Оригинальная статья / Research article

УДК 547.859.3; 547.794.3

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2140

Check for updates

CC BY 4.0

Производные 2-амино-4-(2-фурил)пиридин-3-карбонитрилов как перспективные антистафилококковые препараты

Д. С. Беспалов[2], Д. М. Егоров[1, 2], А. С. Крылов[1, 2]✉, Е. Н. Чернова[1], И. Л. Кузикова[1], З. А. Жаковская[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук» (СПб ФИЦ РАН). 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 14-я линия В.О., д. 39

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» (СПбГТИ(ТУ)). 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 24–26/49, литера А

✉ **Контактное лицо:** Крылов Александр Сергеевич. **E-mail:** alexandr_krylov@bk.ru

ORCID: Д. С. Беспалов – https://orcid.org/0009-0008-3495-8491;
Д. М. Егоров – https://orcid.org/0000-0003-3744-9306;
А. С. Крылов – https://orcid.org/0000-0003-1773-7802;
Е. Н. Чернова – https://orcid.org/0000-0002-2135-4540;
И. Л. Кузикова – https://orcid.org/0000-0001-6199-3104;
З. А. Жаковская – https://orcid.org/0000-0002-5620-1317.

Статья поступила: 09.07.2025 **Статья принята в печать:** 22.08.2025 **Статья опубликована:** 22.08.2025

Резюме

Введение. Соединения, содержащие в своем составе фурановый фрагмент, часто проявляют антимикробную активность. Несмотря на то что среди производных пиридина нет препаратов, проявляющих противомикробную активность, его комбинация с фурановым заместителем может рассматриваться как перспективный тандем для создания эффективных антимикробных препаратов.

Цель. Целью данного исследования является синтез гибридных структур, содержащих фурановый и аминопиридиновый фрагменты и исследование их антимикробных свойств.

Материалы и методы. Реакцией фурфурола, малонодинитрила, ацетата аммония и соответствующего кетона получена серия 5,6-замещенных 2-амино-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрилов.

Результаты и обсуждение. Для полученных соединений исследована их антимикробная активность в отношении бактерий *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и дрожжеподобных грибов *Candida utilis*. Определены соединения, обладающие высокой антибактериальной активностью, проведена оценка влияния заместителей в 5 и 6 положениях на исследуемую активность.

Заключение. Получен ряд новых замещенных 5,6-диалкил-4-фурил-2-аминопиридинил-3-карбонитрилов и исследована *in vitro* их антимикробная активность.

Ключевые слова: 2-аминопиридин, многокомпонентная реакция, антимикробная активность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д. С. Беспалов и Д. М. Егоров осуществили синтез соединений и доказали их строение. Е. Н. Чернова провела масс-спектрометрическое исследование полученных соединений. И. Л. Кузикова и З. А. Жаковская провели исследования биологической активности соединений. Д. С. Беспалов, Д. М. Егоров, А. С. Крылов, И. Л. Кузикова и З. А. Жаковская участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-13-00224, https://rscf.ru/project/23-13-00224/, с использованием оборудования инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

Для цитирования: Беспалов Д. С., Егоров Д. М., Крылов А. С., Чернова Е. Н., Кузикова И. Л., Жаковская З. А. Производные 2-амино-4-(2-фурил)пиридин-3-карбонитрилов как перспективные антистафилококковые препараты. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(3). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2140

© Беспалов Д. С., Егоров Д. М., Крылов А. С., Чернова Е. Н., Кузикова И. Л., Жаковская З. А., 2025
© Bespalov D. S., Egorov D. M., Krylov A. S., Chernova E. N., Kuzikova I. L., Zhakovskaya Z. A., 2025

Derivatives of 2-amino-4-(furan-2-yl)pyridine-3-carbonitriles as promising antistaphylococcal drugs

Denis S. Bespalov[2], Dmitry M. Egorov[1, 2], Aleksandr S. Krylov[1, 2]✉, Ekaterina N. Chernova[1], Irina L. Kuzikova[1], Zoya A. Zhakovskaya[1]

[1] St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. 39, 14th line V.O., Saint-Petersburg, 199178, Russia
[2] Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University). 24–26/49A, Moskovsky prospect, Saint-Petersburg, 190013, Russia

✉ **Corresponding author:** Aleksandr S. Krylov. **E-mail:** alexandr_krylov@bk.ru

ORCID: Denis S. Bespalov – https://orcid.org/0009-0008-3495-8491;
Dmitry M. Egorov – https://orcid.org/0000-0003-3744-9306;
Aleksandr S. Krylov – https://orcid.org/0000-0003-1773-7802;
Ekaterina N. Chernova – https://orcid.org/0000-0002-2135-4540;
Irina L. Kuzikova – https://orcid.org/0000-0001-6199-3104;
Zoya A. Zhakovskaya – https://orcid.org/0000-0002-5620-1317.

Received: 09.07.2025 **Accepted:** 22.08.2025 **Published:** 22.08.2025

Abstract

Introduction. Furan-containing compounds frequently demonstrate antimicrobial properties. While pyridine-based compounds alone lack antimicrobial activity, their structural combination with a furan moiety presents a promising approach for designing novel antimicrobial agents.

Aim. This study aims to synthesize hybrid molecules incorporating both furan and aminopyridine fragments and evaluate their antimicrobial potential.

Materials and methods. We prepared a series of 5,6-substituted 2-amino-4-(2-furyl)pyridine-3-carbonitriles via a one-pot multicomponent reaction using furfural, malononitrile, ammonium acetate, and selected ketones.

Results and Discussion. The synthesized compounds exhibited significant antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and the yeast-like fungus *Candida utilis*. Structure-activity relationship analysis revealed that substituents at the 5- and 6-positions critically influence antibacterial potency.

Conclusion. We successfully developed a novel series of 2-amino-5,6-dialkyl-4-(furan-2-yl)pyridine-3-carbonitriles and characterized their *in vitro* antimicrobial effects, identifying key structural features for enhanced activity.

Keywords: 2-aminopyridines, multicomponent reaction, antimicrobial activity

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Denis S. Bespalov and Dmitry M. Egorov performed the synthesis of the compounds and confirmed their structures. Ekaterina N. Chernova conducted mass spectrometric analysis of the obtained compounds. Irina L. Kuzikova and Zoya A. Zhakovskaya performed the biological activity studies. Denis S. Bespalov, Dmitry M. Egorov, Aleksandr S. Krylov, Irina L. Kuzikova, Zoya A. Zhakovskaya participated in writing the manuscript. All authors participated in the discussion of the results.

