

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare și
Dezvoltare

Director general

Dr. hab. HANGANU Aurelia

Semnătura: _____

Data: _____

L.Ș.

AVIZAT

Secția Științe Exacte și Inginerești a AȘM

Coordonatorul secției

m.c. COJOCARU Svetlana

Semnătura _____

Data: _____

L.Ș.

RAPORT FINAL

privind executarea proiectului bi/multilateral

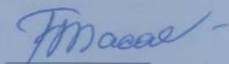



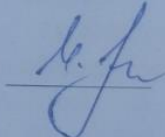
22.80013.8007.1BL

**Sinteza steroidilor cu fragment azolic în ciclul D și/sau în catena
laterală în calitate de compuși de bază pentru crearea medicamentelor destinate
tratamentului cancerului de prostată**

Proiecte comune de cercetare Moldova-Belarus

2022-2023

24 luni

Prioritatea Strategică	Sănătate
Conducătorul proiectului	m.c. MACAEV Fliur 
 Directorul organizației	SAROV Igor 
 Consiliul științific/Senat	Georgeta STEPANOV 

Chișinău 2024

1. Scopul general al proiectului conform formularului de aplicare

Obiectivul principal al acestui proiect este crearea unui nou tip de compuși steroidici, cu conținut de azot, ca bază pentru obținerea preparatelor utilizate în terapia cancerului de prostată și care cuprinde: 1) cercetarea inhibitorilor eficienți ai biosintezei androgenilor pe baza steroidilor din seria pregnanică, care conțin fragmentul azolului în inelul D și/sau în catena laterală; 2) studiul efectelor compușilor obținuți asupra creșterii celulelor tumorale în cancerul de prostată; 3) selectarea celor mai activi compuși pentru studii aprofundate, cu scopul creării, pe baza acestora, a medicamentelor pentru tratamentul cancerului de prostată.

2. Obiectivele proiectului conform formularului de aplicare

În conformitate cu scopul proiectului, în timpul realizării acestuia este planificată rezolvarea următoarelor sarcini:

- elaborarea metodelor de introducere a fragmentelor azolice (izoxazol, izoxazolidină, triazol, pirazol) în molecula steroidică (ciclul D, catena laterală) (Belarus, Moldova);

- realizarea sintezei chimice a steroidilor din seria pregnanului, conținând funcția cetonică 3β -hidroxi- Δ^5 - sau Δ^4 -3- în inelele A și B, precum și fragmentul azolic în inelul D și/sau în catena laterală (Belarus, Moldova);

- explorarea proprietăților compușilor obținuți privind reglarea apoptozei și a ciclului celular în celulele LnCap și PC3 și proprietăților inhibitoare față de CYP17A1, în scopul selectării celor mai activi compuși pentru teste biologice aprofundate, dedicate creării medicamentelor antitumorale (Belarus);

- optimizarea condițiilor de reacție și pregătirea un proiect de regulament de laborator vizând prepararea substanțelor cu proprietăți utile promițătoare, ținând cont de noutatea principială și competitivitate, care urmează să îndeplinească cerințele standardelor naționale și internaționale, și care vor fi prezentate sub formă de brevete la expoziții specializate de invenție internaționale din CSI și UE (Belarus, Moldova);

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor proiectului

Activitatea 1.

Transformarea dehydroepiandrosteronului în precursori ai azolilor steroidici din seria androstanică.

Activitatea 2.

Sinteza aziridinei pe bază de (+)-carenă.

Activitatea 3.

Obținerea precursorilor N- analogilor steroidi din seria pregnanică.

Activitatea 4.

Utilizarea N-derivaților pregnenolonei în sinteza compușilor cu fragment azolic în ciclul D.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor proiectului

1. Ca parte a acestei etape au fost dezvoltate metode alternative, față de cele cunoscute, pentru construirea precursorilor azolilor steroidici din seria androstanică, folosind reacția de epoxidare, interacțiunea cu NaN_3 , HCl/MeOH și cuaternizarea. Au fost acumulați în cantități suficiente opt compuși noi, derivați ai dehydroepiandrosteronului pentru studiul bioactivității.
2. Au fost efectuate cercetări ale căilor raționale de sinteză a noilor azoderivați ai (+)-carenei, pentru utilizarea lor în reacții de cicloadiție cu participarea precursorilor seriei androstanice.
3. A fost realizată sinteza chimică a steroizilor din seria pregnanului, conținând funcția cetonică 3β -hidroxi- Δ^5 - sau Δ^4 -3- în inelele A și B, precum și fragmentul azolic în inelul D și/sau în catena laterală.
4. A fost elaborată o metodă de triazolizare a 3β -acetoxi-dehydroepiandrosteronului și 3β -acetoxi-androsteronului. A fost stabilit, că pentru obținerea 1.2.3-triazolilor condensați cu ciclul D al 3β -acetoxi-dehydroepiandrosteronului și 3β -acetoxi-androsteronului este necesar tratamentul de lungă durată cu benzilamină sau feniletilamină în prezența 4-nitrofenilazidei.

5. Rezultatele obținute

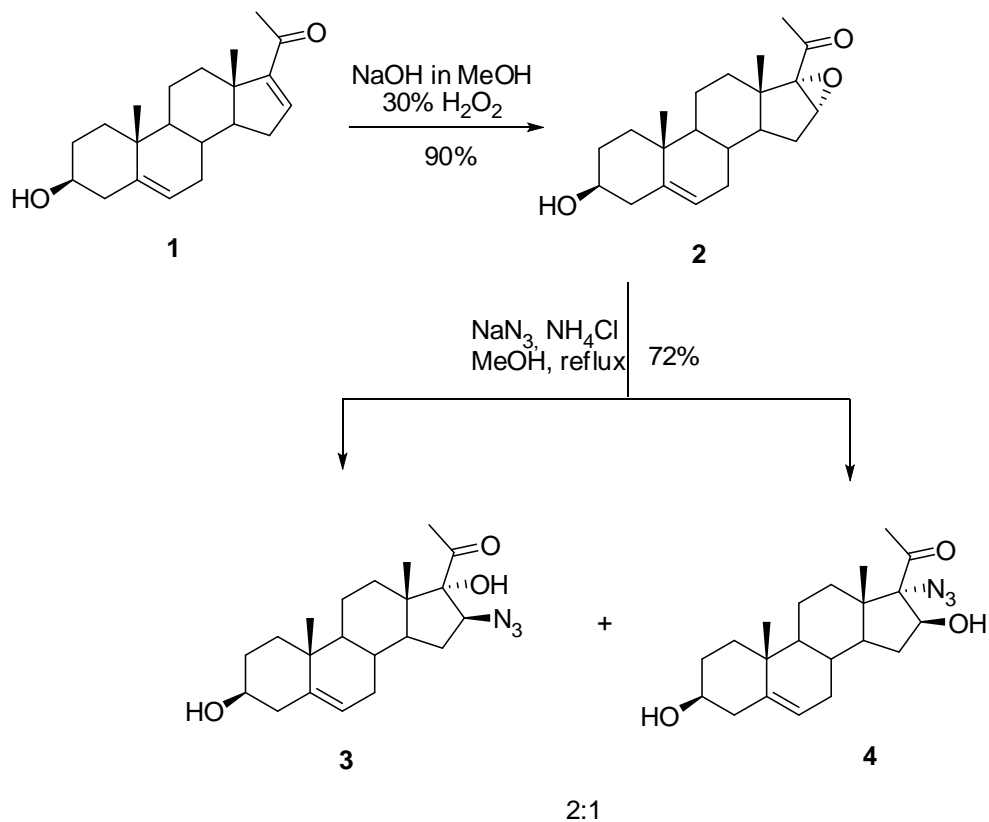
Cancerul de prostată (CP) este cea mai comună formă de cancer la bărbați în țările dezvoltate. Se știe că reducerea nivelului de androgeni la pacienții cu CP determină regresia tumorii. Calea androgenică rămâne ținta principală a terapiei CP, aceasta joacă un rol principal în formarea și progresia acestei forme de cancer [P.J. Saylor. The androgen receptor remains front and centre. Nature Reviews Clinical Oncology. 2013, 10(3), 126-128]. Terapia care vizează reducerea conținutului de testosteron din sânge permite încetinirea semnificativă a procesului de dezvoltare a tumorii și o ameliorare importantă a stării pacientului. Pentru aceasta, se utilizează o serie de medicamente care blochează sinteza androgenilor în testicule sau cortexul suprarenalelor sau se recurge la intervenția chirurgicală. În 2011 a fost aprobat medicamentul abirateron - un nou inhibitor al enzimei CYP17A1, unul dintre cei mai de vază reprezentanți ai enzimelor din familia citocromului P450. Pentru abirateron a fost demonstrată eficiență în tratarea cancerului de prostată rezistent la tratament hormonal, în special pentru reducerea nivelului de testosteron din sânge. Dezavantajul abirateronului rezultă din faptul că una dintre problemele legate de utilizarea inhibitorilor CYP17A1 este suprimarea sintezei glucocorticoizilor, inclusiv a cortizolului: CYP17A1 este implicat atât în conversia progesteronului în androgeni, manifestându-și activitatea de liază, cât și în sinteza mineralo- și glucocorticoizilor, manifestându-și funcția de hidroxilază. Astfel, inhibarea nespecifică a CYP17A1 cu abirateronul determină o scădere atât a funcției de liază, cât și a funcției de hidroxilază. Din acest motiv, pacienților care iau abirateron li se administrează terapie de înlocuire a cortizolului, în special prednison. Acest lucru conduce la efecte nedorite, în particular, la sindromul de exces de mineralocorticoizi. Astfel, pentru a evita aceste efecte secundare, este necesară elaborarea inhibitorilor cu o selectivitate înaltă pentru activitatea de 17,20-liază, care să nu afecteze activitatea de hidroxilază a CYP17A1. În Republica Moldova este înregistrat un singur medicament care conține acetat de abirateronă, care inhibă selectiv activitatea enzimei 17 α -hidroxilază / C1720-liază (CYP17), analogul acestuia fiind brevetat sub marca comercială Birato 250 (MSN Laboratories Pvt. Limited, India), cu prețul de 1584,09 euro pentru 120 de tablete de 250 mg substanță activă.

