

Synthesis of (1-H) Pyrazolo [4, 5-b] Quinoxaline as Potential Anti-microbial Agent

Avishan Arbabi¹,
Ahmadreza Bekhradnia²,
Katayoun Morteza Semnani²,
Maryam Ahmadian Moghadam³,
Zahra Ghanbari⁴

¹ Pharmacy Student, Faculty of Pharmacy, Ramsar International Unit, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

² Professor, Department of Medicinal Chemistry, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Pharmacist, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ PhD Student in Medicinal Chemistry, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 8, 2017 Accepted November 26, 2017)

Abstract

Background and purpose: Increasing resistance of microbes to antimicrobial drugs necessitates the production of new compounds of more extensive activity together with low toxicity. Compounds containing quinoxaline and pyrazole cycles comprise important group of nitrogen-bearing heterocyclic compounds. These scaffolds possess a wide spectrum of biological effects including antimicrobial and anticancer effects.

Materials and methods: Three steps procedure were designed to prepare the title compound. 3-(glycerol-1-yl)-1-phenyl flavazole was prepared by adding D-glucose, and *ortho*-phenylenediamine to phenylhydrazine in presence of acetic acid. Then, the desired aldehyde was obtained by adding sodium periodate to the solution. Finally, adding 4-aminoantipyrine gave the target product.

Results: The considered imine compound was synthesized and its structure was confirmed using NMR, IR, and GC- Mass spectroscopy techniques.

Conclusion: In this study, (1-H) pyrazolo [4, 5-b] quinoxaline was prepared using inexpensive and widely available materials. In present research, not only the reaction performance was improved, but also some time and resource savings along with enhanced efficiency were achieved. The method proposed is an efficient, simple, and fast method to synthesize the aforementioned compound with antibacterial potential.

Keywords: quinoxaline derivatives, flavazole, antimicrobial effects, anticancer effects, 4-aminoantipyrine

سنتر (H-1) پیرازولو [b-۴،۵] کینوکسالیین با پتانسیل اثر ضد میکروبی

آویشن اربابی^۱

احمد رضا بخرد نیا^۲

کتایون مرتضی سمنانی^۳

مریم احمدیان مقدم^۳

زهرا قنبری^۴

چکیده

سابقه و هدف: بروز مقاومت فزاینده میکروب‌ها نسبت به داروهای ضد میکروبی، ضرورت تولید ترکیبات جدید با فعالیت گسترده‌تر و سمیت اندک را ایجاب می‌نماید. ترکیبات دارای بخش کینوکسالیینی و پیرازولی که گروه مهمی از ترکیبات هیتروسیکل نیتروژن دار می‌باشند، دارای طیف وسیعی از اثرات بیولوژیکی می‌باشند که خواص ضد میکروبی و ضد سرطانی یکی از مهم‌ترین این اثرات است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی یک دستورالعمل سه مرحله‌ای برای تهیه ترکیب مورد نظر طراحی و استفاده شد. ۳-(گلیسرول-۱-ایل)-۱-فنیل فلاوازول، از افزایش دی گلوکز و اورتو فنیلن دی آمین به فنیل هیدرازین در حضور استیک اسید تهیه شد. سپس با اضافه کردن سدیم متا پریدات، آلدهید مربوطه به دست آمد. در پایان با اضافه کردن ۴-آمینو انتی پایرن محصول مورد نظر به دست آمد.

یافته‌ها: ترکیب ایمین مورد نظر ساخته شده و ساختار آن با استفاده از تکنیک اسپکتروسکوپی NMR و IR و Mass تأیید شد.

استنتاج: در این مطالعه (H-1) پیرازولو [b5,4] کینوکسالیین با استفاده از مواد اولیه ارزان قیمت و در دسترس تهیه شد. این تحقیق علاوه بر بهبود کارایی واکنش، باعث صرف جویی در وقت و منابع و نیز افزایش بازده شده است. روش ارائه شده روشی کارآمد، آسان و سریع برای ساخت ترکیب ذکر شده با پتانسیل اثر ضد میکروبی می‌باشد.