Funding. The study was carried out with the Russian Science Foundation (No. 23-13-00224, https://rscf.ru/project/23-13-00224/) using the equipment of the Engineering Center of the St. Petersburg State Technological Institute.

For citation: Bespalov D. S., Egorov D. M., Krylov A. S., Chernova E. N., Kuzikova I. L., Zhakovskaya Z. A. Derivatives of 2-amino-4-(furan-2-yl)pyridine-3-carbonitriles as promising antistaphylococcal drugs. *Drug development & registration*. 2025;14(3). (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2140

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых антимикробных препаратов сохраняет высокую актуальность ввиду постоянной выработки резистентности у различных микроорганизмов [1–3]. Неконтролируемое и нецелесообразное использование антибиотических соединений является триггером повышения устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, что приводит к глобальным проблемам современного здравоохранения. Данные организаций, осуществляющих эпидемиологический надзор в Европе (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net) и Азии (Central Asia and Eastern European Surveillance of Antimicrobial

Resistance, CAESAR), говорят об устойчивом росте резистентности бактерий к антибиотикам за последнее десятилетие[1]. Центры по контролю и профилактике заболеваний США показали, что количество бактериальных инфекций, устойчивых к антимикробным препаратам, за время пандемии COVID-19 выросло на 20 %. Всемирная организация здравоохранения определяет устойчивость к антибиотикам как одну из наиболее серьезных угроз общественному здоровью в XXI веке. Выделены категории высоковирулентных, резистентных видов бактерий, включающих *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др.[2] Возрастает число патогенных грибов, устойчивых к противогрибковым препаратам [4]. Все это требует расширения области поиска и разработки новых эффективных антимикробных препаратов.

Наиболее эффективным подходом с точки зрения химии к синтезу биологически активных полифункциональных соединений является использование многокомпонентных реакций [5–8]. Данный подход позволяет однореакторно проводить синтез соединений, сочетающий сразу нескольких перспективных биологически активных фрагментов. Также данный метод позволяет экономить общее время процесса и расход используемых растворителей и компонентов для реакции, попутно снижая количество отходов и затраты на очистку полупродуктов.

Поиск новых перспективных биологически активных соединений рационально проводить в ходе постадийной модификации структуры соединения, проявившего высокую активность в исследованиях. Производные, содержащие в своем составе фурановый фрагмент [9–13], часто проявляют антимикробную активность. Примером таких препаратов могут служить фуральтадон [14], нитрофурал [15], нифуроксазид [16], цефуроксим [17], цефтиофур [18], дилоксанид [19] и их производные. Соединения, в состав которых входит пиридиновый фрагмент, также часто проявляют высокую биологическую активность [20–25]. Существуют лекарственные препараты, в состав активных фармацевтических субстанций которых входят соединения с аминопиридиновым фрагментом: метапирилен [26], феназопиридин [27], хлоропирамин [28], мепирамин [29], дальфампридин [30], амринон [31], кризотиниб [32] (рисунок 1). Несмотря на то что среди производных пиридина нет препаратов, проявляющих противомикробную активность, его комбинация с фурановым заместителем может рассматриваться как перспективный тандем для создания эффективных антимикробных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР (^{1}H, ^{13}C) были сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay (Bruker Corporation, США) на частотах 400,17 Гц (^{1}H), 101,62 Гц (^{13}C). Масс-спектроскопические данные были получены на приборе Agilent 6530 Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, США). Определение температур плавления проводилось с использованием столика Кофлера (VEB Wägetechnik Rapido, PHMK 81/2969, Германия).

Общая методика получения соединений 4a–4l. Изначально приготовляли раствор малонодинитрила (х.ч., ФГУП «СКТБ «Технолог», Россия) **1** (0,01 моль) в безводном бензоле (х.ч., АО «ВЕКТОН», Россия) (40 мл), добавляли фурфурол (ч., АО «ЛенРеактив», Россия) **2** (0,01 моль), соответствующий кетон **3a**–**3l** (0,01 моль), ацетат аммония (ч.д.а., «ЛенРеактив», Россия) (0,07 моль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с насадкой Дина – Старка до прекращения отделения воды. После окончания реакции смесь упаривали в вакууме водоструйного насоса и остаток перекристаллизовывали из этилового спирта.

2-амино-6-*трет*-бутил-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4a). Выход 92 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 165–166 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, ppm (*J*, Гц): 1,26 с (9H, $(CH_3)_3C$), 6,74 с (1H, CH_{Ar}), 6,75 уш. с (2H, NH_2), 6,99 с (1H, CH_{Ar}), 7,40 с (1H, CH_{Ar}), 7,94 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, ppm: 29,83 ($(\underline{C}H_3)_3C$), 38,01 ($(CH_3)_3\underline{C}$), 80,72 ($C_{Ar}CN$), 103,71 (CH_{Ar}), 113,01 (CH_{Ar}), 113,07 (CH_{Ar}) 117,81 (CN), 141,11 (C_{Ar}), 145,65 (CH_{Ar}), 149,17 (C_{Ar}), 161,08 (C_{Ar}), 173,26 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{14}H_{16}N_3O$, $[M+H]^+$: 242,1288, найдено: 242,1293.

2-амино-6-метил-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4b). Выход 89 %, белые кристаллы. $T_{пл.}$ 241–242 °C. $T_{пл.}$ (лит. [36]) 169–171 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 2,33 с (3H, CH_3), 6,73 с (1H, CH_{Ar}), 6,83 с (2H, NH_2), 6,87 с (1H, CH_{Ar}), 7,36 с (1H, CH_{Ar}), 7,94 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 24,85 ($\underline{C}H_3$), 80,28 ($C_{Ar}CN$), 107,67 (CH_{Ar}), 113,10 (CH_{Ar}), 117,82 (CN), 140,79 (C_{Ar}), 145,73 (CH_{Ar}), 148,93 (C_{Ar}), 161,52 (C_{Ar}), 162,86 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{11}H_{10}N_3O$, $[M+H]^+$: 200,0818, найдено: 200,0822.

2-амино-5,6-диметил-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4c). Выход 83 %, белые кристаллы. $T_{пл.}$ 246–247 °C. $T_{пл.}$ (лит. [37]) 198 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 2,05 с (3H, CH_3), 2,37 с (3H, CH_3), 6,61 с (2H, NH_2), 6,71 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,4, $^4J_{HH}$ 1,8), 6,84 д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,4), 7,92 д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{HH}$ 1,8). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 15,54 ($\underline{C}H_3$), 24,07 ($\underline{C}H_3$), 85,99 ($C_{Ar}CN$), 112,05 (CH_{Ar}), 113,56

[1] Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: https://doi.org/10.2900/230516. Accessed: 25.07.2025.

