



УДК 547.856.1+547.856.7+579.66

Сравнение цитотоксической активности соединений рядов бензимидазолохиназолина и пиридопиримидина



М. А. Ивонин, А. С. Фомин, Г. Л. Бурьгин, В. В. Сорокин

Ивонин Максим Андреевич, аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, ivonin.m@list.ru

Фомин Александр Сергеевич, научный сотрудник, Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, strazth87@bk.ru

Бурьгин Геннадий Леонидович, старший научный сотрудник, Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов, burygingl@gmail.com

Сорокин Виталий Викторович, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, sorokinvv@info.sgu.ru

Колориметрически с помощью МТТ-теста проведен скрининг цитотоксической активности 5-арил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-а]хиназолинов и таутомерной смеси 4-амино-2-фенил-6Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонитрила с 2-(фенил(пиридин-2-иламино)метил)-малонитрилом, полученных трехкомпонентной конденсацией ароматических альдегидов (бензальдегид, 3-бромбензальдегид, 4-метоксибензальдегид), гетероциклических аминов (2-аминобензимидазола либо 2-аминопиридина) и циклогексанонона либо динитрила малоновой кислоты, в сравнении с исходными аминами. Соединения исследованы в концентрациях 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12 и 1,61 мкг/мл на монослойных клеточных линиях почки африканской зеленой мартышки (*Vero*). Наибольшую активность проявили 5-(4-метоксифенил)-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-а]хиназолин и таутомерная смесь 4-амино-2-арил-6Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонитрила с 2-(фенил(пиридин-2-иламино)метил)-малонитрилом, IC_{50} которых составила соответственно 75 и 50 мкг/мл. Для 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-а]хиназолина IC_{50} составила 100 мкг/мл. Для остальных соединений IC_{50} не выявлена, а исходные 2-аминобензимидазол и 2-аминопиридин ингибировали метаболическую активность лишь на 20-30% при максимальных концентрациях. Значения полунгибирующей концентрации, определенные с помощью МТТ-теста, схожи с данными по цитотоксичности подобных гетероциклов, полученными ранее с применением AlamarBlue-теста.

Ключевые слова: бензимидазолохиназолины, пиридопиримидины, цитотоксическая активность, AlamarBlue-тест, МТТ-тест, *Vero*.

DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-4-396-400>

Цитотоксическое действие – это прямое или косвенное поражение внутриклеточной структуры и генетического аппарата клетки, процессов дыхания и других видов пластического обмена. Исследование цитотоксической активности синтетических соединений является важным этапом поиска новых лекарственных препаратов, пестицидов и гербицидов. Известно, что среди производных бензимидазолохиназолинов и пиридопиримидинов находят соединения, обладающие противоаллергической, противомикробной, антигипертензивной, фунгицидной и иной активностью [1–7]. В связи с широким спектром потенциального применения внимание могут заслуживать соединения, как показавшие высокие значения цитотоксической активности, так и не проявившие таковой.

Материалы и методы

Ранее нами колориметрически с использованием индикатора AlamarBlue была изучена цитотоксическая активность по отношению к клеткам почки африканской зеленой мартышки (*Vero*) для новых гетероциклических соединений ряда пиролокарбонитрила, бензимидазолохиназолина и пиридопиримидинкарбонитрила, полученных на основе трехкомпонентной конденсации гетероциклических аминов (2-аминобензимидазола либо 2-аминопиридина) либо гидразинов (гидразин, фенилгидразин, 4-нитрофенилгидразин) с ароматическими альдегидами (бензальдегид, 3-бромбензальдегид, 4-метоксибензальдегид), циклоалканами (циклогексанон, циклопентанон) и динитрила малоновой кислоты [8, 9]. Первичный скрининг цитотоксичности выявил карбонитрилы и бензимидазолохиназолин, проявляющие активность в концентрациях 50–120 мкг/мл.