واژه های کلیدی: مشتقات کینوکسالیین، فلاوازول، خاصیت ضد میکروبی و خاصیت ضد سرطانی، ۴-آمینو انتی پایرن

مقدمه

می‌باشند که آن‌ها را به عوامل دارویی مناسبی با اثرات مختلف از جمله خاصیت ضد میکروبی و ضد سرطانی می‌شناسند (۳، ۴). کینوکسالیین‌های استخلاف شده یک دسته مهم از بنزو هتروسیکل‌ها هستند که فعالیت فارماکولوژیکی وسیعی از جمله فعالیت ضد میکروبی، ضد قارچی، ضد سرطان، ضد سل، ضد لیشمانیا، ضد مالاریا و ضد افسردگی دارند (۵). فلاوازول‌ها

میکروب‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها پس از مدتی مقاوم می‌شوند که این عمل ناشی از جهش ژنی (موتاسیون) می‌باشد. یکی دیگر از عوامل مقاومت دارویی، مصرف خودسرانه و یا بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها است (۱). مشتقات کینوکسالیین و پیرازول که گروه مهمی از ترکیبات هیتروسیکل نیتروژن دار می‌باشند (۲)، دارای طیف وسیعی از اثرات بیولوژیکی

Email: reza-bnia@yahoo.com

مؤلف مسئول: احمد رضا بخردنیا - ساری - کیلومتر ۱۸ جاده دریا دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، واحد بین الملل رامسر، رامسر، ایران

۲. استاد، گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. داروساز، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشجوی دکتری تخصصی شیمی دارویی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۴/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۵/۲۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۹/۵

در سال ۲۰۱۳ یک سری از شیف بازهایی که با آمینو آنتی پیرین تهیه شده بودند به عنوان ترکیبات ضد میکروبی معرفی گردیدند (۲۲).

از این رو در این تحقیق بر آن شدیم تا شیف بازی تهیه کنیم تا از حلقه‌های کینوکسالین، پیرازول و ۴-آمینو آنتی پیرین تشکیل شده است و آن را به عنوان ترکیبی که می‌تواند دارای پتانسیل آنتی‌میکروبی باشد معرفی کنیم.

مواد و روش‌ها

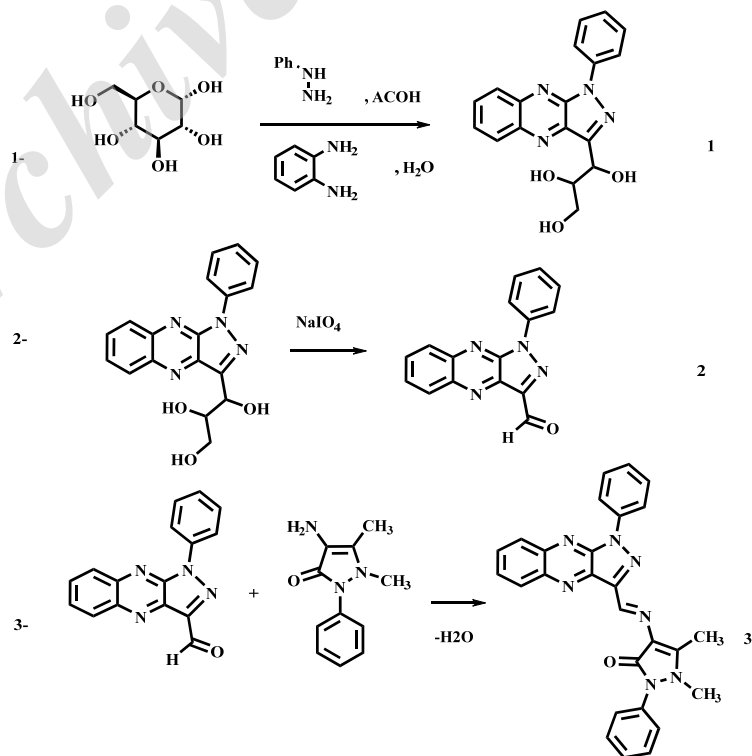
مطالعه حاضر به روش تجربی انجام شده است. شمای کلی واکنش به صورت زیر می‌باشد (تصویر شماره ۱):

گروهی از ترکیبات هتروسیکل هستند که خواص بیولوژیکی متنوعی از جمله اثرات آنتی باکتریال (۹، ۶)، دیورتیک و ضد التهابی (۱۰)، ضد قارچی (۱۱) و سایتوتوکسیک (۱۲) دارند.