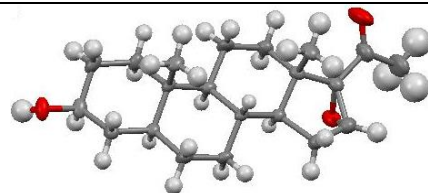
Sinteza substanțelor noi pe baza hormonului steroid polifuncțional dehydroepiandrosteron **1** prezintă interes datorită prezenței grupărilor ceto- și hidroxil în molecula acestuia, precum și a legăturii duble carbon-carbon cu reactivitate sporită, care au, ca rezultat, efect asupra

receptorilor androgeni. La modificarea acestui compus prin introducerea în molecula sa a grupărilor care conțin azot, menținând în același timp scheletul nativ, va deveni posibilă obținerea unei serii de compuși cu potențial înalt de bioactivitate. Ca rezultat, vor fi deschise noi perspective pentru construirea unui tip original de sisteme heterociclice, cu studiul simultan al efectului fragmentului steroidic substituit asupra selectivității formării produselor țintă. 1,2,3-Triazolii sunt heterocicluri, care și-au găsit aplicații într-o varietate de domenii, începând de la știința materialelor până la chimia medicinală. Datorită proprietăților interesante, cum ar fi: momentul dipol puternic, capacitatea de acceptor în legăturile de hidrogen și stabilitatea metabolică remarcabilă, 1,2,3-triazolii au fost utilizați cu succes ca bioizosteri în scopuri medicinale. În special, sunt cunoscuți 1,2,3-triazoli în calitate de izosteri puternici pentru înlocuirea legăturilor amidice în diferiți compuși biologic activi și peptide. Unul dintre succesele majore vizând aplicarea 1,2,3-triazolilor se datorează descoperirii în anul 2002 a azidealchinei, prin reacția de cicloadiție catalizată de cupru (I) cu folosirea (CuAAC), care generează în mod selectiv 1,2,3-triazoli 1,4-disubstituiți din alchinele terminale și azide. Cu toate acestea, ulterior a fost stabilită toxicitatea celulară a cuprului, ceea ce a stimulat renunțarea la reacția de triazolizare catalizată de metale tranziționale.

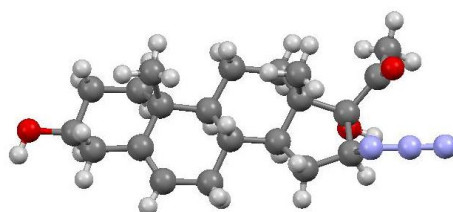
Activitatea 1. Transformarea dehydroepiandrosteronului în precursori ai azolilor steroidici din seria androstanică.

În cadrul etapei anul 2022 au fost selectate condițiile optime pentru funcționalizarea selectivă a dublei legături carbon-carbon a ciclului D al compusului steroidic **1**. A fost constatat, că la interacțiunea substanței **1** cu un amestec format din 30% H₂O₂ și o soluție de NaOH în MeOH a fost obținut epoxidul **2** cu un randament de 90%. Structura și stereochemia produsului **2** a fost stabilită pe baza metodelor fizico-chimice de analiză, precum și prin analiza de difracție cu raze X.

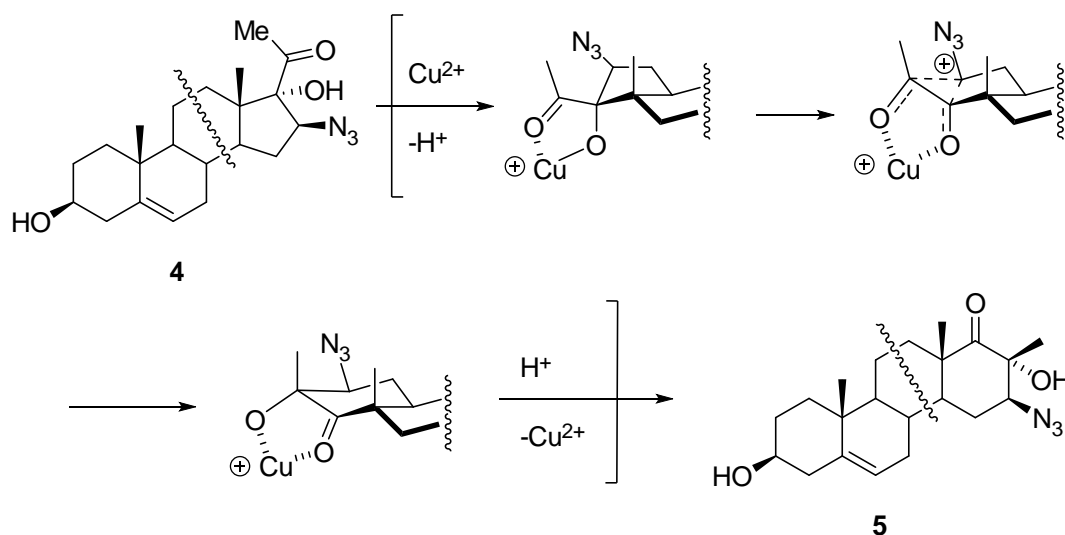




Metodele cunoscute pentru prepararea azidelor includ deschiderea inelului epoxidic prin acțiunea NaN_3 în prezența NH_4Cl la refluxare în alcooli, sau agitarea cu NaN_3 într-o soluție apoasă de acid acetic. În aceste condiții, am reușit să izolăm două substanțe: compusul predominant **3** (randament 48%) și cel minor **4** (randament 15%). Caracteristicile spectrale, de rând cu datele de analiză elementară, au condus la concluzia despre structura substanțelor **3** și **4**, structura compusului **3** fiind confirmată și prin difracție cu raze X.