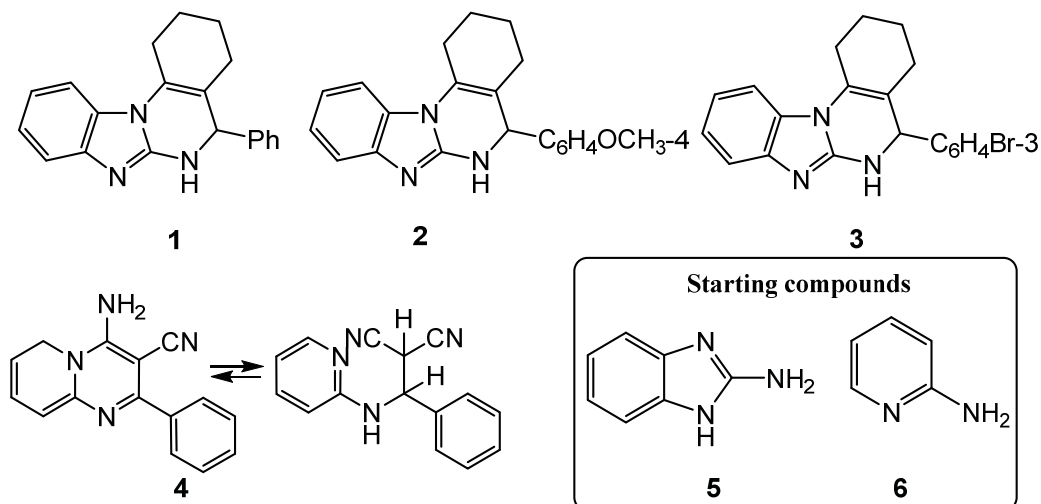
В настоящей работе с помощью колориметрического МТТ-теста изучены бензимидазолохиназолины, различающиеся заместителями в фенильном кольце, а также новый представитель пиридопиримидина. МТТ-тест является стандартным методом проверки цитотоксичности различных соединений и основывается на способности бесцветной соли тетразолия (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-



дифенилтетразолия бромид, МТТ) восстанавливаться до окрашенного формазана в присутствии митохондриальных ферментов живых клеток.

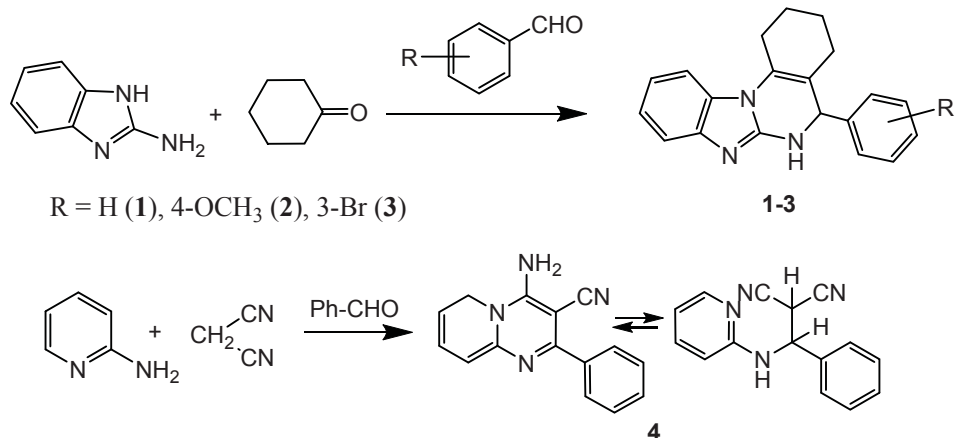
Протестированы следующие соединения: 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазола[1,2-*a*]хиназолин **1**, 5-(4-метоксифенил)-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазола[1,2-*a*]

хиназолин **2**, 5-(3-бромфенил)-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазола[1,2-*a*]хиназолин **3** и 4-амино-2-фенил-6*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонитрил **4** (в виде смеси с таутомерным 2-(фенил(пиридин-2-иламино)метил)-малононитрилом), а также исходные амины – 2-аминобензидазол **5** и 2-аминопиридин **6**.