مشقات پیرازولون از جمله آنتی پیرین، آمینو پیرین و دی پیرین ترکیبات شناخته شده‌ای هستند که به طور عمده به عنوان ضد تب و ضد درد استفاده می‌شوند (۱۴، ۱۳).

اخیراً Al-Haiza و همکاران یک ترکیب جدید با پیرازولون سنتز کردند که به طور مساوی اثر ضد قارچی و ضد باکتری دارد (۱۵).

چند مشتق از آنتی پیرین به صورت بیولوژیکی ارزیابی شده و فعالیت ضد درد (۱۶)، ضد التهاب (۱۷)، ضد باکتری (۱۸) و ضد سرطان (۲۱، ۱۹) آن‌ها گزارش شده است.



تصویر شماره ۱: طرح سنتز مشتقات (H-۱) پیرازولو [b-۴، ۵] کینوکسالین

روش کار برای سنتز

3-(glycerol-1-yl)-1-phenyl flavazole

ترکیب شماره (۱)

آن برای مدت ۱۲ ساعت در حمام یخ توسط هم زن مغناطیسی مخلوط شد. رسوبات تولید شده با استفاده از فیلتر جداسازی شده و پس از شست و شو با اتانول، محصول مورد نظر را با خلوص بالا به دست داد (۲۳).

به منظور تهیه فلاوازول مورد نظر، ۱۰ میلی مول

(۱/۸۰۱۶ گرم) دی گلوکز و ۱۰ میلی مول (۱/۰۸۱۴

گرم) اورتو فینیل دی امین به محلولی از ۵۰ میلی مول

(۴/۹۳ میلی لیتر) فینیل هیدرازین و ۴۰ میلی مول (۲/۲۸۸

میلی لیتر) استیک اسید اضافه شد. محلول حاصل با آب

به حجم ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد. سپس محتویات

بالون برای ۱۲ ساعت رفلاکس شد. واکنش با استفاده

از TLC پایش شده و پس از اتمام آن، مخلوط حاصل

سرد و در ادامه رسوبات تولید شده با استفاده از فیلتر

جداسازی شده و تبلور مجدد (Recrystallisation)

آن‌ها در ایزوپروپانول، محصول مورد نظر را با خلوص

بالا به دست داد (۵).

روش کار برای سنتز

2,3-dimethyl-1-phenyl-4-[(1-phenyl-1-H-pyrazolo[3,4-b]quinoxalin-3-yl methylene)amino]-1,2-dihydro-pyrazol-5-) one

ترکیب شماره (۳)

به منظور تهیه ایمین مورد نظر ۰/۳۵ میلی مول

(۰/۰۹ گرم) آلدهید تولید شده در مرحله قبل و ۰/۳۵

میلی مول ۴-امینو اتی پیرن (۰/۰۷ گرم) به ۴۲/۸۱ میلی

مول (۲۵ میلی لیتر) اتانول مطلق در حضور استیک اسید

اضافه شد. سپس بالون در حمام روغن گذاشته شده و

برای ۸ ساعت رفلاکس شد. واکنش با استفاده از TLC

پایش شده و پس از اتمام آن، مخلوط حاصل سرد و

حلال آلی توسط دستگاه حلال پرن تبخیر شد. محصول

نهایی خالص، در انتها با استفاده از تبلور مجدد در آب و

اتانول به دست آمد.

روش کار برای سنتز

3-Formyl-1-phenyl flavazole

(ترکیب شماره ۲)

به منظور تهیه آلدهید مورد نظر، ۱/۵ میلی

مول (۰/۵۱۵ گرم) از محصول مرحله قبل به ۳/۰۶ میلی

مول (۰/۶۵۴ گرم) سدیم متا پریدوات در ۲۰۰ میلی لیتر

آب اضافه شد. پس از مسدود کردن در بالون، محتویات

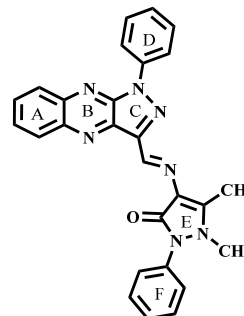
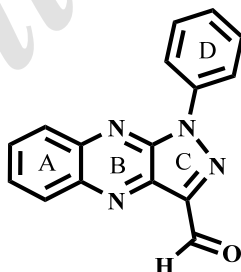
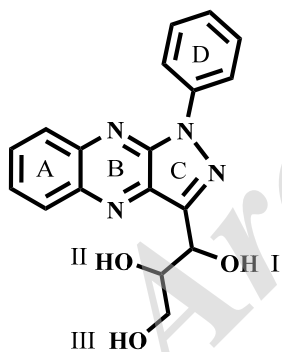
یافته ها