[2] WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461. Accessed: 25.07.2025.

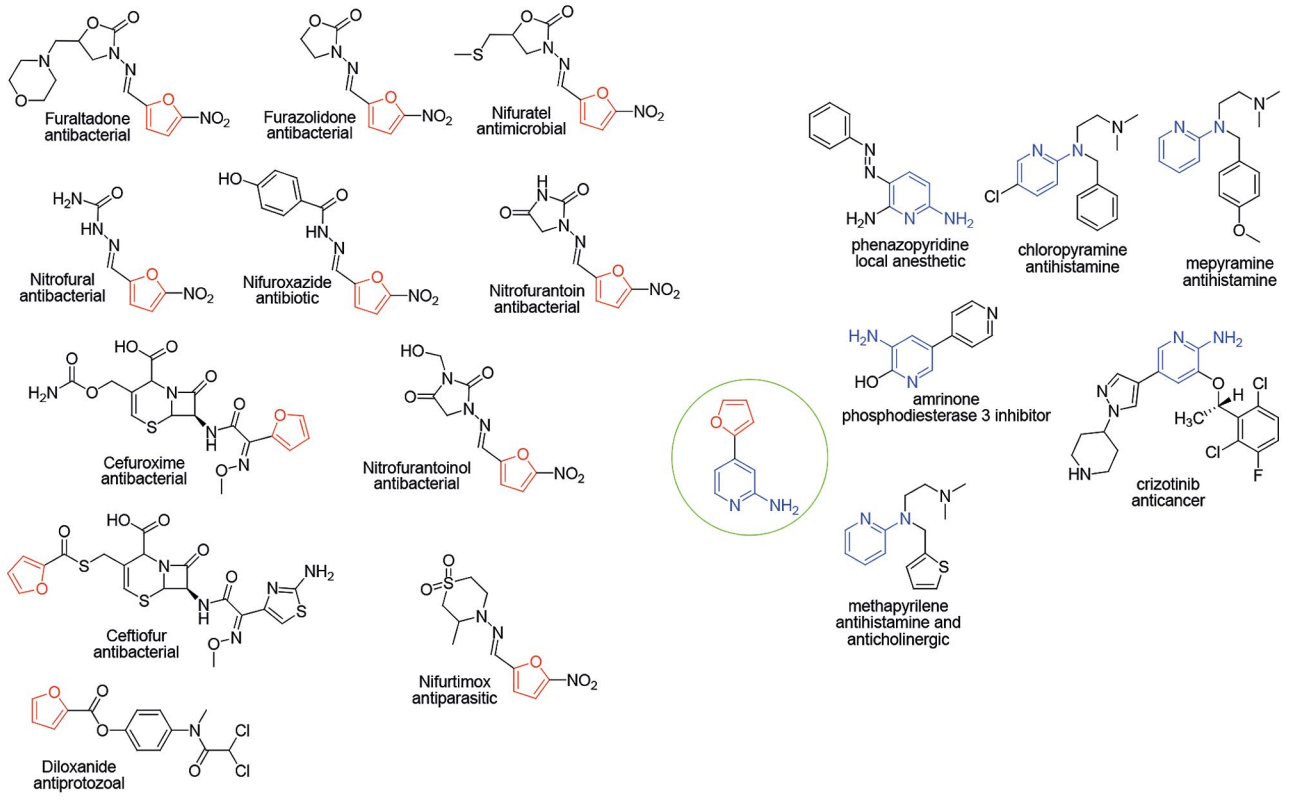

Рисунок 1. **Структурные формулы активных фармацевтических субстанций, содержащих фурановый или аминопиридиновый фрагмент**

Figure 1. **The structures of active pharmaceutical ingredients containing a furan or aminopyridine fragment**

(CH_{Ar}), 117,37 (CN), 118,07 (C_{Ar}), 141,34 (C_{Ar}), 144,79 (CH_{Ar}), 148,30 (C_{Ar}), 159,04 (C_{Ar}), 162,57 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{12}H_{12}N_3O$, $[M+H]^+$: 214,0975, найдено: 214,0970.

2-амино-6-изобутил-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4d). Выход 86 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 211–212 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 0,88 д (6H, CH_3, $^3J_{HH}$ 6,6), 2,04 дг (1H, CH, $^3J_{HH}$ 6,8), 2,45 д (2H, CH_2, $^3J_{HH}$ 7,2), 6,75 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6, $^4J_{HH}$ 1,8), 6,83 уш. с (2H, NH_2), 6,86 с (1H, CH), 7,39 д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6), 7,96 д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{HH}$ 1,8). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 22,74 (CH_3), 28,61 (CH_2), 47,39 (CH), 80,56 (C_{Ar}CN), 107,86 (CH_{Ar}), 113,13 (CH_{Ar}), 117,83 (CN), 128,77 (C_{Ar}), 140,68 (C_{Ar}), 145,75 (CH_{Ar}), 148,98 (C_{Ar}), 161,61 (C_{Ar}), 165,79 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{14}H_{16}N_3O$, $[M+H]^+$: 242,1288, найдено: 242,1292.

2-амино-6-фенилил-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4e). Выход 89 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 160–162 °C. $T_{пл.}$ (лит. [36]) 150 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 6,80 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6, $^4J_{HH}$ 1,8), 7,02 уш. с (2H, NH_2), 7,51 м (3H, CH), 7,55 м (2H, CH), 8,02 д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{HH}$ 1,8), 8,11 с (1H, CH), 8,13 д (1H, CH, $^3J_{HH}$ 2,4). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 81,90 (C_{Ar}CN), 104,82 (CH_{Ar}), 113,25 (CH_{Ar}), 113,61 (CH_{Ar}), 117,73 (CN), 127,56 (CH_{Ar}), 129,13 (CH_{Ar}), 130,63 (CH_{Ar}), 137,92 (C_{Ar}), 141,77 (C_{Ar}), 146,00 (CH_{Ar}), 149,17 (C_{Ar}), 159,26 (C_{Ar}), 161,63 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{16}H_{12}N_3O$, $[M+H]^+$: 262,0975, найдено: 262,0982.