Соединения **1–4** получены нами путем опрот взаимодействия ароматических альдегидов (бензальдегид, 3-бромбензальдегид, 4-меток-

сибензальдегид), гетероциклических аминов и циклогексанона либо динитрила малоновой кислоты:



Сравнительный анализ цитотоксической активности соединений **1–6** проводился на монослойных клеточных линиях *Vero*, представленных сотрудниками лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН. Клетки культивировали в питательной среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Лиофильно высушенные соединения **1–6** перед исследованием ресуспендировали в диметилсульфоксиде (ДМСО). Определение дыхательной активности проводили по способности клеток восстанавливать нитротетразолевый синий (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-

2,5-дифенилтетразолия бромид) до формазана по общепринятому методу [10] на базе ЦКП «Симбиоз» ИБФРМ РАН.

В лунки 96-луночного планшета вносили клетки, по достижении клеточного монослоя 70–90% удаляли старую питательную среду и вносили новую, содержащую раствор исследуемого препарата в концентрациях от 1,6 до 100 мкг/мл. В качестве контрольного препарата использовали ДМСО в концентрации, соответствующей содержанию растворителя в исследуемых образцах. Клетки инкубировали при



37° С в атмосфере, содержащей 5% углекислого газа. Через 24 часа удаляли питательную среду и вносили раствор нитротетразолевого синего (0,5 мг на 100 мл забуференного физиологического раствора), культивировали 1 час. Содержимое лунок удаляли и вносили ДМСО. Далее измеряли оптическую плотность раствора в лунках при длине волны 540 нм на планшетном анализаторе Multiscan Ascent (Thermo Scientific, Финляндия). Препараты вносились в 5 повторах, эксперимент независимо повторяли 3 раза.

Результаты и их обсуждение

Соединение **1** (5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазол[1,2-*a*]хиназолин) в концентрациях 12,5 мкг/мл и менее не оказывало достоверного изменения метаболической активности ($p \geq 0,08$) относительно контроля. Угнетение метаболической активности клеток линии *Vero* до $50,3\% \pm 3,8\%$ отмечалось при концентрации 100 мкг/мл ($p < 0,01$). Соответственно, IC_{50} для соед. **1** составило 100 мкг/мл.

Соединение **2** (5-(4-метоксифенил)-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазол[1,2-*a*]хиназолин) в концентрации 1,6 мкг/мл не оказывало достоверного изменения метаболической активности ($p = 0,49$). Угнетение метаболической активности до $42,7\% \pm 7,8\%$ было выявлено при концентрации 100 мкг/мл ($p < 0,01$). IC_{50} для соед. **2** составило 75 мкг/мл.

Соединение **3** (5-(3-бромфенил)-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазол[1,2-*a*]хиназолин) в концентрациях 25 мкг/мл и меньше не оказывало влияния на метаболическую активность клеток ($p \geq 0,12$). Снижение метаболической активности до $63,5\% \pm 4,8\%$ было отмечено при концентрации 100 мкг/мл ($p < 0,01$). IC_{50} для соед. **3** нами не была выявлена.

Соединение **4** (таутомерная смесь 4-амино-2-арил-6*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбо-

нитрила с 2-(фенил(пиридин-2-иламино)метил)-малононитрилом в концентрации менее 6,3 мкг/мл не оказывало достоверного изменения метаболической активности относительно контрольного препарата. Угнетение метаболической активности клеток линии *Vero* до $43,3 \pm 6,2\%$ было установлено при концентрации 100 мкг/мл ($p < 0,01$). Рассчитано, что IC_{50} для соед. **4** составляло 50 мкг/мл.

Соединение **5** (2-аминобензимидазол) в концентрациях 25 мкг/мл и меньше не оказывало влияния на метаболическую активность клеток ($p = 0,65$). Подавление метаболической активности до $69,1\% \pm 0,8\%$ относительно контроля отмечалось при концентрации 100 мкг/мл ($p < 0,01$). IC_{50} для соед. **5** не был выявлен.

