

RECEPȚIONAT

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.

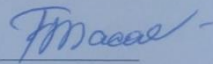



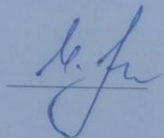
RAPORT ANUAL 2023
privind executarea proiectului bi/multilateral

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 2023

1. Etapele și activitățile proiectului pentru anul 2023 planificate conform contractului de finanțare

Etapa: Realizarea sintezei chimice a steroizilor 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
Activitatea 1. Obținerea precursorilor N- analogilor steroizi din seria pregnanică.
Activitatea 2. Utilizarea N-derivaților pregnenolonei în sinteza compușilor cu fragment azolic în ciclul D.

2. Etapele și activitățile proiectului pentru anul 2023 realizate

Etapa: Realizarea sintezei chimice a steroizilor 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

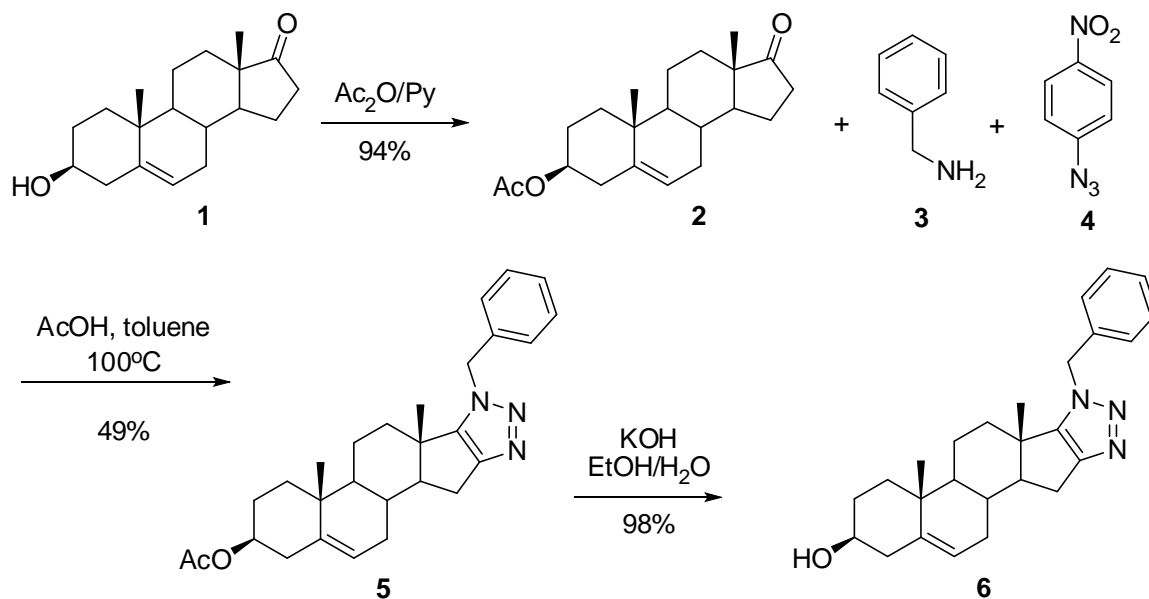
Cancerul de prostată (CP) este cea mai comună formă de cancer la bărbați în țările dezvoltate. Se știe că reducerea nivelului de androgeni la pacienții cu CP determină regresia tumorii. Calea androgenică rămâne ținta principală a terapiei CP, aceasta joacă un rol principal în formarea și progresia acestei 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 văză 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 17α -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.

Activitatea 1. Obținerea precursorilor N- analogilor steroizi din seria pregnanică.