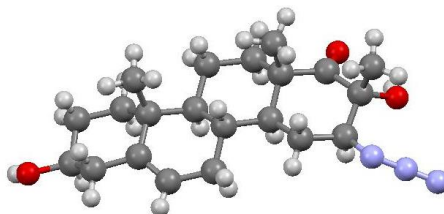


Reacția de cicloadiție între o azidă și un alchin, în prezența unui catalizator de cupru, cu scopul formării ciclului triazolic stabil, este utilizată pe scară largă în domeniile farmaceuticii și biotehnologiei datorită parcurgerii ușoare, vitezei înalte și biocompatibilității acestora. Funcția azidică este atractivă prin selectivitate și stabilitate sporite, în majoritatea condițiilor. Aceste proprietăți sunt deosebit de utile pentru sinteza compușilor bioactivi, atunci când este necesară îmbinarea/conjugarea proprietăților diferitor grupe funcționale farmacofore cu stabilitate limitată sau atunci când variabile precum pH-ul trebuie controlate cu atenție pentru a asigura reacții cu randament ridicat. Cu scopul de a studia stabilitatea azidelor steroidice inițiale în condiții de condensare azidă-alchin (Click Chemistry), hidroxiazidele **3** și **4** au fost supuse reacției catalizate de Cu(I) (CuAAC). În condițiile cercetate ale reacției a fost constatată formarea unei noi substanțe, potrivit datelor CSS, în cazul hidroxiazidei **4**, care a fost izolată prin cromatografie pe coloană pe silicagel.



Structura substanței a fost stabilită pe baza metodelor fizico-chimice de analiză, care au atestat, în comparație cu compusul **3** inițial, prezența deasemenea a grupării azidă, a două

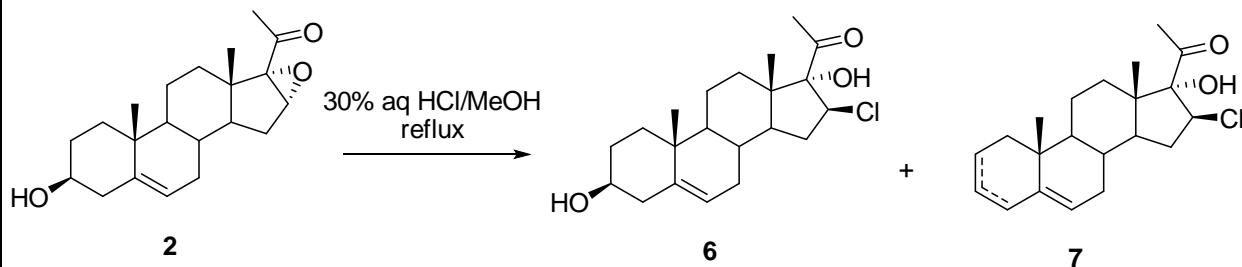
grupări hidroxil, unei legătură duble C=C trisubstituite, dar nici o grupare metilcetonică. În spectrele ^{13}C RMN se conțin semnalele a trei grupări metil atașate la atomi de carbon cuaternari, iar semnalul nucleului atomului de carbon al grupării cetonice indică apropierea de atomii de carbon cuaternari, unul dintre poartă gruparea hidroxil.



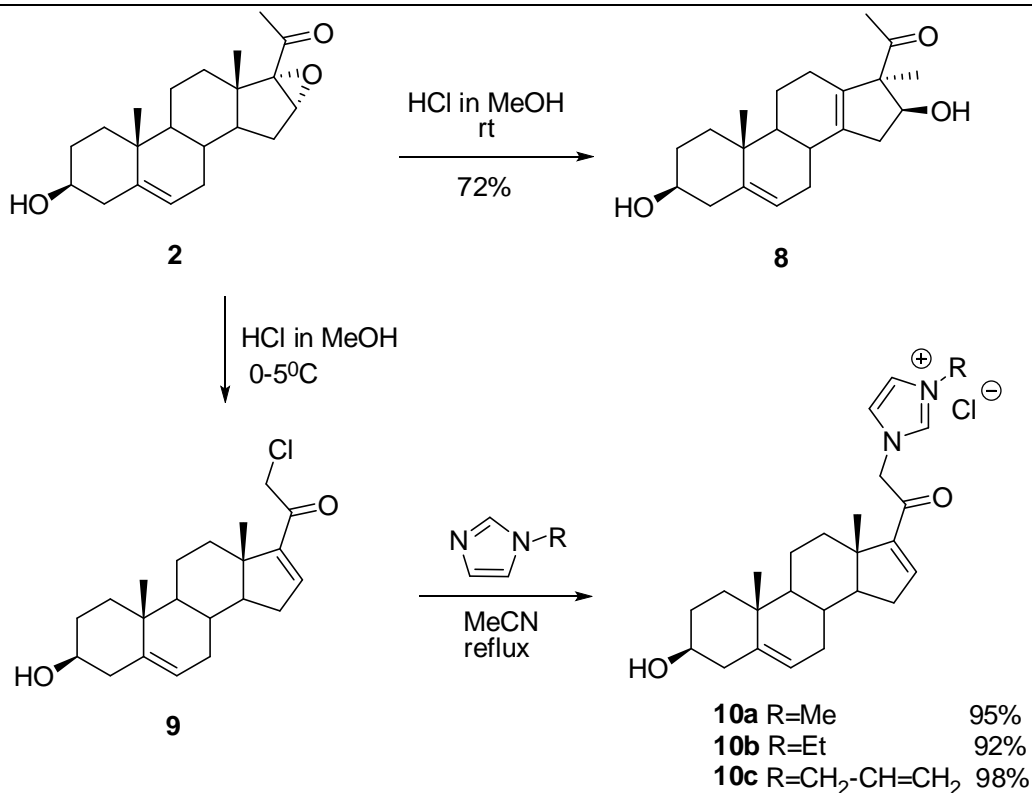
Aceste date, combinate cu datele de analiză elementală, conduc la structura **5**, care este, de asemenea, confirmată de rezultatele analizei prin difracție cu raze X pe monocristal.

Astfel, s-a constatat că în aceste condiții, rearanjarea scheletului carbonic are loc cu formarea unui compus D-homosteroidic, conform schemei de mai jos.

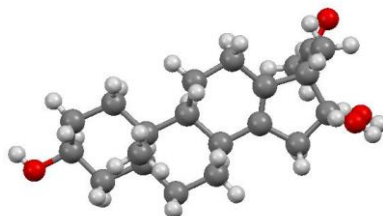
O altă linie de cercetare a fost focalizată pe elucidarea posibilității de transformare a epoxicetonei **2** în derivați clorurați. S-a constatat, că refluxarea substanței **2** cu o soluție apoasă de 30% HCl produce clorhidrina **6**. A fost observat, că la un raport echimolar al reactanților, conversia completă a epoxidului nu a avut loc, prin urmare, pentru a spori gradul de transformare, în mediul de reacție s-au adăugat încă 0,5 echivalenți de reactiv în porții. Însă în acest caz, a fost semnalată o eliminare nedorită a moleculei de apă cu formarea derivatului **7**.



Următoarea etapă a cercetării noastre a fost studierea particularităților reacției de adiție a HCl gazos la compusul **2** în diferite condiții de reacție. A fost stabilit, că la utilizarea unei soluții saturate de HCl în MeOH, în produsul de reacție cu randament ridicat (72%) a fost identificat compusul **8**.



Formarea acestui compus are loc în condițiile transpoziției Wagner-Meerwein, care este însoțită de modificarea mărimii inelului carbonic inițial, cu migrarea 1,2 a grupei funcționale spre centrul carbocationic, care ia naștere în moleculă în procesul de substituție nucleofilă. Trebuie de remarcat faptul, că structura compusului **8** a fost confirmată și prin analiza de difracție cu raze X pe monocristal.