2-амино-6-(4-метоксифенил)-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4f). Выход 92 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 197–198 °C. $T_{пл.}$ (лит. [37]) 184 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 3,83 с (3H, CH_3O), 6,72 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6, $^4J_{HH}$ 1,8), 6,96 уш. с (2H, NH_2), 7,05 д (2H, CH, $^3J_{HH}$ 8,5), 7,48 с (1H, CH_{Ar}), 7,51 д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6), 8,00 д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{HH}$ 1,8), 8,09 д (2H, CH, $^3J_{HH}$ 8,5). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 55,77 (CH_3O), 81,00 (C_{Ar}CN), 103,99 (CH_{Ar}), 113,17 (CH_{Ar}), 113,36 (CH_{Ar}), 117,93 (CN), 129,14 (CH_{Ar}), 130,23 (C_{Ar}), 141,55 (C_{Ar}), 145,85 (CH_{Ar}), 149,26 (C_{Ar}), 158,92 (C_{Ar}), 161,48 (C_{Ar}), 161,60 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{17}H_{14}N_3O_2$, $[M+H]^+$: 292,1081, найдено: 292,1088.

2-амино-6-(2-нафтил)-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4g). Выход 86 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 210–211 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 6,81 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6, $^4J_{HH}$ 1,8), 7,06 уш. с (2H, NH_2), 7,58 м (3H, CH), 7,71 с (1H, CH_{Ar}), 7,97 м (1H, CH_{Ar}), 8,04 м (3H, CH_{Ar}), 8,26 д (2H, CH, $^3J_{HH}$ 8,6, $^4J_{HH}$ 1,8), 8,71 м (1H, CH). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 81,95 (C_{Ar}CN),

105,18 (CH_{Ar}), 113,27 (CH_{Ar}), 113,65 (CH_{Ar}), 117,93 (CN), 124,85 (CH_{Ar}), 127,09 (CH_{Ar}), 127,38 (CH_{Ar}), 127,70 (C_{Ar}), 128,03 (CH_{Ar}), 128,62 (CH_{Ar}), 129,26 (C_{Ar}), 133,25 (C_{Ar}), 134,16 (C_{Ar}), 135,31 (C_{Ar}), 141,80 (C_{Ar}), 146,00 (CH_{Ar}), 149,17 (CH_{Ar}), 159,13 (C_{Ar}), 161,68 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{20}H_{14}N_3O$, $[M+H]^+$: 312,1131, найдено: 312,1140.

2-амино-6-(4-фенилфенил)-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4h). Выход 81 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 226–227 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 6,80 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6, $^4J_{HH}$ 1,8), 7,03 уш. с (2H, NH_2), 7,40 т (1H, CH, $^3J_{HH}$ 7,3), 7,49 т (2H, CH, $^3J_{HH}$ 7,6), 7,55 д (1H, CH, $^3J_{HH}$ 3,5), 7,60 с (1H, CH_{Ar}), 7,74 д (2H, CH, $^3J_{HH}$ 7,3), 7,81 д (2H, CH, $^3J_{HH}$ 8,5), 8,02 д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{HH}$ 1,5), 8,22 д (1H, CH, $^3J_{HH}$ 8,5). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 81,91 ($C_{Ar}CN$), 104,76 (CH_{Ar}), 113,28 (CH_{Ar}), 113,61 (CH_{Ar}), 117,78 (CN), 127,19 (CH_{Ar}), 127,32 (CH_{Ar}), 128,17 (CH_{Ar}), 128,38 (C_{Ar}), 129,48 (CH_{Ar}), 136,83 (CH_{Ar}), 139,73 (C_{Ar}), 141,76 (C_{Ar}), 142,14 (C_{Ar}), 145,98 (CH_{Ar}), 149,17 (C_{Ar}), 158,76 (C_{Ar}), 161,65 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{22}H_{16}N_3O$, $[M+H]^+$: 338,1288, найдено: 338,1299.

2-амино-6-(3-хлорфенил)-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4i). Выход 84 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 160–162 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 6,77 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6, $^4J_{HH}$ 1,8), 7,04 уш. с (2H, NH_2), 7,51 дд (2H, CH, $^3J_{HH}$ 4,9, $^4J_{HH}$ 1,4), 7,55 м (2H, CH), 7,99 с (1H, CH_{Ar}, $^4J_{HH}$ 1,7), 8,05 м (1H, CH_{Ar}), 8,15 д (1H, CH, $^4J_{HH}$ 1,4). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 82,55 ($C_{Ar}CN$), 105,00 (CH_{Ar}), 113,23 (CH_{Ar}), 113,85 (CH_{Ar}), 117,55 (CN), 126,05 (CH_{Ar}), 127,19 (CH_{Ar}), 130,25 (CH_{Ar}), 130,93 (CH_{Ar}), 134,12 (C_{Ar}), 139,92 (C_{Ar}), 141,95 (C_{Ar}), 146,03 (CH_{Ar}), 149,06 (C_{Ar}), 157,38 (C_{Ar}), 161,54 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{16}H_{11}ClN_3O$, $[M+H]^+$: 296,0585, найдено: 296,0596.

2-амино-6-(4-фторфенил)-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4j). Выход 90 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 182–183 °C. $T_{пл.}$ (лит. [38]) 180 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 6,78 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6, $^4J_{HH}$ 1,8), 7,00 уш. с (2H, NH_2), 7,33 дд (2H, CH, $^3J_{HH}$ 8,8, $^3J_{HF}$ 8,8), 7,50 с (1H, CH), 7,52 д (1H, CH, $^3J_{HH}$ 7,6), 7,55 д (1H, CH, $^3J_{HH}$ 3,5), 8,00 д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{HH}$ 1,7), 8,17 дд (1H, CH, $^3J_{HH}$ 8,8, $^3J_{HF}$ 5,6). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_{C1}, м. д.: 81,84 ($C_{Ar}CN$), 104,62 (CH_{Ar}), 113,23 (CH_{Ar}), 113,67 (CH_{Ar}), 116,02 д (CH, $^2J_{CF}$ 21,45), 117,69 (CN), 129,89 д (CH, $^3J_{CF}$ 8,6), 134,36 д (C, $^4J_{CF}$ 3,3), 141,84 (C_{Ar}), 145,99 (CH_{Ar}), 149,11 (C_{Ar}), 158,13 (C_{Ar}), 161,57 (C_{Ar}), 163,87 д (C, $^1J_{CF}$ 247,9). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{16}H_{11}FN_3O$, $[M+H]^+$: 280,0881, найдено: 280,0888.