Соединение **6** (2-аминопиридин) в концентрации менее 50 мкг/мл не вызывало изменений в метаболической активности клеток. Угнетение метаболической активности до $77,3\% \pm 13,4\%$ относительно активности в контроле отмечалось при концентрации 100 мкг/мл ($p = 0,01$). IC_{50} для соед. **6** также не был нами выявлен.

По результатам проведенных тестов (таблица) можно утверждать, что среди бензимидазолохиназолинов наиболее активными являются представители с 4-метоксифенильным заместителем (соединение **2**, $IC_{50} = 75$ мкг/мл) и фенильным заместителем (соединение **1**, $IC_{50} = 100$ мкг/мл), а среди всех протестированных образцов наиболее активным является таутомерная смесь пиридопиримидина с его открытой формой (соединение **4**, $IC_{50} = 50$ мкг/мл). Для остальных соединений IC_{50} нами выявлен не был. Тем не менее по угнетению метаболической активности клеток линии *Vero* соединениями **3**, **5** и **6** при концентрации в среде, равной 100 мкг/мл, и характеру зависимости ингибирования активности от концентрации можно предположить, что IC_{50} для них составляло немногим более 100 мкг/мл.

Изменение метаболической активности клеточной линии *Vero* в зависимости от концентрации соединений 1–6 Change in metabolic activity of the *Vero* cell line depending on the concentration of compounds 1–6

Клеточная линия <i>Vero</i> , концентрация мкг/мл / <i>Vero</i> cell line concentration, μ g/ml						
Контроль / Control	1	2	3	4	5	6
	100 \pm 5,1	100 \pm 9,7	100 \pm 4,2	100 \pm 7,7	100 \pm 7,4	100 \pm 3,4
100	50,3 \pm 3,8	42,7 \pm 7,8	63,5 \pm 4,8	43,3 \pm 6,2	69,1 \pm 0,8	77,3 \pm 13,4
50	72,4 \pm 11,4	57,1 \pm 13,9	79,6 \pm 8,9	49,7 \pm 7,8	74,2 \pm 7,9	86,5 \pm 5,1
25	74,2 \pm 8,9	61,5 \pm 5,4	91,9 \pm 9,7	55,3 \pm 8,7	83,5 \pm 7,9	87,4 \pm 7,3
12,5	91,6 \pm 11,5	64,8 \pm 7,9	99,1 \pm 8,5	67,9 \pm 4,7	82,4 \pm 6,9	92,9 \pm 7,8
6,25	105 \pm 3,7	79,1 \pm 5,4	102,7 \pm 5,9	80,7 \pm 4,8	90,9 \pm 6,7	94,3 \pm 3,4
3,12	107,8 \pm 3,2	81,4 \pm 7,3	99,1 \pm 2,4	89,7 \pm 5,4	93,1 \pm 3,8	93,5 \pm 1,8
1,61	101,1 \pm 5	103 \pm 6,0	101,7 \pm 4,4	96,9 \pm 6,2	98,1 \pm 8,8	99,3 \pm 9,2



Таким образом, результаты цитотоксичности (выраженные в показателе полуингибирования IC₅₀) при использовании двух разных колориметрических тестов (AlamarBlue-тест, МТТ-тест) позволяют констатировать цитотоксическую активность для бензимидазолохиназолинов и пиридопиримидинкарбонитрилов в концентрациях 50–100 мкг/мл. Полученные данные позволяют прогнозировать перспективность дальнейших прикладных исследований указанных соединений.