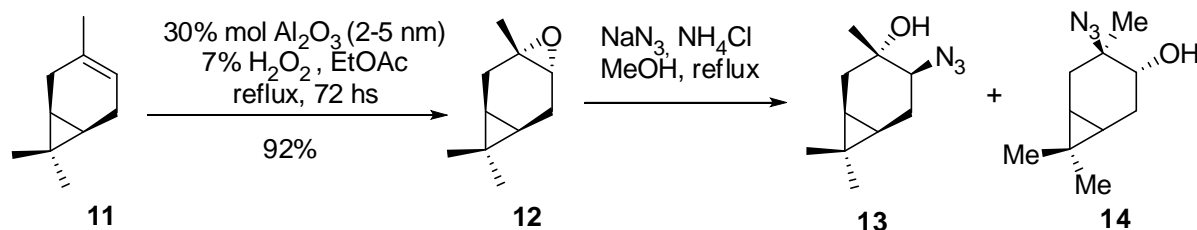


A fost stabilit, că în rezultatul barbotării HCl gazos prin soluția metanolică a compusului **3**, răcită la (0+5⁰), s-a format un amestec de compus **8** și clorocetonă **9**, care au fost separate prin cromatografie pe coloană. Randamentul produsului principal **9** în acest caz a fost de 87%, iar a compusului **6** - nu a depășit 10%. Structura acestor compuși a fost demonstrată folosind experiențele RMN 1D și 2D. Etapa finală a acestei etape de cercetare a fost studiarea reacției de cuaternizare a clorocetonei **9** cu N-metilimidazol, N-etilimidazol și N-vinilimidazol, în rezultatul căreia au fost preparate sărurile corespunzătoare: **10a**, **10b** și **10c** cu randamente de 95%, 92% și 98%, respectiv.

Activitatea CYP17A1 a fost determinată conform metodei cunoscute [Pechurskaya, T.A.; Lukashovich, O.P.; Gilep, A.A.; Usanov, S.A. Engineering, expression, and purification of “soluble” human cytochrome P45017a and its functional characterization. *Biochemistry*. 2008, 73, 806–811]. Compusul **10c** are afinitate micromolară într-un interval de 1...2 pM ($K_{dapp} = 1,22 \pm 0,24 \mu\text{M}$).

Activitatea 2. Sinteza aziridinei pe bază de (+)-carenă.

Unul dintre derivații accesibili ai monoterpenei **11** este epoxidul **12**, care poate fi obținut prin diferite metode de oxidare. Anterior, Al_2O_3 a fost propus în calitate de catalizator eterogen pentru epoxidarea carvonei, limonenului, terpinolenei, α -terpinenei și γ -terpinenei, folosind H_2O_2 anhidru. Oxidul de aluminiu, spre deosebire de alți agenți de epoxidare folosiți pe scară largă în sinteza organică, cum ar fi, de exemplu, peracizii, nu prezintă un pericol pentru mediul ambiant. La această etapă am demonstrat, că în rezultatul refluxării olefinei **12** într-o soluție de 7% de H_2O_2 în AcOEt, folosind α - Al_2O_3 cu dimensiunea particulelor de 2-5 nm, a fost obținut epoxidul **12**.

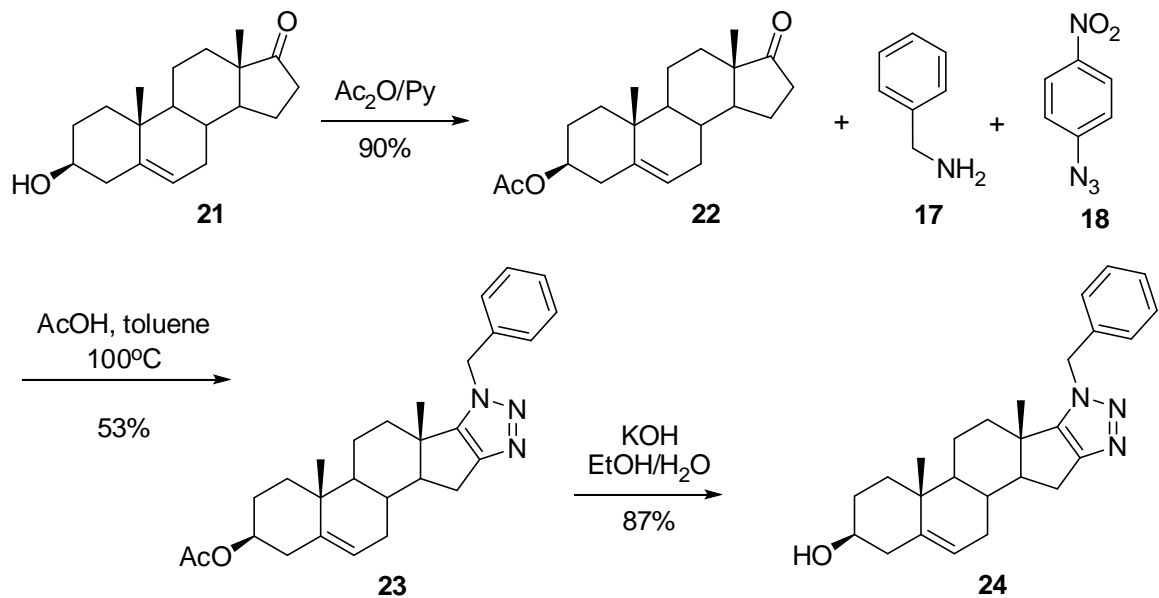


Eficiența înaltă a sistemului catalitic bazat pe utilizarea Al_2O_3 2-5 nm se datorează, probabil, numărului mare de centre acide (Al-OH_n) pe o unitate de suprafață. Grupările funcționale hidroxil Al-OH_n sporesc natura electrofilă a oxigenului peroxidic H_2O_2 cu formarea unui compus intermediar activ, care atacă molecula de olefină pe la spate, ca urmare a efectului steric manifestat de grupa metilică la C-10 și grupele metilice geminale. O altă particularitate importantă a procesului este, că molecula de Al-OH_n poate fi un factor de stabilizare a stării de tranziție și, ca urmare, a activității sistemului catalitic. În aceste interacțiuni un rol important îl joacă legăturile de hidrogen. Merită să fie remarcat faptul, că Al-OH_n participă la formarea unui produs secundar sub formă de o moleculă de apă, ceea ce este cu siguranță un aspect pozitiv în crearea unui proces acceptabil din punct de vedere ecologic. A fost stabilit, că după îndepărtarea catalizatorului din amestecul de reacție prin filtrare, spălare cu acetat de etil și uscare la 110°C , este posibilă reutilizarea acestuia până la cinci cicluri, fără scăderea activității catalitice. În prezent, derivații de 1,2,4-triazolici sunt folosiți pe scară largă atât în agricultură, cât și în medicină ca medicamente bactericide, antifungice, anticancerigene, antitumorale, antiinflamatoare, anticonvulsivante, antivirale și antituberculoase. Până în prezent, au fost propuse multe metode pentru sinteza compușilor din această clasă, care includ atât construcția inelului triazolic, cât și prepararea derivaților pe baza 1,2,4-triazolului. Pentru soluționarea acestei probleme au fost alese azidele izomere **13** și **14**. Metodele cunoscute pentru obținerea azidelor **13** și **14** cuprind deschiderea inelului epoxidic **12** prin acțiunea NaN_3 în prezența NH_4Cl la refluxare în alcoolii, sau agitarea cu NaN_3 într-o soluție apoasă de acid acetic la 30°C . Am constatat, că în primul caz se formează un amestec aproximativ egal de azide (randament total 36%), în timp ce în al doilea caz a fost atestată obținerea regiospecifică a compusului **13** (randament 61%).