2-амино-6-метил-5-гексил-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрил (4k). Выход 83 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 222–223 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 0,83 д (3H, $^3J_{HH}$ 7,1), 1,22 м (8H, CH), 1,62 т (3H, $^3J_{HH}$ 7,7), 2,39 с (3H), 6,65 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,5, $^4J_{HH}$ 1,7), 6,75 уш. с (2H, NH_2), 7,38 д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6), 7,92 д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{HH}$ 1,7). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 14,35 ($\underline{C}H_3$), 22,43, 22,53, 23,23, 28,79, 29,10 (CH_2), 29,90 (CH_3), 38,27 ($\underline{C}H_2$), 80,51 ($C_{Ar}CN$), 112,06 (CH_{Ar}), 113,06 (CH_{Ar}), 117,13 (CN), 117,76 (C_{Ar}), 140,83 (C_{Ar}), 144,74 (CH_{Ar}), 148,33 (C_{Ar}), 158,89 (C_{Ar}), 162,08 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{17}H_{22}N_3O$, $[M+H]^+$: 284,1757, найдено: 284,1764.

2-амино-6-метил-4-(2-фурил)-5-карбэтоксипиридин-3-карбонитрил (4l). Выход 91 %, светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ 222–223 °C. Спектр ^{1}H-ЯМР (400,17 МГц, ДМСО-d_6), δ, м. д. (*J*, Гц): 1,08 т (3H, CH_3, $^3J_{HH}$ 7,1), 2,35 с (3H, CH_3), 4,14 кв (2H, CH_2O, $^3J_{HH}$ 7,1), 6,73 дд (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6, $^4J_{HH}$ 1,8), 7,09 д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{HH}$ 3,6), 7,32 с (2H, NH_2), 7,91 д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{HH}$ 1,8). Спектр ^{13}C-ЯМР (101,62 МГц, ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 14,31 (CH_3), 23,41 (CH_3), 61,58 (CH_2O), 83,56 ($C_{Ar}CN$), 112,73 (CH_{Ar}), 114,16 (CH_{Ar}), 115,70 (CN), 116,69 (C_{Ar}), 140,45 (C_{Ar}), 145,87 (CH_{Ar}), 147,21 (C_{Ar}), 160,56 (C_{Ar}), 160,68 (C_{Ar}), 167,67 (C_{Ar}). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: вычислено для $C_{14}H_{14}N_3O_3$, $[M+H]^+$: 272,1030, найдено: 272,1036.

Экспериментальная биологическая часть

Анализ антимикробной активности синтезированных 2-амино-4-(2-фурил)пиридин-3-карбонитрилов проводили с использованием тест-штаммов грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, грамотрицательной бактерии *Pseudomonas aeruginosa* 0387, дрожжеподобного гриба *Candida utilis* LIA-01. Тест-штаммы были получены из коллекции микроорганизмов кафедры микробиологии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета. Антимикробную активность определяли методом диффузии в агар на среде Мюллера – Хинтон согласно протоколу CLSI, 2020[1].

Инокулюмы суточных тест-штаммов, выращенных на мясо-пептонном агаре при температуре 37 °C, с титром $1{,}5 \times 10^8$ КОЕ/мл (для бактерий) и $1{,}5 \times 10^5$ КОЕ/мл (для дрожжей), что соответствует плотности 0,5 по стандарту МакФарланда, засевали газоном на поверхность агаризованной среды. Растворы исследуемых соединений готовили в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вносили по 50 мкл в лунки, асептически вырезанные в толще агара, или на стерильные диски производства Научно-исследовательского центра фармакотерапии (НИЦФ, СПб). В контрольные лунки и на диски вносили 50 мкл ДМСО. В качестве референс-препаратов использовали диски с бензилпенициллином (10 ЕД/диск) и ципрофлоксацином (5 мкг/диск) производства НИЦФ, СПб. Чашки Петри инкубировали в термостате при +35 °C в течение 24 ч. После инкубирования антимикробную активность определяли по образованию зон подавления роста тест-штаммов вокруг лунок или дисков. Статистиче-

[1] Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne. PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020. Available at: https://www.nih.org.pk/wp-content/uploads/2021/02/CLSI-2020.pdf. Accessed: 25.07.2025.

скую значимость различий между диаметрами зон подавления роста каждого исследуемого соединения и референс-препаратов определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим U-тестом Манна – Уитни ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе ранее проведенных исследований [34] нами была изучена антимикробная активность ряда 2-амино-5,6-диалкил-4-(2-фурил)пиридин-3-карбонитрилов. Проведенный скрининг позволил экспериментально показать высокую активность производных данного класса соединений в отношении штамма грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. При этом наибольший интерес вызвали производные, содержащие в 4-м положении пиридинового кольца фурановый фрагмент.

На основании ранее полученных результатов целью данной работы было проведение исследования антимикробной активности производных ряда 2-амино-4-фурилпиридин-3-карбонитрилов и оценка влияния заместителей в 5-м и 6-м положениях пиридинового кольца на их активность. Синтез новых производных осуществлялся по методике, описанной в предыдущей работе [33], в ходе однореакторного процесса между соответствующим кетоном, фурфуролом и малонодинитрилом в бензоле в присутствии ацетата аммония. Исследуемая реакция протекала аналогично, и изменения методики проводить не требовалось. Выход продуктов варьировал в диапазоне 71–92 % (рисунок 2).

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{1}H и ^{13}C, а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения. В качестве характерных сигналов, присутст-

