



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-6H-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-6H-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 пиразолокарбонитрила, 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.

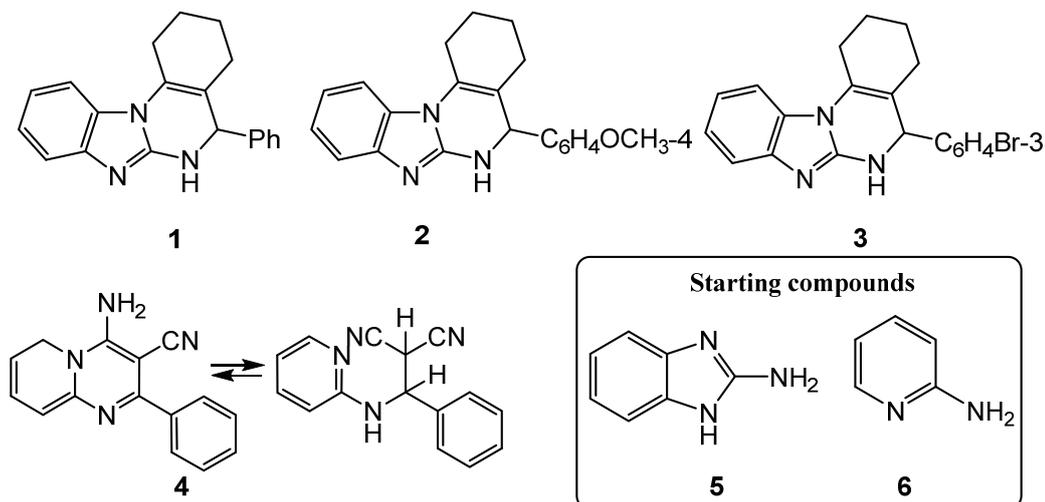
В настоящей работе с помощью колориметрического МТТ-теста изучены бензимидазолохиназолины, различающиеся заместителями в фенильном кольце, а также новый представитель пиридопиримидина. МТТ-тест является стандартным методом проверки цитотоксичности различных соединений и основывается на способности бесцветной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



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

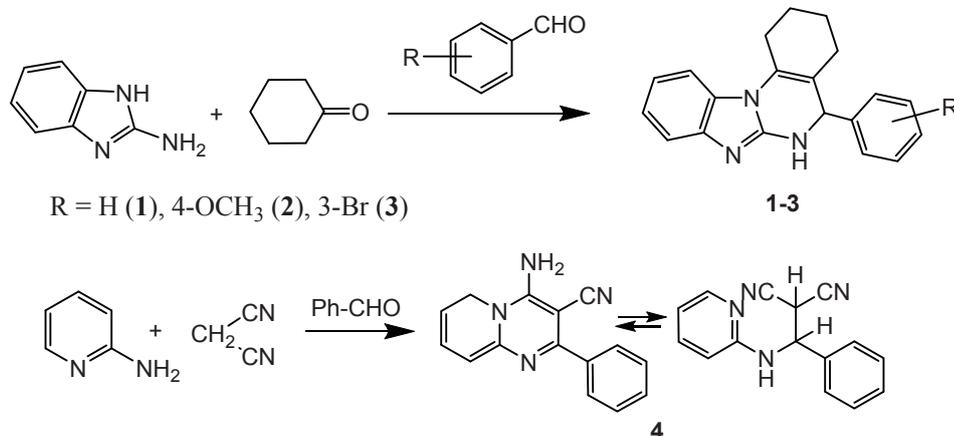
Протестированы следующие соединения: 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазола[1,2-*a*]хиназолин **1**, 5-(4-метоксифенил)-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазола[1,2-*a*]

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-аминобензимидазол **5** и 2-аминопиридин **6**.



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

сифензальдегид), 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-а]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-а]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-а]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-а]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, µg/ml						
Контроль / Control	1	2	3	4	5	6
	100 ± 5,1	100 ± 9,7	100 ± 4,2	100 ± 7,7	100 ± 7,4	100 ± 3,4
100	50,3 ± 3,8	42,7 ± 7,8	63,5 ± 4,8	43,3 ± 6,2	69,1 ± 0,8	77,3 ± 13,4
50	72,4 ± 11,4	57,1 ± 13,9	79,6 ± 8,9	49,7 ± 7,8	74,2 ± 7,9	86,5 ± 5,1
25	74,2 ± 8,9	61,5 ± 5,4	91,9 ± 9,7	55,3 ± 8,7	83,5 ± 7,9	87,4 ± 7,3
12,5	91,6 ± 11,5	64,8 ± 7,9	99,1 ± 8,5	67,9 ± 4,7	82,4 ± 6,9	92,9 ± 7,8
6,25	105 ± 3,7	79,1 ± 5,4	102,7 ± 5,9	80,7 ± 4,8	90,9 ± 6,7	94,3 ± 3,4
3,12	107,8 ± 3,2	81,4 ± 7,3	99,1 ± 2,4	89,7 ± 5,4	93,1 ± 3,8	93,5 ± 1,8
1,61	101,1 ± 5	103 ± 6,0	101,7 ± 4,4	96,9 ± 6,2	98,1 ± 8,8	99,3 ± 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, burygingl@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 pyrazolocarbnitriles]. *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>