اطلاعات طیف NMR مواد سنتز شده در زیر آورده

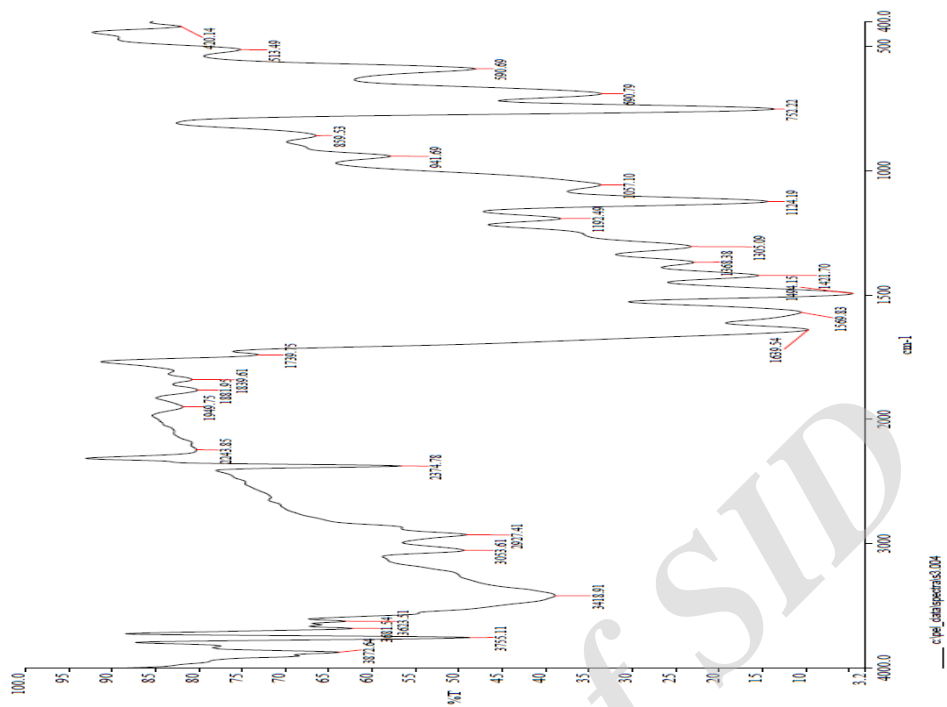
شده است:

جدول شماره ۱: اطلاعات طیفی و نقطه ذوب اجسام سنتز شده در این مطالعه

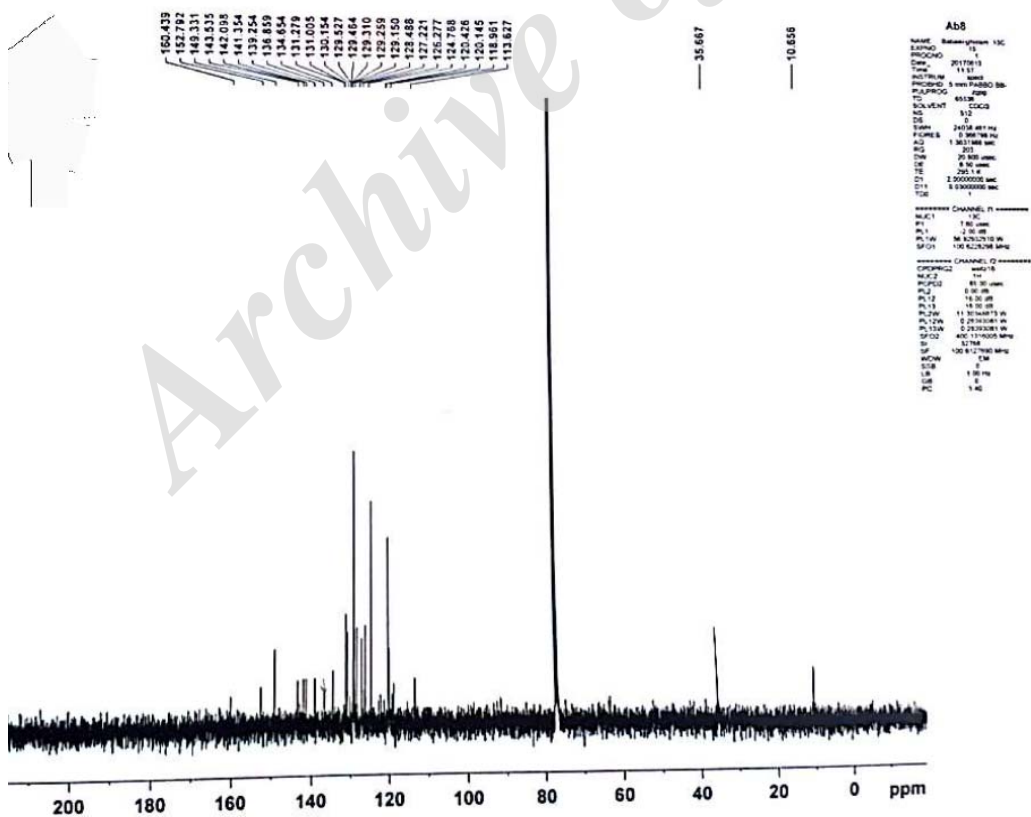
شماره جسم	طیف NMR (ppm)	نقطه ذوب (°C)
۲۰۷	¹³ C-NMR (500 MHz, DMSO): δ 129.1, 129.5, 142.09 (Aromatic carbons ring A); 142.09, 143.53 (Aromatic carbons Ring B); 141.35, 144.9 (Aromatic carbons Ring C); 120.14, 126.27, 129.4, 139.25 (Aromatic carbons Ring D); 63.82 (CH ₂ OH); 75.02 (CHOH(II)); 71.87 (CHOH(I)). IR (KBr, cm ⁻¹) ν _{max} : 3100-3700 (OH). Mass m/e=336	۱
۱۴۰	¹³ C-NMR (500 MHz, DMSO): δ 129.1, 129.5, 142.09 (Aromatic carbons ring A); 142.09, 143.53 (Aromatic carbons Ring B); 141.35, 144.9 (Aromatic carbons Ring C); 120.14, 126.27, 129.4, 139.25 (Aromatic carbons Ring D); 190 (C Aldehyde). IR (KBr, cm ⁻¹) ν _{max} : 1672.47 (C=O), 2861.90 (-CHO). ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 6.96 (s, 1H, CH(II)), 7 (s, 1H, CH(III)), 7.20 (s, 1H, CH(I)), 7.20 (s, 1H, CH(IV)), 7.49 (m, 4H, phenyl hydrogens (VI)), 8.97 (s, 1H, H-C=O(V)). Mass m/e=274	۲
۱۱۲	¹³ C-NMR (500 MHz, DMSO): δ 129.1, 129.5, 142.09 (Aromatic carbons ring A); 142.09, 143.53 (Aromatic carbons Ring B); 141.35, 144.9 (Aromatic carbons Ring C); 120.14, 126.27, 129.4, 139.25 (Aromatic carbons Ring D); 149.33 (C=N); 113.62, 152.79, 160.43 (Aromatic carbons Ring F); 35.66 (N-CH ₃); 10.65 (C-CH ₃); 113.62, 120.14, 129.31, 136.85 (Aromatic carbons Ring E). IR (KBr, cm ⁻¹) ν _{max} : 1639.54 (-C=N-). Mass m/e=459 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.27-8.58 (m, 4H, phenyl hydrogens, ring A); 7.55-7.62 (m, 5H, phenyl hydrogens, ring D); 7.97 (-C=N); 7.40-7.70 (m, 5H, phenyl hydrogens, ring E).	۳