Список литературы

1. *Hermecz I., Horvath A., Rodriguez L., Meszaros Z.* Nitrogen bridgehead compounds. 44. New antiallergic 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1984. Vol. 27, № 10. P. 1253–1259. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00376a003>
2. *Donkor I. O., Klein C. L., Liang L., Zhu N.* Synthesis and antimicrobial activity of 6,7-annulated pyrido[2,3-*d*]pyrimidines // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1995. Vol. 84, № 5. P. 661–664. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600840526>
3. *Thompson A. M., Bridges A. J., Fry D. W.* Tyrosine kinase inhibitors. 7-Amino-4-(phenylamino)-and 7-amino-4-[(phenylmethyl)amino]pyrido[4,3-*d*]pyrimidines: a new class of inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1995. Vol. 38, № 19. P. 3780–3788. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00019a007>
4. *Bansal Y., Silakari O.* The therapeutic journey of benzimidazoles : a review // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 20, № 21. P. 6208–6236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.09.013>
5. *Pastor A., Alajarin R., Vaquero J. J.* Synthesis and structure of new pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives with calcium channel antagonist activity // *Tetrahedron*. 1994. Vol. 50, № 27. P. 8085–8098. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85291-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85291-1)
6. *Bennett L. R., Blankley C. J., Fleming R. W.* Antihypertensive activity of 6-arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-amine derivatives // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1981. Vol. 24, № 4. P. 382–389. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00136a006>
7. *Quiroga J., Cisneros C., Insuasty B.* Microwave-assisted three-component synthesis and in vitro antifungal evaluation of 6-cyano-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-(3*H*)-ones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2006. Vol. 43, № 2. P. 299–306. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430208>
8. *Ивонин М. А., Бурьгин Г. Л., Мещерякова А. А., Тюлькина И. П., Сорокин В. В.* Цитотоксическая активность некоторых представителей ряда бензимидазоло[1,2-*a*]хиназолина, пиридо[1,2-*a*]пиримидина и пиразолокарбонитрилов // *Межвуз. сб. науч. тр. XIII Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием. Саратов : Саратовский источник, 2018. С. 37–39.*
9. *Ивонин М. А., Дымолазова Д. К., Сорокин В. В., Кривенько А. П.* Синтез орто-*R*-фенил бензимидазоло-гексагидрохиназолинов с угловым сочленением колец // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2016. Т. 16, вып. 4. С. 370–371. DOI: [10.18500/1816-9775-2016-16-4-370-371](https://doi.org/10.18500/1816-9775-2016-16-4-370-371)
10. *Mosmann T.* Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival : application to proliferation and cytotoxicity assays // *Journal of Immunological Methods*. 1983. Vol. 65, № 1–2. P. 55–63. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)

Образец для цитирования:

Ивонин М. А., Фомин А. С., Бурьгин Г. Л., Сорокин В. В. Сравнение цитотоксической активности соединений рядов бензимидазолохиназолина и пиридопиримидина // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2019. Т. 19, вып. 4. С. 343–349. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-4-343-349>

Comparison of Cytotoxic Activity of Compounds from the Benzimidazolequinazoline and Pyridopyrimidine Series

M. A. Ivonin, A. S. Fomin, G. L. Burygin, V. V. Sorokin

Maxim A. Ivonin, <https://orcid.org/0000-0003-1379-704X>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, ivonin.m@list.ru

Alexander S. Fomin, <https://orcid.org/0000-0001-5766-3583>, Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), 13 Entuziastov Ave., Saratov 410049, Russia, strazh87@bk.ru

Gennady L. Burygin, <https://orcid.org/0000-0001-8031-9641>, Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms,

Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), 13 Entuziastov Ave., Saratov 410049, Russia, buryingl@gmail.com

Vitaliy V. Sorokin, <http://orcid.org/0000-0002-5861-3307>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, sorokinvv@info.sgu.ru

Colorimetrically using the MTT assay the cytotoxic activity of 5-aryl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinazolines and a tautomeric mixture of 4-amino-2-phenyl-6*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-carbonitrile with 2-(phenyl(pyridin-2-ylamino)methyl)-malononitrile was screened. These compounds were obtained by the three-component condensation of aromatic aldehydes (benzaldehyde, 3-bromobenzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde), heterocyclic amines (2-aminobenzimidazole or 2-aminopyridine) and cyclohexanone or malonic acid dinitrile in comparison with the starting amines. Compounds were tested at concentrations of 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, and 1.61 µg/ml on monolayer cell