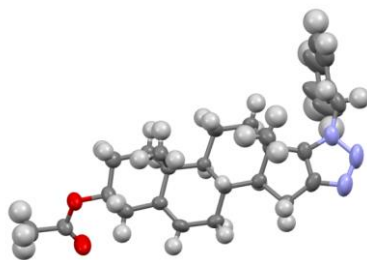
Activitatea 3. Obținerea precursorilor N- analogilor steroizi din seria pregnanică.

Pentru elaborarea noilor compuși bioactivi din seria dehidroepiandrosteronului **15**, care nu conțin urme de cupru, în cadrul etapei anul 2023 am folosit o metodologie de triazolizare, în care cetona **15** enolizabilă poate fi convertită în 1,2,3-triazol condensat cu ciclul D prin tratament cu benzilamină sau feniletilamină în prezența 4-nitrofenilazidei. În prima etapă a sintezei noastre, dehidroepiandrosteronul **15** a fost transformat în derivatul acetoxi **16**, care, prin interacțiunea cu benzilamină **17** și 4-nitrofenilazidă **18** într-un amestec de acid acetic și toluen la o temperatură

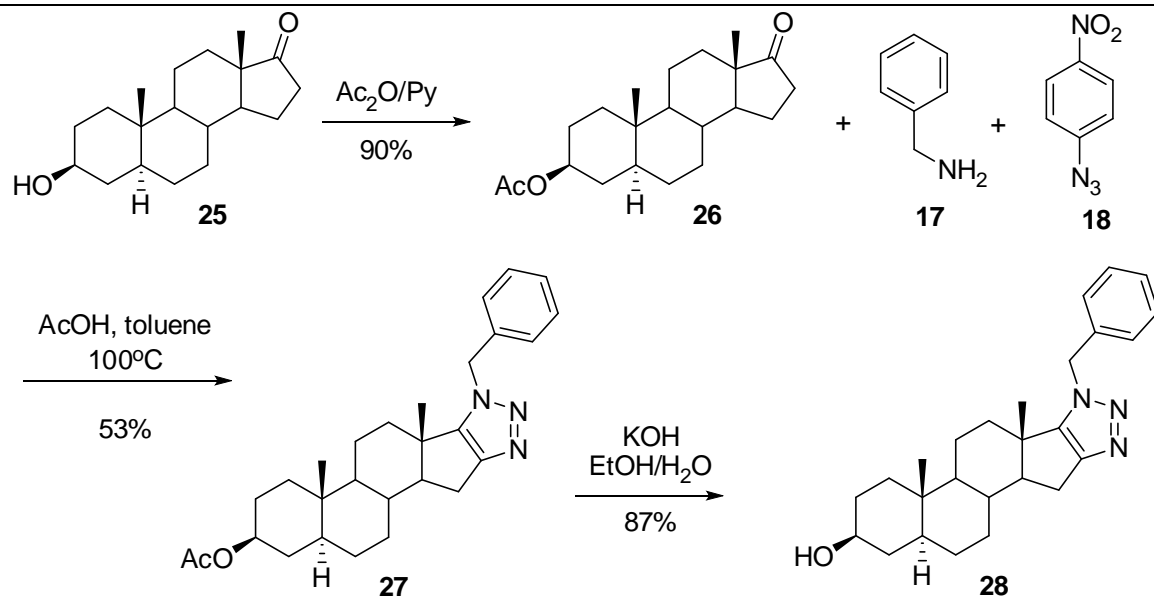
de 100°C, a furnizat 3β-acetoxi-androsten[16,17-d]-(1-benzil)-1*H*-1,2,3-triazolul **19**, care a fost supus hidrolizei producând compusul **20**.



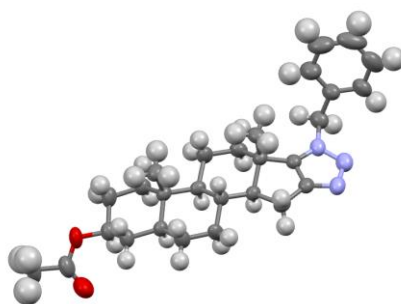
Structura compusului **23** fiind confirmată și prin difracție cu raze X.



O succesiune analogică de transformări a fost realizată în cazul androsteronului **25**.



Structura și stereochimia produsului de triazolizare **27** a fost stabilită prin analiza de difracție cu raze X.

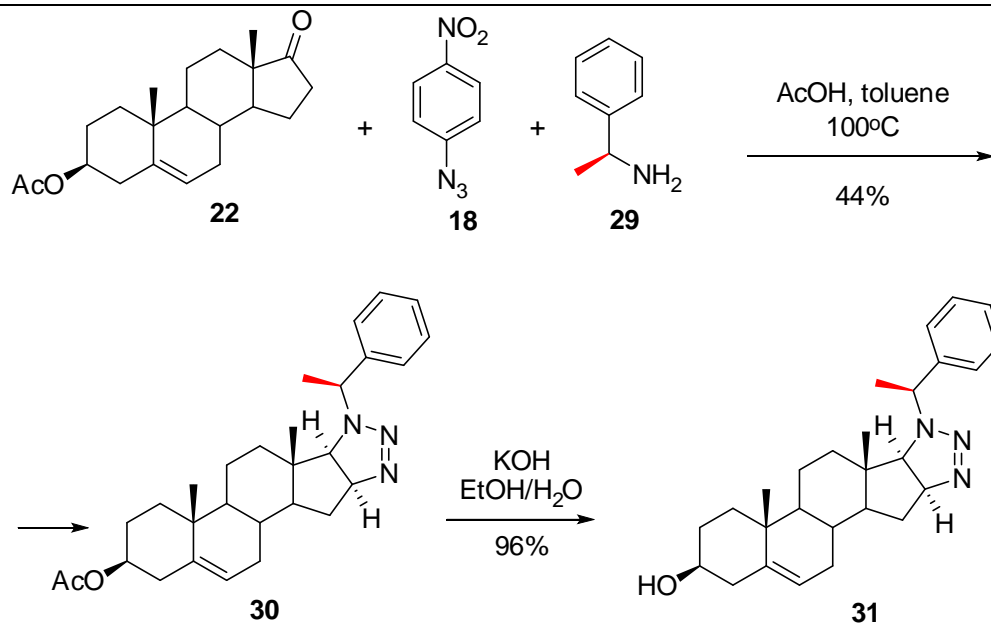


Structura a alcoolului **28** au fost stabilite pe baza metodelor fizico-chimice.

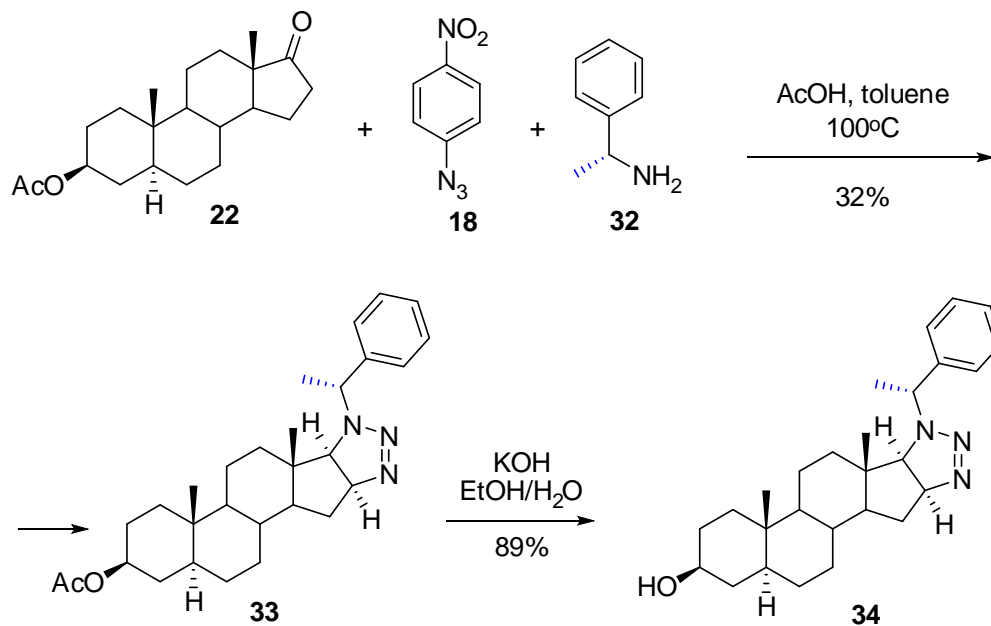
Activitatea 4. Utilizarea *N*-derivaților pregnenolonei în sinteza compuşilor cu fragment azolic în ciclul D.