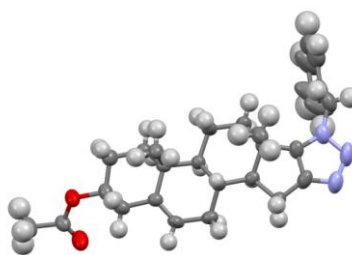
Sinteză substanțelor noi pe baza hormonului steroid polifuncțional dehidroepiandrosteron **1** prezintă interes datorită prezenței grupărilor ceto- și hidroxil în molecula acestuia, precum și a legăturii duble carbon-carbon cu reactivitate sporită, care au, ca rezultat, efect asupra receptorilor androgeni.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

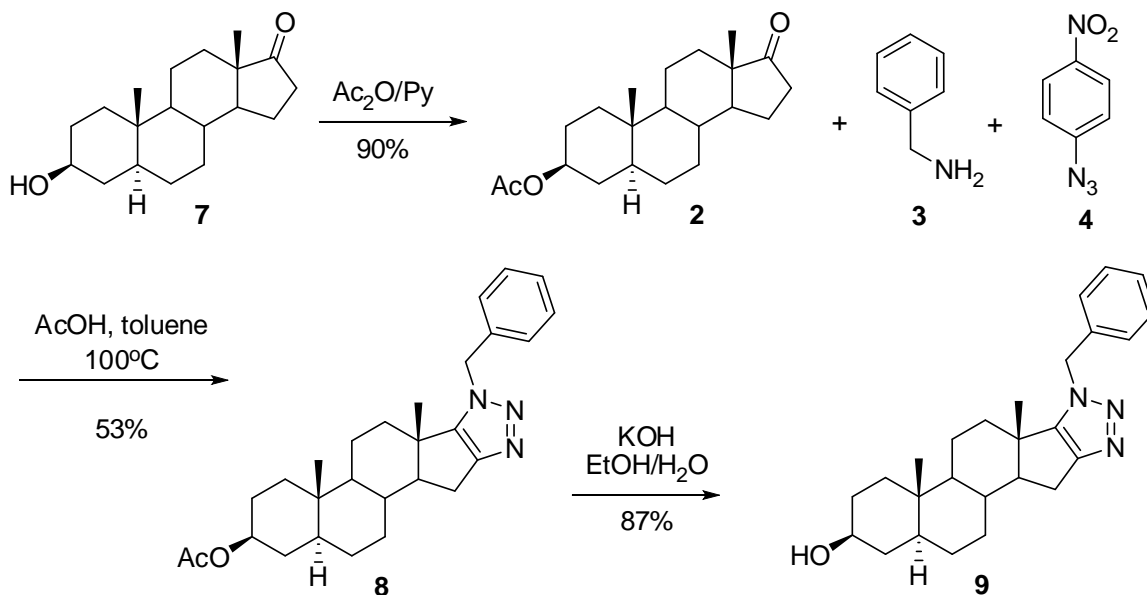
Pentru elaborarea noilor compuși bioactivi din seria dehidroepiandrosteronului **1**, care nu conțin urme de cupru, în cadrul etapei curente am folosit o metodologie de triazolizare, în care cetona **1** enolizabilă poate fi convertită în 1,2,3-triazol condensat cu ciclul D prin tratament cu benzilamină sau feniletilamină în prezența 4-nitrofenilazidei. În prima etapă a sintezei noastre, dehidroepiandrosteronul **1** a fost transformat în derivatul acetoxi **2**, care, prin interacțiunea cu benzilamină **3** și 4-nitrofenilazidă **4** într-un amestec de acid acetic și toluen la o temperatură de 100°C, a furnizat 3β-acetoxi-androsten[16,17-d]-(1-benzil)-1H-1,2,3-triazolul **5**, care a fost supus hidrolizei producând compusul **6**.



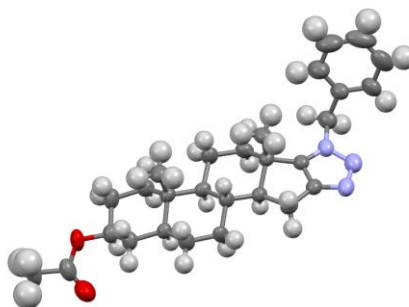
Structura compusului **5** fiind confirmată și prin difracție cu raze X.



O succesiune analogică de transformări a fost realizată în cazul androsteronului **7**.



Structura și stereochimia produsului de triazolizare **8** a fost stabilită prin analiza de difracție cu raze X.



