич Ф.А.* // *ЖОХ.* 2008. Т. 78. № 10. С. 1718; *Khlebnikova T.S., Isakova V.G., Baranovskii A.V., Lakhvich F.A.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. Vol. 78. N 10. P. 1954. doi 10.1134/S1070363208100241
 20. *Aridoss G., Zhao C., Borosky G.L., Laali K.L.* // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. N 8. P. 4152. doi 10.1021/jo300242s
 21. *Sveshnikov N., Nelson J.H.* // *Magn. Reson. Chem.* 1997. Vol. 35. N 3. P. 209. doi 10.1002/(SICI)1097-458X(199703)35:3<209::AID-OMR40>3.0.CO;2-6

Synthesis and Cytotoxic Activity of Tetrazole-Containing 1,5,6,7-Tetrahydro-4*H*-indazol-4-ones

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}, and E. V. Lider^c

^a Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220141 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 – Subdivision of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, 630060 Russia

*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Received December 22, 2021; revised January 14, 2022; accepted January 16, 2022

Tetrazole-containing 1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indazol-4-ones were synthesized by condensation of 2-(tetrazolylacetyl)cyclohexane-1,3-diones with phenyl- or 4-fluorophenylhydrazines in ethanol at room temperature. Structure of the synthesized compounds were confirmed by ¹H, ¹³C, ¹⁹F NMR spectroscopy methods. Cytotoxic activity of the series of obtained compounds was investigated *in vitro* against human laryngeal cancer cells Hep2.

Keywords: 1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indazol-4-ones, tetrazoles, 2-(tetrazolylacetyl)cyclohexane-1,3-diones, cytotoxic activity, Hep2