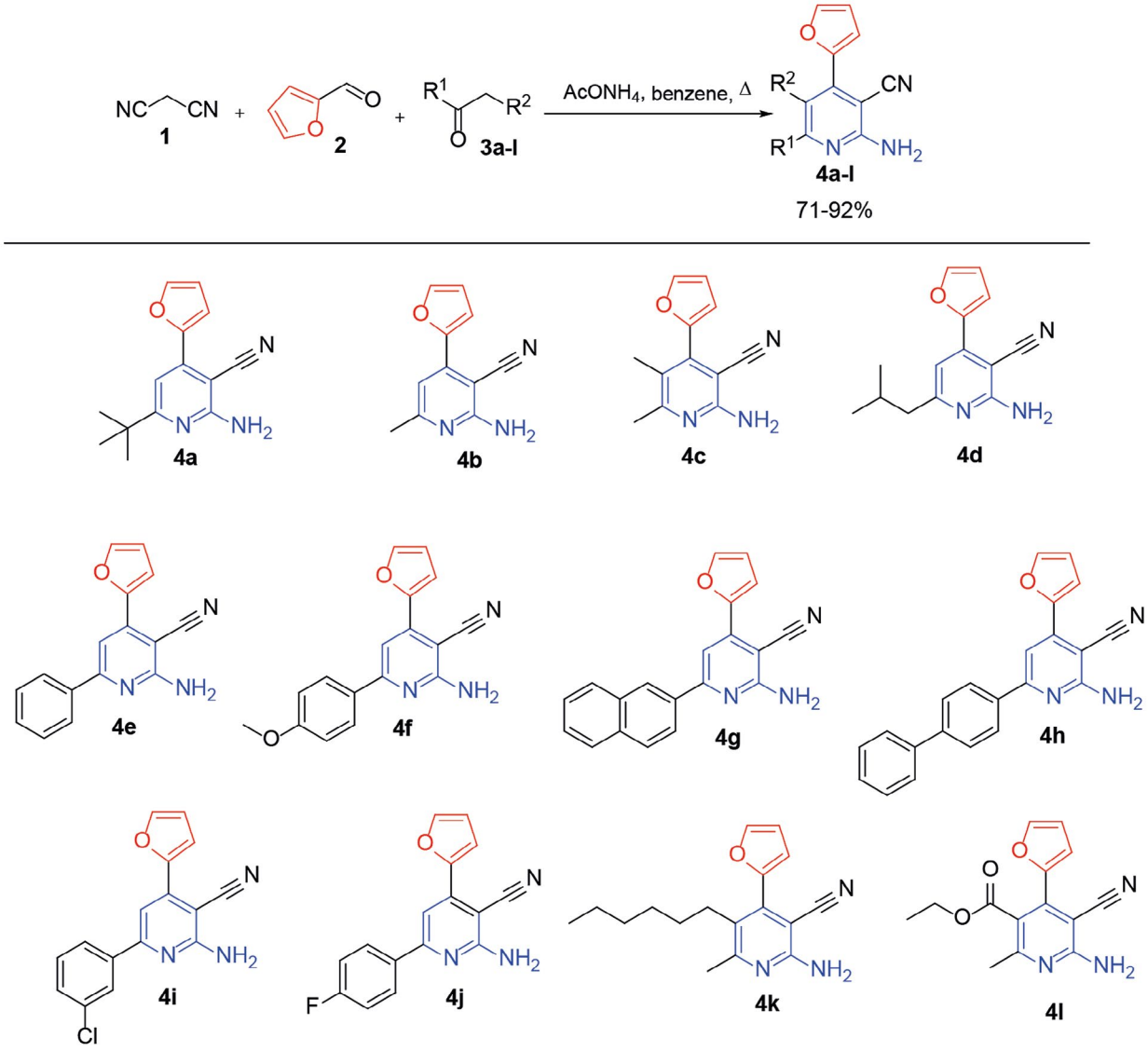

Рисунок 2. Схема синтеза 2-амино-4-(2-фурил)пиридин-3-карбонитрилов 4a–4l

Figure 2. Synthetic route to 2-amino-4-(furan-2-yl)pyridine-3-carbonitriles 4a–4l

вующих в спектрах ^{1}H-ЯМР, можно отметить сигнал группы NH_2, выходящий в диапазоне δ_H 6,61–7,06 м. д., а также сигнал группы CH при ее наличии, выходящий в характерной области δ_H 6,86–7,60 м. д. По данным спектров ^{13}C-ЯМР, в качестве основных можно выделить сигнал атома углерода, связанного с нитрильной группой, который выходит в соответствующей области δ_C 80,28–81,95 м. д., и сигнал атома углерода нитрильной группы, выходящий в области δ_C 117,73–117,93 м. д.

In-vitro-исследования антимикробной активности показали, что все синтезированные соединения проявили активность по отношению к грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus*, это подтверждает выдвинутую гипотезу о том, что гибридные гетероциклические структуры, объединяющие в составе фурановый и пиридиновый фрагменты, обладают антимикробной активностью. Наиболее высокая антистафилококковая активность выявлена у соединения **4b**, содержащего в качестве заместителя метильную группу в 6-м положении, и **4c** с метильными группами в 5-м и 6-м положениях (таблица 1). Зоны ингибирования роста тест-штамма достигали 30 и 18 мм соответственно, что сопоставимо с активностью референс-препаратов бензилпенициллина в случае соединения **4b** и ципрофлоксацина в случае соединения **4c**. Соединения **4a**, **4d**, **4e**, **4f**, **4g**, **4h**, **4i**, **4j**, **4k**, **4l** проявили умеренную антистафилококковую активность, зоны ингибирования роста *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 составили от 13 до 15 мм, статистически значимых различий в их активности не выявлено. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что ключевое значение для проявления антистафилококковой активности связано с размером заместителей в 5-м и 6-м положении. Так, все соединения, содержащие в этом положении наименьший метильный заместитель или не содержащие заместителя (**4b**, **4c**), проявили большую активность по сравнению с остальными вариациями. Наличие более объемного *трет*-бутильного или изобутильного заместителя в 6-м положении (**4a** и **4d** соответственно) или наличие в 5-м положении крупных заместителей – гексильной или карбэтоксильной группы – приводит к существенному снижению проявляемой активности. Аналогичный результат наблюдается и в случае использования различных заместителей ароматической природы. Можно предположить несколько сценариев влияния строения исследуемых соединений на наблюдаемую активность. С одной стороны, ограничения зоны подавления могут возникать из-за низкой диффузии исследуемых соединений: чем больше молекулярная масса соединения, тем ниже проявляемая активность. Однако этот вариант не объясняет значительные различия в биологической активности соединений **4a** и **4b**, так как с данной точки зрения их структуры имеют несущественные различия и должны были бы проявлять схожие по величине зоны подавления роста. Возможно, важную роль в механизме действия исследуемого вещества на штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 играет доступность пиридинового атома азота, и в этом случае наличие в 6-м положении объемного заместителя объясняет резкое снижение биологической активности при сравнении соединений **4a** и **4d** с **4b**. Этот же фактор может позволить объяснить изменение активности и в случае различных заместителей в 5-м положении соединений **4c**, **4k**, **4l**. Так, в случае соединения **4c** наличие в 5-м положении дополнительной метильной группы также снижает проявляемую активность, однако в меньшей степени по сравнению с более крупными заместителями в этом положении в соединениях **4k** и **4l**. Антимикробная активность полученных производных 2-амино-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрилов по отношению к штаммам грамотрицательной бактерии *Pseudomonas aeruginosa* 0387 и дрожжеподобного гриба *Candida utilis* LIA-01 не выявлена.