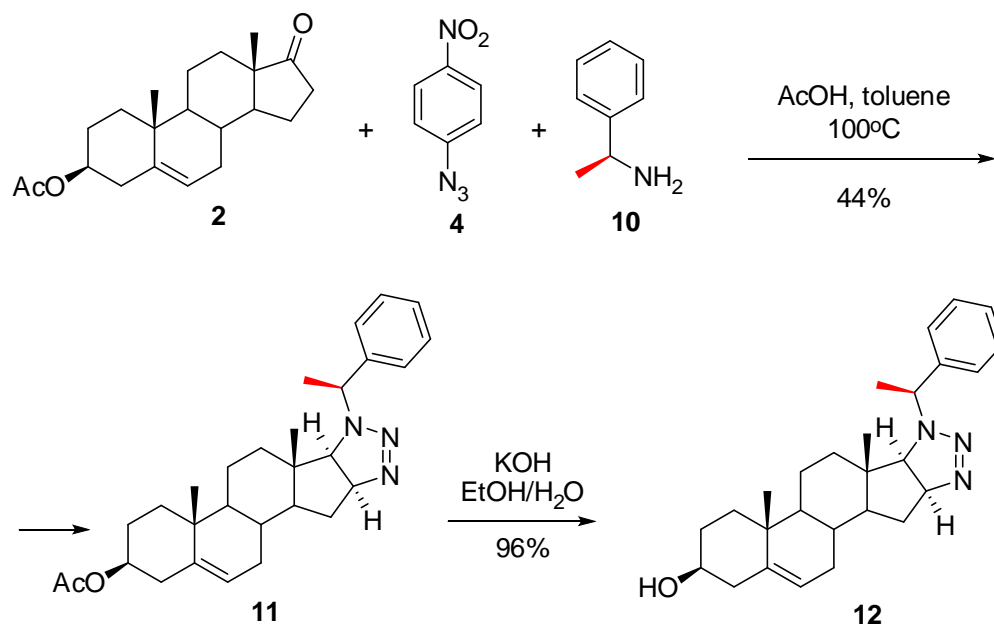
Structura a alcoolului **9** au fost stabilite pe baza metodelor fizico-chimice.

Activitatea 2. Utilizarea *N*-derivaților pregnenolonei în sinteza compușilor cu fragment azolic în ciclul D.

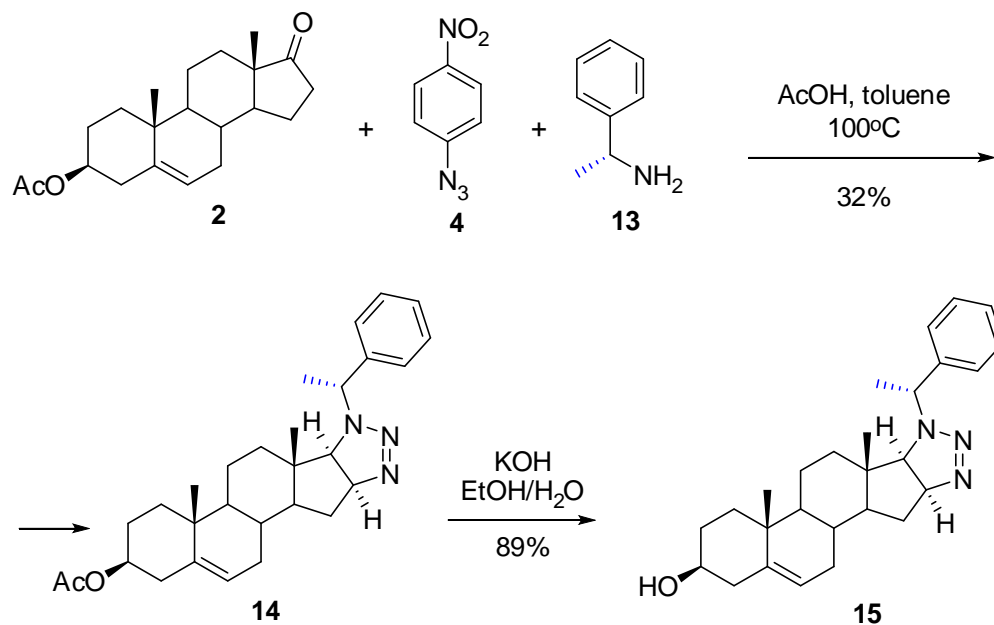
Etapă cea mai importantă a sintezei androgenilor este transformarea pregnenolonului în 17α -OH-pregnenolon, apoi în dehidroepiandrosteron (DHEA), secretat de testicule și de cortexul suprarenalelor. Ambele reacții au loc cu implicarea enzimei CYP17A1. A fost demonstrat, că inhibarea citocromului CYP17A1 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 **2**, azida **4** și feniletilamină **10**, în amestecul solvenților: acid acetic și toluen, la o temperatură de 100°C, a fost demonstrată formarea aductului **11**, care a fost hidrolizat până la compusul **12**.