Etapa cea mai importantă a sintezei androgenilor este transformarea pregnenolonului în 17α -OH-pregnenolon, apoi în dehidroepiandrosteron (DHEA), secretat de testicule și de cortexul suprarenalelor. Ambele reacții au loc cu implicarea enzimei CYP17A1. A fost demonstrat, că inhibarea citocromului CYP17A1 cu doze mari de ketoconazol, un medicament antifungic cunoscut, crește eficacitatea terapiei standard pentru cancerul de prostată rezistent la tratament hormonal. Cu toate acestea, medicamentul a fost foarte toxic și nu a putut fi utilizat pe scară largă. Până în prezent, a fost sintetizată o multitudine de derivați heterociclici ai androstanului și pregnanului, de exemplu, un derivat imidazolic cu proprietăți citotoxice, dar nu manifestă activitate contra celulelor tumorale ale cancerului de prostată.

A fost stabilit, ca numai în condițiile refluxării unui amestec format din cetona **22**, azida **18** și (S)-feniletilamină **29**, în amestecul solvenților: acid acetic și toluen, la o temperatură de 100°C , a fost demonstrată formarea aductului **30**, care a fost hidrolizat până la compusul **31**.



S-a constatat, că înlocuirea (S)-1-feniletanaminei **29** prin (R)-1-feniletanamina **32** conduce la creșterea randamentului produsului țintă **33**, care a fost transformat în alcoolul **34** cu un randament de 46% în două etape.



Activitatea CYP17A1 a fost determinată conform metodei cunoscute [Pechurskaya, T.A.; Lukashevich, O.P.; Gilep, A.A.; Usanov, S.A. Engineering, expression, and purification of “soluble” human cytochrome P45017a and its functional characterization. *Biochemistry*. 2008, 73, 806–811]. Compusul **34** are afinitate micromolară într-un interval de 1...2 pM ($K_{dapp} = 1,13 \pm 0,21 \mu\text{M}$).

6. Descrierea colaborării între organizația din RM și organizațiile partenere după caz, proiecte de cercetare/activități comune cu partenerii naționali și externi (specificul și continuitatea colaborării)

- **Caracterizarea spectrale RMN, GC-MS, IR:** Institutul de Chimie, USM
- **Evaluarea potențialului antitumorale:** Institutul de Chimie Bioorganică al ANȘB, Minsk, Belarusia; Institutul Cercetări Medicinale, Leuven, Belgia.
- **Caracterizarea spectrale prin analiza de difracție cu raze X:** Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Romania

7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații

1. **Monografii** (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

SUCMAN, N., MACAEV, F. Steroizi anabolizanți. Chisinau: USM, 220 p.

2. **Articole** în materiale ale conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova) incluse în sistemul de citare Web of Science

SIDORENKO L., SIDORENKO I., CHORNOPYSHUCHUK R., CEMORTAN I., CAPCELEA S., MACAEV F., ROTARU L., BADAN L., WESSEL N. Neural Circuits-Adjusted Diagnostic Approach to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation. In: *Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. eds. Nanotechnologies and Nano-biomaterials for Applications in Medicine. ICNBME 2023. IFMBE Proceedings*. Springer, Cham, 2023, vol. 91, pp. 564-573. Print ISBN978-3-031-42774-9, Online ISBN978-3-031-42775-6
https://doi.org/10.1007/978-3-031-42775-6_60 (SJR: 0.155)

3. Teze ale conferințelor științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. SUCMAN, N., COJOCARI, S., BILAN, D., MACAEV, F. Applying NMR for the detection of unusual reaction products of steroids. Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting, Praga/Cehia, 2023, Book of abstracts P.32
2. SUCMAN, N., COJOCARI, S., BILAN, D., POGREBNOI, V., MACAEV, F. Applying NMR for ascertaining the product's structure of unexpected dehydropregnenolone moiety skeletal rearrangement. Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting, Praga/Cehia, 2023, Book of abstracts P.32
3. CIOBANU, N., MACAEV, F., OCOPNAIA, N., OZOL, L. Some details in the synthesis of dihydropyrimidines. RSU International Student Conference-2023, "Biochemistry, Pharmacology, Physiology", 2023, Riga, Republic of Lituania, Book of abstracts P. 311.

3.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

SIDORENKO L., SIDORENKO I., CHORNOPYSHUCHUK R., CEMORTAN I., CAPCELEA S., MACAEV F., ROTARU L., BADAN L., WESSEL N. Neural Circuits-Adjusted Diagnostic Approach to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation. 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, Book of abstracts P. 111.

3.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

1. COJOCARI, S., BILAN, D., SUCMAN, N., STĂNGACI, E., MACAEV, F. Transforming the five-membered ring d in a pregnenolone derivative into a six-membered ring through skeletal rearrangement. Scientific seminar with international participation “New frontiers in natural product chemistry”. 2023, Chișinău, Republica Moldova. Book of abstracts P.29.
2. BILAN, D., COJOCARI, S., POGREBNOI, V., SUCMAN, N., MACAEV, F. The opening of dehydropregnenolone epoxide leading to the non-saturated skeletal rearrangement product. Scientific seminar with international participation “New frontiers in natural product chemistry”. 2023, Chișinău, Republica Moldova. Book of abstracts P.30.

3.4. în lucrările expoziții științifice internaționale:

1. MACAEV F., SUCMAN N., STINGACI E., SIDORENCO L., POGREBNOI V., ZVEAGHINȚEVA M., COJOCARI S. Synthesis of steroids with an azole moiety in the D ring and/or in the side chain as building blocks for the development of drugs for the treatment of prostate cancer. International fair of innovation and creative education for youth (ICE-USV) 7th edition, Suceava, Romania. Book of abstracts Publishing House “CYGNUS”, P.110
 2. MACAEV F., KHRIPACH V., STĂNGACI E., ZHABINSKII V., SUCMAN N., HRABAVETS I., BILAN D., TSYBRUK T., COJOCARI S., Clorură de 3-(2-((3S,10R,13S)-3-hidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1hiclo-penta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1-vinil-1Himidazol-3-ii cu activitate antitumorală contra cancerului de prostată. International fair of innovation and creative education for youth (ICE-USV) 7th edition, 2023, Suceava, Romania. Book of abstracts Publishing House “CYGNUS”, P.111
 3. MACAEV, F., SUCMAN, N., STINGACI, E., SIDORENCO, L., POGREBNOI, V., ZVEAGHINȚEVA, M., COJOCARI, S. Synthesis of steroids with an azole moiety in the D ring and/or in the side chain as building blocks for the development of drugs for the treatment of prostate cancer. Project 22.80013.8007.1BL. Salonul Internațional de Invenții și Inovații „TRAIAN VUIA” Timișoara, ediția a IX -a, 2023. P.115 (Medalie de Argint)
 4. MACAEV F., KHRIPACH V., STĂNGACI E., ZHABINSKII V., SUCMAN N., HRABAVETS I., BILAN D., TSYBRUK T., COJOCARI S., Clorură de 3-(2-((3S,10R,13S)-3-hidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1hiclo-penta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1-vinil-1Himidazol-3-ii cu activitate antitumorală contra cancerului de prostată. International Specialized Exhibition, “INFOINVENT” 2023, Book of abstracts, p. 37
 5. MACAEV, F., SUCMAN, N., STINGACI, E., SIDORENCO, L., POGREBNOI, V., ZVEAGHINȚEVA, M., COJOCARI, S. Synthesis of steroids with an azole moiety in the D ring and/or in the side chain as building blocks for the development of drugs for the treatment of prostate cancer. International Specialized Exhibition, “INFOINVENT” 2023, Book of abstracts, p. 188.
8. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumat/abstracte) la foruri științifice (obligatoriu)

1. *Comunicare.* **SIDORENKO L., SIDORENKO I., CHORNOPYSHUCHUK R., CEMORTAN I., CAPCELEA S., MACAEV F., ROTARU L., BADAN L., WESSEL N.** Neural Circuits-Adjusted Diagnostic Approach to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation. 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, September 20-23, 2023.