Таблица 1. Антимикробная активность (зоны ингибирования роста) 2-амино-4-(2-фурил)-пиридин-3-карбонитрилов 4a–4l

Table 1. Antimicrobial activity (inhibition zone) of 2-amino-4-(furan-2-yl)pyridine-3-carbonitriles 4a–4l

Соединение* Compound*	Тест-штамм Test-strain		
	Зоны ингибирования роста, мм Growth suppression zone, mm		
	Staphylococcus aureus ATCC 6538	*Pseudomonas aeruginosa* 0387	*Candida utilis* LIA-01
4a	15 ± 0,5	–**	–
4b	29 ± 1,0	–	–
4c	18 ± 1,0	–	–
4d	14 ± 1,0	–	–
4e	14 ± 2,0	–	–
4f	13 ± 1,0	–	–
4g	13 ± 1,0	–	–
4h	14 ± 1,0	–	–
4i	14 ± 1,0	–	–
4j	14 ± 1,0	–	–
4k	15 ± 1,0	–	–
4l	13 ± 1,0	–	–
Бензилпенициллин Benzylpenicillin	29 ± 1,0	ND***	ND
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	19 ± 1,0	ND	ND

Примечание. * Концентрация соединений 5 мкг/диск.
** Зоны ингибирования роста отсутствуют.
*** ND – не определяли.

Note. * Compounds concentration 5 μg/disk.
** No activity.
*** Not determined.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования получен ряд новых замещенных 2-амино-5,6-диалкил-4-(2-фурил)пиридинил-3-карбонитрилов и исследована *in vitro* их антимикробная активность. Особое внимание с точки зрения биологической активности привлекают производные, содержащие фурильные фрагменты в четвертом положении пиридинового фрагмента. В целом соединения, относящиеся к ряду 2-амино-5,6-диалкил-4-(2-фурил)-пиридинил-3-карбонитрилов, можно рассматривать как перспективные антистафилококковые препараты, требующие более углубленного изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smith W. P. J., Wucher B. R., Nadell C., Foster K. Bacterial defences: mechanisms, evolution and antimicrobial resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21(8):519–534. DOI: 10.1038/s41579-023-00877-3.
2. Bottery M. J., Pitchford J. W., Friman V.-P. Ecology and evolution of antimicrobial resistance in bacterial communities. *The ISME Journal*. 2021;15(4):939–948. DOI: 10.1038/s41396-020-00832-7.
3. Salam M. A., Al-Amin M. Y., Salam M. T., Pawar J. S., Akhter N., Rabaan A. A., Alqumber M. A. A. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*. 2023;11(13):1946. DOI: 10.3390/healthcare11131946.
4. Автономова А. В., Краснопольская Л. М. Анализ структуры возбудителей инвазивных микозов и развития их устойчивости к противогрибковым препаратам. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2024;69(11–12):110–120. DOI: 10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-110-120. [Avtonomova A. V., Krasnopolskaya L. M. Structure of Pathogens Causing Invasive Mycoses and the Development of Their Resistance to Antifungal Drugs. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024;69(11–12):110–120. (In Russ.) DOI: 10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-110-120.]
5. Tilchenko D. A., Bibik E. Yu., Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G., Frolov K. A., Aksenov N. A., Aksenova I. V. Synthesis and Hypoglycemic Activity of New Nicotinonitrile-Furan Molecular Hybrids. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2024;50(2):554–570. DOI: 10.1134/s1068162024020183.
6. Ma X., Zhang W. Recent developments in one-pot stepwise synthesis (OPSS) of small molecules. *iScience*. 2022;25(9):105005. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105005.
7. Gorbunova I. A., Rogova A. S., Akhmetova D. R., Sidorov R. Yu., Priakhin E. E., Makhmudov R. R., Shipilovskikh D. A., Epifanovskaya O. S., Timin A. S., Shipilovskikh S. A. Design and one-pot synthesis of new substituted pyrrolo[1,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidine as potential antitumor agents: *in vitro* and *in vivo* studies. *Bioorganic Chemistry*. 2024;148:107468. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107468.
8. Graebin C. S., Ribeiro F. V., Rogério K. R., Kümmerle A. E. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: A Review. *Current Organic Synthesis*. 2019;16(6):855–899. DOI: 10.2174/1570179416666190718153703.
9. Saeid H., Al-Sayed H., Bader M. A Review on Biological and Medicinal Significance of Furan. *AlQalam Journal of Medical and Applied Sciences*. 2023;6(1):44–58. DOI: 10.5281/zenodo.7650255.
10. Helmy M. T., Sroor F. M., Othman A. M., Hassaneen H. M., Saleh F. M., Mohamed Teleb M. A. Design, synthesis and *in-vitro* evaluation of new furan-substituted thiadiazolyl hydrazone derivatives as promising antimicrobial agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2023;60(4):585. DOI: 10.1002/jhet.4611.
11. Kalyaev M. V., Ryabukhin D. S., Borisova M. A., Ivanov A. Yu., Boyarskaya I. A., Borovkova K. E., Nikiforova L. R., Salmova J. V., Ul'yanovskii N. V., Kosyakov D. S., Vasilyev A. V. Synthesis of 3-Aryl-3-(Furan-2-yl)Propanoic Acid Derivatives, and Study of Their Antimicrobial Activity. *Molecules*. 2022;27(14):4612. DOI: 10.3390/molecules27144612.
12. Rendošová M., Gyepes R., Kello M., Vilková M., Mudroňová D., Olejníková P., Cardiano P., Gama S., Milea D., Vargová Z. Silver(I) pyrrole- and furan-2-carboxylate complexes – From their design and characterization to antimicrobial, anticancer activity, lipophilicity and SAR. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2023;246:112266. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112266.
13. Shatirova M. I., Karayeva A. R., Nagieva Sh. F., Gadzhiyeva L. Ya. Synthesis and Antimicrobial Activity of Unsaturated Ketones Containing a Furan Fragment. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2024;60(3):391–396. DOI: 10.1134/s1070428024030035.
14. Zuma N. H., Aucamp J., N'Da D. D. An update on derivatisation and repurposing of clinical nitrofuran drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;140:105092. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.105092.
15. Kashlikova I. M., Belyatskaya A. V., Krasnyuk I. I., Voropaeva E. A., Egorova E. A., Stepanova O. I., Vorob'yov A. N. Antimicrobial Activity of Nitrofural in Various Dosage Forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(1):57–60. DOI: 10.1007/s11094-020-02155-5.
16. Althagafy H. S., Abd El-Aziz M. K., Ibrahim I. M., Abd-alhameed E. K., Hassanein E. H. M. Pharmacological updates of nifuroxazide: Promising preclinical effects and the underlying molecular mechanisms. *European Journal of Pharmacology*. 2023;951:175776. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175776.
17. Perry C. M., Brogden R. N. Cefuroxime Axetil. *Drugs*. 1996;52(1):125–158. DOI: 10.2165/00003495-199652010-00009.
18. Albarellos G. A., Landoni M. F. Current concepts on the use of antimicrobials in cats. *The Veterinary Journal*. 2009;180(3):304–316. DOI: 10.1016/j.tvjl.2008.01.001.
19. Inshutiyimana S., Aleu M. M., Abdinoor M. A., Janoowalla M. M., Norhayati N. Diloxanide in amoebiasis management: Unravelling the mechanism of action and effectiveness. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2024;136(1):e14106. DOI: 10.1111/bcpt.14106.
20. Islam M. B., Islam M. I., Nath N., Emran T. B., Rahman M. R., Sharma R., Matin M. M. Recent Advances in Pyridine Scaffold: Focus on Chemistry, Synthesis, and Antibacterial Activities. *BioMed Research International*. 2023;9967591. DOI: 10.1155/2023/9967591.
21. Elsayed M. A., Elsayed A. M., Sroor F. M. Novel biologically active pyridine derivatives: Synthesis, structure characterization, in vitro antimicrobial evaluation and structure-activity relationship. *Medicinal Chemistry Research*. 2024;33(3):476–491. DOI: 10.1007/s00044-024-03188-1.
22. Ayaz M., Gündoğdu Ö., Aytaç S., Erdem B., Çiftçi H., Erdogdu Y. Microwave-assisted synthesis, characterizations, antimicrobial activities, and DFT studies on some pyridine derived Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*. 2022;1269:133791. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133791.
23. Alsfouk A. A., Othman I. M. M., Anwar M. M., Alshareef W. A., Saleh A., Saleh A. K., Nossier E. S. Synthesis and Computational Studies of New Pyridine, Pyrazole, Pyran, and Pyranopyrimidine-Based Derivatives of Potential Antimicrobial Activity as DNA Gyrase and Topoisomerase IV Inhi-