S-a constatat, că înlocuirea (S)-1-feniletanaminei **10** prin (R)-1-feniletanamina **13** conduce la creșterea randamentului produsului țintă **14**, care a fost transformat în alcoolul **15** cu un randament de 46% în două etape.



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 **15** are afinitate micromolară într-un interval de 1...2 pM ($K_{dapp} = 1,22 \pm 0,24 \mu\text{M}$). Ca rezultat, au fost efectuate design-ul, sinteza și caracterizarea structurii steroizilor din seria pregnanului, care au fost supuse caracterizării spectrale prin analiza de difracție cu raze X la Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, România și evaluării potențialului biologic Institutul de Chimie Bioorganică al ANȘB, Minsk, Belarus și la Institutul Cercetări Medicinale, Leuven, Belgia.

3. Rezultatele și indicatorii de cuantificate a rezultatelor pentru anul 2023 planificate conform contractului de finanțare

Rezultate planificate:

Indicatorii de cuantificate a rezultatelor planificați:

- 1) Vor fi obținuți precursori ai N-analogilor ciclului A și B al steroizilor.
- 2) Pentru diseminarea rezultatelor vor fi utilizate platformele de diseminare în cadrul evenimentelor științifice internaționale
- 3) Vor fi obținuți compuși steroidici cu fragment azolic în ciclul D și/sau în catena laterală, care pot fi utilizați pentru elaborarea remediilor terapeutice.
- 4) Rezultatele proiectului vor fi publicate în reviste specializate. Principalele rezultate științifice și realizări practice ale proiectului vor fi introduse în profilurile echipei de pe pagina web a Institutului de Chimie.

4. Rezultatele și indicatorii de cuantificate a rezultatelor pentru anul 2023 obținute

Rezultate obținute:

Indicatorii de cuantificare a rezultatelor obținuți:

1. Au fost optimizate condițiile de reacție pentru obținerea a precursori ai N-analogilor steroidici.
2. Pentru diseminarea rezultatelor au fost utilizate platformele de diseminare în cadrul evenimentelor științifice internaționale.
3. A fost realizarea 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. Rezultatele proiectului a fost prezentate sub formă de 14 lucrări științifice
Informația despre proiect a fost introdusă în profilurile echipei de pe pagina web a Institutului de Chimie, USM.
5. Rezultatele obținute din cadrul proiectului au fost prezentate la Expozițiile și Saloanele Internaționale de invenții și inovații Euroinvent 2023, Traian Vuia, InfoInvent 2023, International

fair of innovation and creative education for youth (ICE-USV) și apreciată cu medalie de aur -3, și argint-2.

5. 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)

A fost organizat un seminar on-line de valorificare a rezultate de cercetare din cadrul proiectului, cu participarea colegilor din Belarus pentru totalizarea activităților de an de cercetare și colaborare.

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

6. 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 (**Medalie de Aur**).
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-1h ciclopenta[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 (**Medalie de Aur**).
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-1h ciclopenta[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(**Medalie de Argint**)
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 (**Medalie de Aur**).

7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumat/abstracte) la foruri științifice

1. *Poster.* 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.
2. *Poster.* **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.
3. *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.
4. *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.
5. *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.
6. *Poster.* 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.
7. *Poster.* 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.
8. *Poster.* 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-iu 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.
9. *Poster.* 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, Chișinău, Republica Moldova.
10. *Poster.* 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.
11. *Poster.* 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. International Specialized Exhibition, “INFOINVENT” 2023, 22-24 noiembrie 2023.
12. *Poster.* MACAEV, F., SUCMAN, N., STINGACI, E., SIDORENCO, L., POGREBNOI, V., ZVEAGHINŢEVA, M., COJOCARI, S. 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. International Specialized Exhibition, “INFOINVENT” 2023, 22-24 noiembrie 2023.