2. *Comunicări*. CIOBANU N.G., **MACAEV F.Z.** New catalytic conditions in the synthesis of dihydropyrimidine derivatives. International conference modern problems of theoretical and experimental chemistry devoted to the 90th anniversary of academician Rafiga Aliyeva, State University, Azerbaijan, Baku, 29-30 September 2022
3. *Comunicare*. CIOBANU N.G., **MACAEV F.Z.** Synthesis and activity of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones (thiones) using various organic catalysts. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 87th All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation "Issues of Theoretical Medicine". Ufa, Russia, May 23, 2022
4. *Rezumat*. CIOBANU, N., **MACAEV, F.**, OCOPNAIA, N., OZOL, L. Some details in the synthesis of dihydropyrimidines. RSU International Student Conference-2023, "Biochemistry, Pharmacology, Physiology", 27-31 martie 2023, Riga, Republic of Lituania.
5. *Rezumat*. COJOCARI, S. LXXXIV Conferința științifică și practică finală anuală a studenților și tinerilor oameni de știință cu participare internațională „Probleme actuale ale medicinei experimentale și clinice-2023”, Sankt Petersburg, Federația Rusă, 2023.
6. *Postere*. SUCMAN, N., COJOCARI, S., BILAN, D., **MACAEV, F.** Applying NMR for the detection of unusual reaction products of steroids. Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting, Praga, Cehia, 13-15 September 2023.
7. *Postere*. **SUCMAN, N.**, COJOCARI, S., BILAN, D., POGREBNOI, V., MACAEV, F. Applying NMR for ascertaining the product's structure of unexpected dehydropregnenolone moiety skeletal rearrangement. Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting, Praga, Cehia, 13-15 September 2023.
8. *Postere*. MACAEV, F., SUCMAN, N., **STINGACI, E.**, SIDORENCO, L., POGREBNOI, V., ZVEAGHINȚEVA, M., COJOCARI, S. Synthesis of steroids with an azole moiety in the D ring and/or in the side chain as building blocks for the development of drugs for the treatment of prostate cancer. Project 22.80013.8007.1BL. Salonul Internațional de Invenții și Inovații „TRAIAN VUIA” Timișoara, ediția a IX -a, 15-17 iunie 2023. (**Medalie de Argint**)
9. *Postere*. MACAEV F., SUCMAN N., STINGACI E., SIDORENCO L., POGREBNOI V., ZVEAGHINȚEVA M., **COJOCARI S.** Synthesis of steroids with an azole moiety in the D ring and/or in the side chain as building blocks for the development of drugs for the treatment of prostate cancer. International fair of innovation and creative education for youth (ICE-USV) 7th edition, July, 7 - 9, 2023, Suceava, Romania. (**Medalie de Aur**).
10. *Postere*. MACAEV F., KHRIPACH V., STÂNGACI E., ZHABINSKII V., SUCMAN N., HRABAVETS I., **BILAN D.**, TSYBRUK T., COJOCARI S. Clorură de 3-(2-((3S,10R,13S)-3-hidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1h ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1-vinil-1Himidazol-3-iiu cu activitate antitumorală contra cancerului de prostată. International fair of innovation and creative education for youth (ICE-USV) 7th edition, July, 7 - 9, 2023, Suceava, Romania. (**Medalie de Aur**).
11. *Postere*. BILAN, D., COJOCARI, S., **POGREBNOI, V.**, SUCMAN, N., MACAEV, F. The opening of dehydropregnenolone epoxide leading to the non-saturated skeletal rearrangement product. Scientific seminar with international participation "New frontiers in

- natural product chemistry”. October 12-13, 2023, Chişinău, Republica Moldova.
12. *Postere*. COJOCARI, S., BILAN, D., SUCMAN, N., STĂNGACI, E., MACAEV, F. Transforming the five-membered ring D in a pregnenolone derivative into a six-membered ring through skeletal rearrangement. Scientific seminar with international participation “New frontiers in natural product chemistry”. October 12-13, 2023, Chişinău, Republica Moldova.
13. *Postere*. MACAEV F., KHRIPACH V., STĂNGACI E., ZHABINSKII V., SUCMAN N., HRABAVETS I., BILAN D., TSYBRUK T., COJOCARI S., Clorură de 3-(2-((3S,10R,13S)-3-hidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1h ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1-vinil-1Himidazol-3-ium cu activitate antitumorală contra cancerului de prostată. International Specialized Exhibition, “INFOINVENT” 2023, 22-24 noiembrie 2023. (**Medalie de Argint**)
14. *Postere*. MACAEV, F., SUCMAN, N., STINGACI, E., SIDORENCO, L., POGREBNOI, V., ZVEAGHINŢEVA, M., COJOCARI, S. Sinteza steroizilor cu fragment azolic în ciclul D și/sau în catena laterală în calitate de compuși de bază pentru crearea medicamentelor destinate tratamentului cancerului de prostată. International Specialized Exhibition, “INFOINVENT” 2023, 22-24 noiembrie 2023. (**Medalie de Aur**).

9. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

MACAEV F., KHRIPACH V., STÂNGACI E., ZHABINSKII V., SUCMAN N., HRABAVETS I., BILAN D., TSYBRUK T., COJOCARI S. Clorură de 3-(2-((3S,10R,13S)-3-hidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium cu activitate antitumorală contra cancerului de prostată. Cerere de brevet de invenție MD №7505 din 15.06.2023.

10. Materializarea rezultatelor obținute

Teze susținute:

BILAN Dumitru, Sinteza și studiul oxindolilor optic activi, Teză de doctorat în științe chimice, specialitatea 143.01-chimie organică, conducător științific, prof. cerc, dr. hab. Fliur MACAEV.

ZVEAGHINȚEVA Marina, Sinteza și cercetarea 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor”, specialitatea 143.01 – Chimie Organică, conducător științific, m.c., prof. cerc, dr. hab. Fliur MACAEV.

11. Dificultățile în realizarea proiectului

-

12. Concluzii


Ro: Pentru prima dată s-a realizat un ciclul complet de creare a noilor precursori pentru prepararea azolilor steroidici, începând de la desing până la sinteză și caracterizarea completă a structurii lor prin variate metode de analiză fizico-chimică, inclusiv cea de difracție cu raze X. Au fost dezvoltate metode alternative, față de cele cunoscute, pentru construirea precursorilor azolilor steroidici din seria androstanică, folosind reacția de epoxidare, interacțiunea cu NaN_3 , HCl/MeOH și cuaternizarea. A fost elaborată o metodă de triazolizare a 3β -acetoxi-dehidroepiandrosteronului și 3β -acetoxi-androsteronului. A fost stabilit, că pentru obținerea 1.2.3-triazolilor condensați cu ciclul D al 3β -acetoxi-dehidroepiandrosteronului și 3β -acetoxi-androsteronului este necesar tratamentul de lungă durată cu benzilamină sau feniletilamină în prezența 4-nitrofenilazidei. A fost obținut un număr suficient de derivați steroidici, pentru testarea proprietăților inhibitoare ale acestora față de enzima CYP17A1, în scopul selectării celor mai activi compuși pentru teste biologice aprofundate. A fost stabilit, că clorură de 3-(2-((3S,10R,13S)-3-hidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1-vinil-1H-imidazol-3-ium este sintetizată mai ușor din reagenți accesibili decât derivatul corespunzător pregnanic cu un inel heterociclic la C-21 (medicament acetat de abirateronă). Totodată compusul se caracterizează printr-o activitate sporită antitumorală împotriva cancerului de prostată în concentrație de $1,11 \pm 0,24 \mu\text{M}$.