bitors. *Journal of Molecular Structure*. 2025;1319:139528. DOI: 10.1016/j.molstruc.2024.139528.
24. Alsoliemy A. Synthesis, computational and antimicrobial evaluation of some new pyridine derivatives. *Archiv der Pharmazie*. 2022;356(3):2200399. DOI: 10.1002/ardp.202200399.
25. Chiacchio M. A., Iannazzo D., Romeo R., Giofrè S. V., Legnani L. Pyridine and Pyrimidine Derivatives as Privileged Scaffolds in Biologically Active Agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2018;26(40):7166–7195. DOI: 10.2174/0929867325666180904125400.
26. Furuya K., Mori H., Williams G. J. An enhancing effect of the antihistaminic drug methapyrilene on rat liver carcinogenesis by previously administered N-2-fluorenylacetamide. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1983;70(1):49–56. DOI: 10.1016/0041-008x(83)90178-3.
27. Preynat-Seauve O., Nguyen E. B.-V., Westermaier Y., Héritier M., Tardy S., Cambet Y., Feyeux M., Caillon A., Scapozza L., Krause K.-H. Novel Mechanism for an Old Drug: Phenazopyridine is a Kinase Inhibitor Affecting Autophagy and Cellular Differentiation. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:664608. DOI: 10.3389/fphar.2021.664608.
28. Kandil S., Prencipe F., Jones S., Hiscox S., Westwell A. D. The discovery of new and more potent chloropyramine (C4) analogues for the potential treatment of invasive breast cancer. *Chemical Biology & Drug Design*. 2017;91(1):314–321. DOI: 10.1111/cbdd.13083.
29. Liu B., Zhang X., Wang C., Zhang G., Zhang H. Antihistamine mepyramine directly inhibits KCNQ/M channel and depolarizes rat superior cervical ganglion neurons. *Neuropharmacology*. 2008;54(4):629–639. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.11.012.
30. Egeberg M. D., Oh C. Y., Bainbridge J. L. Clinical Overview of Dalfampridine: An Agent With a Novel Mechanism of Action to Help With Gait Disturbances. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(11):2185–2194. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.10.003.
31. Ward A., Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S. Amrinone: A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs*. 1983;26(6):468–502. DOI: 10.2165/00003495-198326060-00002.
32. Heigener D. F., Reck M. Crizotinib. In: Martens U. M., editor. Small Molecules in Oncology. Cham: Springer Cham; 2018. P. 57–65. DOI: 10.1007/978-3-319-91442-8_4.
33. Bespalov D. S., Egorov D. M., Krylov A. S., Chernova E. N., Kuzikova I. L., Zhakovskaya Z. Synthesis of 5,6-Dialkyl-4-aryl-2-aminopyridine-3-carbonitriles and In Vitro Study of Their Antimicrobial Activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2024;94(12):3173–3180. DOI: 10.1134/s1070363224120065.
34. Kidwai M., Thakur R., Rastogi S. Ecofriendly synthesis of substituted pyridine and pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Russian Chemical Bulletin*. 2005;54(6):1523–1526. DOI: 10.1007/s11172-005-0440-z.
35. Gouda M. A., Berghot M. A., Abd El-Ghani G. E., Khalil A. E.-G. M. Synthesis and Antioxidant Evaluation of Some Nicotinonitriles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2015;53(4):1241–1250. DOI: 10.1002/jhet.2414.
36. Wu Q., Zhang Y., Cui S. Divergent Syntheses of 2-Aminonicotinonitriles and Pyrazolines by Copper-Catalyzed Cyclization of Oxime Ester. *Organic Letters*. 2014;16(5):1350–1353. DOI: 10.1021/ol500094w.
37. Latif N., Mishriky N., Girgis N. S. Malononitriles & Cyanoesters: Part VI – Synthesis of New Biologically Active Cyanopyridines. *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*. 1981;20(2):147–149.
38. Abdel-Fattah M. A. O., El-Naggar M. A. M., Rashied R. M. H., Gary B. D., Piazza G. A., Abadi A. H. Four-Component Synthesis of 1,2-Dihydropyridine Derivatives and their Evaluation as Anticancer Agents. *Medicinal Chemistry*. 2012;8(3):392–400. DOI: 10.2174/1573406411208030392.