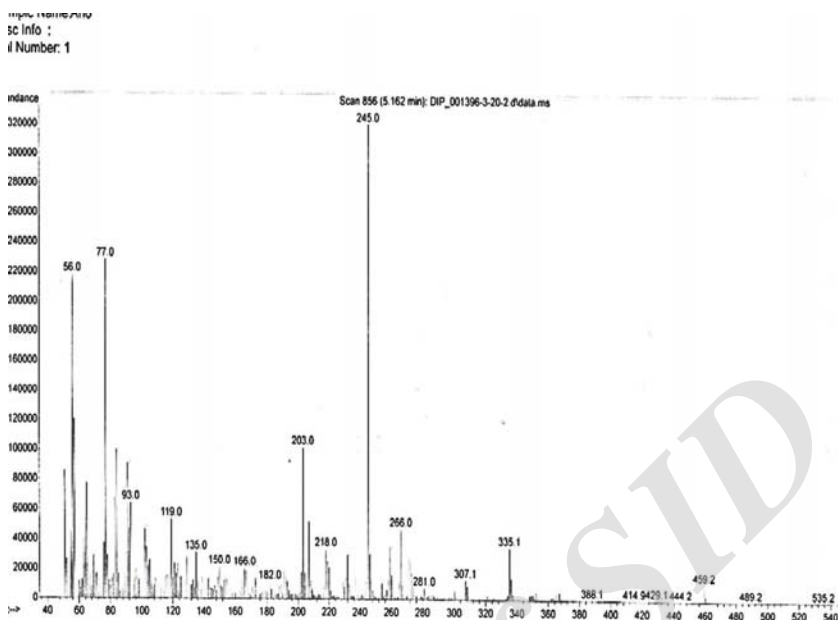
تصویر شماره ۲: ساختمان ماده شماره ۱ و ۲ و ۳



تصویر شماره ۳: طیف IR ماده شماره ۳



تصویر شماره ۴: طیف ۱۳C NMR ماده شماره ۳



تصویر شماره ۵: طیف Mass ماده شماره ۳

بحث

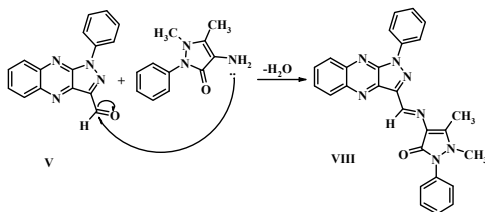
اهمیت ویژه عوامل ضد میکروبی اهمیت ویژه عوامل ضد میکروبی در همه جوامع سبب شده تا ساخت اینگونه ترکیبات از موضوعات مورد علاقه دانشمندان در سال‌های اخیر باشد. البته باید توجه داشت که سنجش کمی انتی بیوتیک‌ها (۲۴) مانند سایر داروها (۲۵) به دلیل ایجاد مقاومت دارویی از دیگر چالش‌ها می‌باشد.

تولید ایمین نهایی VIII (ترکیب ۳) شامل ۳ مرحله است که از ماده اولیه ارزان و در دسترس D-گلوکز به عنوان ماده اولیه استفاده می‌شود. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد در مرحله اول از D-گلوکز، فنیل هیدرازین و فنیل دی آمین به عنوان مواد واکنش‌گر برای تولید ترکیب شماره ۱ استفاده شد. با استفاده از اضافه شدن سدیم متا پریودات به محصول مرحله اول، اکسیداسیون ۳-(glycerol-1-yl)-1-phenyl flavazole (ترکیب

شماره ۱) در حمام یخ انجام می‌گردد. اکسیداسیون ماده شماره ۱ که همراه با شکسته شدن پیوند C-C در قسمت گلیسرول همراه می‌باشد، منجر به تشکیل آلدهید مربوطه می‌گردد. حمام یخ باعث می‌شود تا از اکسایش اضافی در این مرحله جلوگیری گردد و واکنش در مرحله تولید آلدهید متوقف شود. سپس مرحله پایانی که نمونه‌ای از واکنش تشکیل شیف باز می‌باشد به گرما و محیط اسیدی نیاز دارد. ایمین مورد نظر بعد از اضافه کردن ۴-آمینواتنی پیرن به محصول مرحله دوم و از دست دادن آب به دست می‌آید. این مرحله همراه با حمله نوکلئوفیلی نیتروژن آمینی ماده ۴-آمینواتنی پیرن به قسمت کربونیل ماده ۱-فنیل فلاوازول-۳-کربوکسالدهید می‌باشد.

بر اساس مکانیسم پیشنهاد شده در خصوص نحوه انجام این واکنش، بنظر می‌رسد که ابتدا واکنش گلوکز و اورتو فنیل دی آمین منجر به تولید یک تترا هیدروکسی شده که در مرحله بعد توسط اولین مولکول فنیل هیدرازین، دهیدروژنه می‌شود و به کتون مربوطه

در نهایت ترکیب VIII به عنوان شیف باز از ترکیب V و ۴-امینو آنتی پیرن حاصل می‌شود (تصویر شماره ۷).