8. 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.

9. Materializarea rezultatelor obținute

Teze susținute:

ZVEAGHINŢEVA 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.

10. Dificultățile în realizarea proiectului

-

11. Concluzii

1. A fost efectuat design-ul, sinteza și caracterizarea structurii steroidilor din seria pregnanului, care au fost supuse caracterizării spectrale prin analiza de difracție cu raze X la Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” din or. Iași, România și evaluării potențialului biologic la Institutul de Chimie Bioorganică al ANŞB din or. Minsk, Belarus.
2. 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.
3. 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, dedicate creării medicamentelor antitumorale.
4. A fost stabilit, că 3β-acetoxi-androsten[16,17-d]-(1-feniletil)-1H-1,2,3-triazol este sintetizată mai ușor din reagenți accesibili decât derivatul corespunzător pregnanic cu un inel imidazolic la C-21. Totodată compusul se caracterizează printr-o activitate sporită antitumorală împotriva cancerului de prostată în concentrație de $1,11 \pm 0,24 \mu\text{M}$.

1. The design, synthesis and characterization of the structure of steroids belonging to the pregnane series was carried out. The obtained compounds were characterized by X-ray diffraction analysis at the Institute of Macromolecular Chemistry "Petru Poni" in Iași, Romania and were subjected to the evaluation of the biological potential at the Institute of Bioorganic Chemistry of NASB in Minsk, Belarus.
2. 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.
3. A sufficient number of steroid derivatives was obtained to test their inhibitory properties for the CYP17A1 enzyme, in order to select the most active compounds for in-depth biological tests, dedicated to the creation of antitumor drugs.
4. It was determined that 3β -acetoxy-androstene[16,17-d]-(1-phenylethyl)-1H-1,2,3-triazole is synthesized more easily from the accessible reagents than the corresponding pregnane derivative, containing an imidazole 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

F. Macaev / m.c. Fliur MACAEV

Data: 15.12.2023

LS

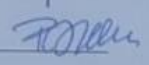


Executarea devizului de cheltuieli pentru anul 2023, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare

Cheltuieli, mii lei						
Denumirea	Cod		Anul de gestiune			
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat	Executat	Sold
Servicii de editare	222910	12,0	-	12,0	12,0	0,0
Servicii de cercetări științifice contractate	222930	194,8	-	194,8	194,8	0,0
Procurarea mașinilor și utilajelor	314110	90,0	-	90,0	90,0	0,0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	3,2	-	3,2	3,2	0,0
Total		300.0		300.0	300.0	0.0

Conducătorul organizației  dr. hab., conf. ARÎCU Aculina

Contabil șef  Liliana COJOCARU

Conducătorul de proiect  m.c. Fliur MACAEV

Data

LS



Componența echipei proiectului

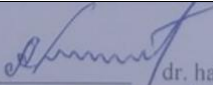
Cifrul proiectului 22.80013.8007.1BL

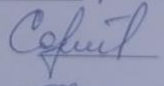
Echipea proiectului conform contractului de finanțare din anul 2023						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Macaev Fliur	1959	dr. hab.	-	03.01.2023	31.12.2023
2.	Sucman Natalia	1983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

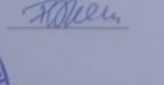
Pondere tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	57%
---	-----

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2023					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					

Pondere 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

Data: 11.11.2023

LȘ



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. Bogădevici Oleg; dna Mitina Tatiana; dr. Druță Vadim.

Agenda ședinței

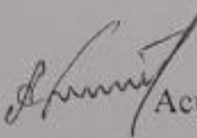
1. Audierea raportului științific anual (etapa a. 2023) și final (perioada 2022-2023) privind implementarea proiectului bilateral moldo-belarus

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**.

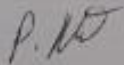
S – A HOTĂRÂT:

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 anuale ale proiectelor bi-multilaterale

Ca urmare a prezentării publice se aprobă rezultatele științifice anuale (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 Fliur MACAEV.

Președintele Consiliului Științific
profesor universitar



Georgeta Stepanov

Secretar al ședinței

Lilia Spînu