lines of the African green monkey kidney (*Vero*). IC_{50} values for the most active compounds (5-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinazoline and a tautomeric mixture of 4-amino-2-aryl-6H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carbonitrile with 2-(phenyl(pyridin-2-ylamino)methyl)-malononitrile were 75 and 50 $\mu\text{g/ml}$, respectively. For 5-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinazoline, the IC_{50} value was 100 $\mu\text{g/ml}$. For the remaining compounds, IC_{50} was not detected, and the starting 2-aminobenzimidazole and 2-aminopyridine inhibited the metabolic activity by only 20–30% at maximum concentrations. The values of the half-inhibitory concentration determined using the MTT assay are similar to the values, which were obtained earlier in the cytotoxic studies of similar heterocyclic compounds by AlamarBlue assay.

Keywords: benzimidazoloquinazolines, pyridopyrimidines, cytotoxic activity, AlamarBlue assay, MTT assay, *Vero*.

References

1. Hermez I., Horvath A., Rodriguez L., Meszaros Z. Nitrogen bridgehead compounds. 44. New antiallergic 4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1984, vol. 27, no. 10, pp. 1253–1259. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00376a003>
2. Donkor I. O., Klein C. L., Liang L., Zhu N. Synthesis and antimicrobial activity of 6,7-annulated pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1995, vol. 84, no. 5, pp. 661–664. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600840526>
3. Thompson A. M., Bridges A. J., Fry D. W. Tyrosine kinase inhibitors. 7-Amino-4-(phenylamino)- and 7-amino-4-[(phenylmethyl)amino]pyrido[4,3-*d*]pyrimidines: a new class of inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, vol. 38, no. 19, pp. 3780–3788. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00019a007>
4. Bansal Y., Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 20, no. 21, pp. 6208–6236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.09.013>
5. Pastor A., Alajarin R., Vaquero J. J. Synthesis and structure of new pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives with calcium channel antagonist activity. *Tetrahedron*, 1994, vol. 50, no. 27, pp. 8085–8098. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85291-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85291-1)
6. Bennett L. R., Blankley C. J., Fleming R. W. Antihypertensive activity of 6-arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-amine derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1981, vol. 24, no. 4, pp. 382–389. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00136a006>
7. Quiroga J., Cisneros C., Insuasty B. Microwave-assisted three-component synthesis and in vitro antifungal evaluation of 6-cyano-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-(3H)-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2006, vol. 43, no. 2, pp. 299–306. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430208>
8. Ivonin M. A., Burygin G. L., Meshcheryakova A. A., Tyul'kina I. R., Sorokin V. V. Citotoksicheskaya aktivnost' nekotorykh predstavitelej ryada benzimidazolo[1,2-*a*]hinazolina, pirido[1,2-*a*]pirimidina i pirazolokarbonitrilov [Cytotoxic activity of some representatives of a number of benzimidazolo [1,2-*a*] quinazoline, pyrido [1,2-*a*] pyrimidine and pyrazolocarbitriles]. *Mezhvuz. sb. nauch. tr. XIII Vseros. konf. molodykh uchenykh s mezhdunar. uchastiem [Interuniv. Coll. of Sci. Papers of XIII All-Russia Conf. for Young Scientists with Intern. participation]*. Saratov, Saratovskiy istochnik, 2018, pp. 37–39 (in Russian).
9. Ivonin M. A., Dymolazova D. C., Sorokin V. V. Synthesis of *orto*-R-phenyl benzimidazolo-heksahydroquinazoline with angular articulation rings. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2016, vol. 16, iss. 4, pp. 370–371. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2016-16-4-370-371>
10. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 1983, vol. 65, no. 1–2, pp. 55–63. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)

Cite this article as:

Ivonin M. A., Fomin A. S., Burygin G. L., Sorokin V. V. Comparison of Cytotoxic Activity of Compounds from the Benzimidazolequinazoline and Pyridopyrimidine Series. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2019, vol. 19, iss. 4, pp. 396–400 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-4-396-400>