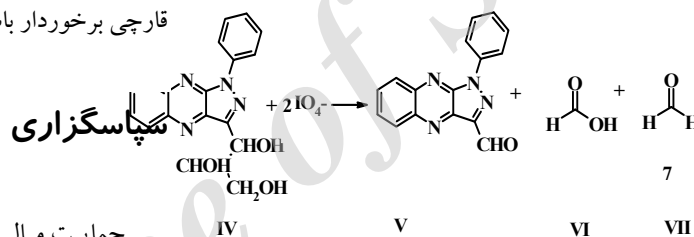


تصویر شماره ۷: تهیه ایمین مورد نظر از طریق واکنش شیف باز

با توجه به این که دو بخش از شیف باز تولید شده می‌تواند دارای خواص آنتی میکروبی باشد، لذا این ترکیب می‌تواند از پتانسیل اثرات ضد باکتری و یا ضد قارچی برخوردار باشد.

تبدیل می‌شود. مولکول دوم فنیل هیدرازین، با کربونیل ترکیب اخیر در یک واکنش تراکمی، هیدرازون مربوطه را ایجاد میکند. سپس طی یک واکنش اکسیداسیون حلقوی در واکنش با مولکول فنیل هیدرازین سوم، ترکیب IV تولید می‌شود. در مرحله بعد آنیون پریودات حاصل از سدیم متاپریودات، در واکنش اکسیداسیون همراه با شکستن (Oxidative cleavage) شرکت نموده و ترکیب IV را تبدیل به ۱-فنیل فلاوازول-۳-کربوکسالدهید (ترکیب V) می‌کند.

بدیهی است که فرمیک اسید (ترکیب VI) و فرم الدهید (ترکیب VII) حاصل باید به عنوان محصولات جانبی از محیط واکنش حذف گردند (تصویر شماره ۶).



تصویر شماره ۶: تولید ۱-فنیل فلاوازول-۳-کربوکسالدهید به همراه مشتقات جانبی

حمایت مالی این کار از محل طرح پژوهشی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران (واحد بین الملل رامسر) صورت گرفته است.

References

- Chioua M, Samadi A, Soriano E, Lozach O, Meijer L, Marco-Contelles J. Synthesis and biological evaluation of 3, 6-diamino-1H-pyrazolo [3, 4-b] pyridine derivatives as protein kinase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009;19(16):4566-459.
- Vessally E, Soleimani-Amiri S, Hosseinian A, Edjlali L, Bekhradnia A. RSC Advances. New protocols to access imidazoles and their ring fused analogues: Synthesis from: N – propargylamines. 2017; 7 (12): 7079-7091.
- Shafiee A, Kassae, M, Bekhradnia, A R. Synthesis of novel 3,4-diaryl-1H-pyrroles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2007; 44 (2): 471-474.
- Vessally E, Hosseinian A, Edjlali L, Bekhradnia, A, Esrafil M D. New route to 1,4-oxazepane and 1,4-diazepane derivatives: synthesis from N-propargylamines. *RSC Advances* 2016; 6 (102): 99781-99793.
- Patidar AK, Jeyakandan M, Mobjiya AK, Selvam G. Exploring potential of quinoxaline moiety. *JPRIF*. 2011;42(28):386-392.
- Gąsiorowski P, Matusiewicz M, Gondek E, Uchacz T, Danel A, Wojtasik K, et al. Synthesis, UV-Vis spectroscopy and DFT/TDDFT calculations on 6-substituted