Eng: For the first time, a complete cycle of creating new precursors for the preparation of steroidal azoles was carried out, including the design, synthesis and complete characterization of their structure by various methods of physicochemical analysis, including X-ray diffractometry.

Alternative methods were developed, different from the known ones, for the construction of the steroidal azole precursors of the androstane series, with the use of the epoxidation reaction, the interaction with NaN_3 , HCl/MeOH and quaternization. A method for the triazolization of 3β -acetoxy-dehydroepiandrosterone and 3β -acetoxy-androsterone was developed. It was established that in order to obtain the 1.2.3-triazoles condensed with the D ring of 3β -acetoxy-dehydroepiandrosterone and 3β -acetoxy-androsterone, long-term treatment with benzylamine or phenylethylamine in the presence of 4-nitrophenylazide is necessary.

A sufficient number of steroid derivatives were obtained to test their inhibitory properties for the CYP17A1 enzyme, in order to select the most active compounds for in-depth biological tests. It was determined that 3-(2-((3S,10R,13S)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-2-oxoethyl)-1-vinyl-1H-imidazol-3-ium chloride is synthesized more easily from the accessible reagents than the corresponding pregnane derivative, containing an heterocyclic ring at C-21. At the same time, the compound is characterized by an increased antitumor activity against prostate cancer in a concentration of $1.11 \pm 0.24 \mu\text{M}$.

Conducătorul de proiect

 / m.c. Fliur MACAEV

Data: 14.12.2025

LS

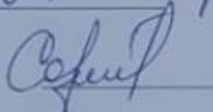


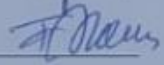
**Executarea devizului de cheltuieli total pentru anii 2022 - 2023, conform anexei nr. 2.3 din
contractele de finanțare**

Cifrul proiectului: 22.80013.8007.1BL

Cheltuieli, mii lei						
Denumirea	Cod		Anul de gestiune			
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat	Executat	Sold
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	39,5	-39,5	-	-	-
Servicii de cercetări științifice	222930	361,9	+27,6	389,5	389,5	0,0
Procurarea mașinilor și utilajelor	314110	183,4	-	183,4	183,4	0,0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	3,2	+11,9	15,1	15,1	0,0
Servicii de editare	222910	12,0	-	12,0	12,0	0,0
Total		600,		600,0	600,0	0,0

Conducătorul organizației  dr. hab., conf. ARÎCU Aculina

Contabil șef  Liliana COJOCARU

Conducătorul de proiect  m.c. Fliur MACAEV



Componența echipei proiectului

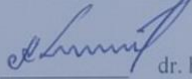
Cifrul proiectului 22.80013.8007.1BL

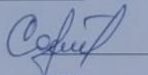
Echipa proiectului conform contractelor de finanțare în anii 2022 - 2023						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Macaev Fliur	1959	dr. hab.	-	03.01.2022	31.12.2023
2.	Sucman Natalia	1983	dr.	0.5	03.01.2022	31.12.2022
3.	Stingaci Eugenia	1938	dr.	0.5	03.01.2022	31.12.2023
4.	Sidorenco Ludmila	1986	dr.	0.5	03.01.2023	31.12.2023
5.	Pogrebnoi Vsevolod	1987	dr.	0.5	03.01.2022	31.12.2023
6.	Zveaghințeva Marina	1973	f/t	0.5	03.01.2022	31.12.2023
7.	Cojocari Sergiu	1998	f/t	0.5	03.01.2023	31.12.2023
8.	Bilan Dmitri	1987	dr.	0.5	03.01.2022	31.12.2022


Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	62%
--	-----

Modificări în componența echipei pe parcursul anilor 2022 - 2023					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	Sidorenco Ludmila	1986	dr.	0.5	03.01.2023
2.	Cojocari Sergiu	1998	f/t	0.5	03.01.2023


Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	57%
---	-----

Conducătorul organizației  dr. hab., conf. ARICU Aculina

Contabil șef  Liliana COJOCARU

Conducătorul de proiect  m.c. Fliur MACAEV

11.12.2023



EXTRAS

din procesul verbal nr. 6 al ședinței Consiliului Științific
al Institutului de Chimie din 11 decembrie 2023

Au fost prezenți:

15 membri ai Consiliului științific (din 19 membri):

Dr. hab., conf. cerc. Arîcu Aculina; dr., conf. cerc. Cocu Maria; acad., prof. Lupașcu Tudor; acad., prof. Duca Gheorghe; dr. hab., prof. cerc. Macaev Fliur; dr. hab., conf. cerc. Povar Igor; dr. hab., conf. cerc. Bulhac Ion; dr. hab., conf. cerc. Kulcițki Veaceslav; dr., conf. cerc. Lozan Vasile; dr. conf. cerc. Gorincioi Natalia; dr. Oleg Petuhov; dr. Bălan Iolanta; dr. Bogdevici Oleg; dna Mitina Tatiana; dr. Druță Vadim.

Agenda ședinței

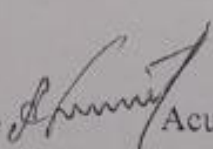
1. Audierea raportului științific anual (etapa a. 2023) și final (perioada 2022-2023) privind implementarea proiectului bilateral moldo-belarus

S – A AUDIAT: Raportul științific anual și final al proiectului cu titlul: *"Sinteza steroizilor cu fragment azolic în ciclul D și/sau în catena laterală în calitate de compuși de bază pentru crearea medicamentelor destinate tratamentului cancerului de prostate"* (Cifrul proiectului: **22.80013.8007.1BL**). Director de proiect: memb. cor., dr. hab. în șt. chimice, prof. cerc. **Fliur MACAEV**.

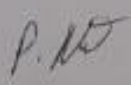
S – A HOTĂRÂT:

A aproba raportul științific anual (etapa a. 2023) și final (2022-2023) al proiectului cu titlul: *"Sinteza steroizilor cu fragment azolic în ciclul D și/sau în catena laterală în calitate de compuși de bază pentru crearea medicamentelor destinate tratamentului cancerului de prostate"* (Cifrul proiectului: **22.80013.8007.1BL**).

Președintele Consiliului Științific

Dr. habilitat în șt. chimice, conf. cerc.  Aculina ARÎCU

Secretar științific

Dr. în șt. chimice, conf. cerc.  Maria COCU

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI
CERCETĂRII AL
REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT
DIN MOLDOVA

MD-2009, mun. Chișinău
str. A.Mateevici 60
tel.: (+373) 22244821, fax: 22244248
www.usm.md, email: rector@usm.md



MINISTRY OF EDUCATION AND
RESEARCH OF
THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MOLDOVA STATE UNIVERSITY

MD-2009, Chisinau
A.Mateevici str. 60
phone: (+373) 22244821, fax: 22244248
www.usm.md, email: rector@usm.md

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC al USM

EXTRAS

din proces-verbal nr.2
al ședinței din 14 decembrie 2023
a Consiliului Științific al Universității de Stat din Moldova

Au fost prezenți: 14 membri din 15

Obiect de referință:

Aprobarea rapoartelor științifice finale ale proiectelor bi-multilaterale

Ca urmare a prezentării publice se aprobă rezultatele științifice finale (2022-2023), obținute în cadrul proiectului bilateral *Sinteza steroizilor cu fragment azolic în ciclul D și/sau în catena laterală în calitate de compuși de bază pentru crearea medicamentelor destinate tratamentului cancerului de prostată*, cu cifrul 22.80013.8007.1BL, conducător de proiect **Fluor MACAEV**.

Președintele Consiliului Științific
profesor universitar



Georgeta Stepanov

Secretar al ședinței

Lilia Spînu