- halogen derivatives of 1,3-diphenyl-1H-pyrazolo [3,4-b] quinoxalines dyes. *Journal of Luminescence*. 2017;192:288-296.
7. Heydenreich M, Koch A, Sarodnick G, Kleinpeter E. Quinoxalines XIV. Synthesis, ¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR spectroscopic, and quantum chemical study of 1H-pyrazolo [3, 4-b] quinoxalines (flavazoles). *Tetrahedron*. 2005;61(9):2373-2385.
 8. Kurasawa Y, Muramatsu M, Yamazaki K, Okamoto Y, Takada A. Synthesis of 3-(α -chlorophenylhydrazono) heteroaryl-methyl-2-oxo-1, 2-dihydroquinoxalines with antimicrobial activity. *Journal of heterocyclic chemistry*. 1986;23(5):1387-1390.
 9. Kim HS, Chung JY, Kim EK, Park YT, Hong YS, Lee MK, et al. Synthesis and evaluation of 1H-pyrazolo [3, 4-b] quinoxalines and 1-aryl-3-quinoxaliny-1, 2, 4-triazole as antibacterial agent. *Journal of heterocyclic chemistry*. 1996;33(6):1855-1858.
 10. Sarodnick G, Linker T. Quinoxalines X. a new and convenient synthesis of 1H-Pyrazolo [3, 4-b] quinoxalines (Flavazoles). *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2001;38(4):829-836.
 11. Kurasawa Y, Muramatsu M, Yamazaki K, Tajima S, Okamoto Y, Takada A. A convenient synthesis and antifungal activity of 1-aryl-1H-and 1-aryl-3-heteroaryl-1H-pyrazolo [3, 4-b] quinoxalines A Convenient Synthesis and Antifungal Activity. *Journal of heterocyclic chemistry*. 1986;23(5):1379-1382.
 12. Monge A, Palop J, Pinol A, Martínez-Crespo F, Narro S, González M, et al. 3-Amino-2-quinoxalinecarbonitrile. New fused quinoxalines with potential cytotoxic activity. *Journal of heterocyclic chemistry*. 1994;31(5):1135-1139.
 13. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(4):882-888.
 14. Gürsoy A, Demirayak Ş, Çapan G, Erol K, Vural K. Synthesis and preliminary evaluation of new 5-pyrazolinone derivatives as analgesic agents. *European journal of medicinal chemistry*. 2000;35(3):359-364.
 15. Al-Haiza MA, El-Assiery SA, Sayed GH. Synthesis and potential antimicrobial activity of some new compounds containing the pyrazol-3-one moiety. *Acta pharmaceutica*. 2001;51(4):251-261.
 16. Turan-Zitouni G, Sivacı M, Kılıç FS, Erol K. Synthesis of some triazolyl-antipyrene derivatives and investigation of analgesic activity. *European journal of medicinal chemistry*. 2001;36(7):685-689.
 17. Lutsevich A, Bender K, Reshet'ko O. The relationship between antipyrene kinetics, the seromucoid content and the xanthine oxidase activity in the plasma of rats with acute and chronic inflammation. *Eksp Klin Farmakol* 1995;58(4):51-55.
 18. Bondock S, Rabie R, Etman HA, Fadda AA. Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating antipyrene moiety. *European journal of medicinal chemistry*. 2008;43(10):2122-2129.
 19. Metwally M, Gouda M, Harmal AN, Khalil A. Synthesis, antitumor,

- cytotoxic and antioxidant evaluation of some new pyrazolotriazines attached to antipyrine moiety. *European journal of medicinal chemistry*. 2012;56:254-262.
20. Kakiuchi Y, Sasaki N, Satoh-Masuoka M, Murofushi H, Murakami-Murofushi K. A novel pyrazolone, 4, 4-dichloro-1-(2, 4-dichlorophenyl)-3-methyl-5-pyrazolone, as a potent catalytic inhibitor of human telomerase. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;320(4):1351-1358.
21. Sigroha S, Narasimhan B, Kumar P, Khatkar A, Ramasamy K, Mani V, et al. Design, synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation, and QSAR studies of 4-(substituted benzylidene-amino)-1, 5-dimethyl-2-phenyl-1, 2-dihydropyrazol-3-ones. *Medicinal Chemistry Research*. 2012;21(11):3863-3875.
22. Joseph J, Nagashri K, Rani GAB. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of copper complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2013;17(3):285-294.
23. Srivastava S, Banerjee J, Srestha N. Quinoxaline as a potent heterocyclic moiety. *IOSR J Pharm*. 2014;4(12):17-27.
24. Azizi S. N, Chaichi MJ, Shakeri P, Bekhradnia A. Determination of Epinephrine in Pharmaceutical Formulation by an Optimized Novel Luminescence Method Using CdS Quantum Dots as Sensitizer. *Journal of Fluorescence*. 2013; 23 (2): 227-235.
25. Kaščáková S, Maigre L, Chevalier J, Réfrégiers M, Pagès JM. Antibiotic transport in resistant bacteria: synchrotron UV fluorescence microscopy to determine antibiotic accumulation with single cell resolution. *PLOS ONE*. 2012;7(6): 38624.